

Aus der Klinik Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Diagnostischer und prognostischer Stellenwert
des Biomarkers Galectin-3
bei diastolischer Dysfunktion und
Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion –
Ergebnisse der DIAST-CHF-Studie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Annika Glück

aus

Bassum

Göttingen 2020

Dekan:	Prof. Dr. Wolfgang Brück
Referent/in:	Prof. Dr. Frank Edelmann
Referent/in:	PD Dr. Steffen Unkel
Drittreferent/in:	Prof. Dr. Thorsten Roland Döppner

Datum der mündlichen Prüfung: 10.11.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel

"Diagnostischer und prognostischer Stellenwert des Biomarkers Galectin-3 bei diastolischer Dysfunktion und Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion – Ergebnisse der DIAST-CHF-Studie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Herzinsuffizienz und ventrikuläre Dysfunktion	1
1.1.1 Allgemeine Definition der Herzinsuffizienz	1
1.1.2 Pathophysiologie.....	2
1.1.3 Epidemiologie und Ätiologie	5
1.1.4 Diagnostik der diastolischen Dysfunktion und HFpEF	6
1.1.5 Therapie und Prognose.....	8
1.2 Biomarker.....	10
1.2.1 Galectin-3.....	10
1.2.2 Galectin-3 und dessen Relation zur HFpEF	10
1.3 Zielsetzung.....	11
2 Material und Methoden	13
2.1 Übersicht.....	13
2.2 Patientenscreening.....	14
2.3 Untersuchungen.....	14
2.3.1 Anamnese.....	14
2.3.2 Klinische Untersuchung	15
2.3.3 Labordiagnostik.....	16
2.3.4 Spezifische Labordiagnostik: Galectin-3.....	17
2.3.5 Spezifische Labordiagnostik: NT-proBNP.....	17
2.3.6 Elektrokardiographie.....	17
2.3.7 6-Minuten-Gehtest	18
2.3.8 Echokardiographie	19
2.3.9 Psychosoziale Selbstbeurteilungsfragebögen.....	20
2.4 Kollektiveinteilung.....	20
2.5 Statistik	21
3 Ergebnisse	25
3.1 Baseline-Parameter	25
3.1.1 Das Gesamtkollektiv	25
3.1.2 Grundlegende Patientendaten	26
3.1.3 Kardiale Risikofaktoren und Vorerkrankungen.....	27
3.1.4 Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz	28
3.1.5 Laborwerte	29
3.1.6 Echokardiographie	29
3.1.7 Medikamente	31

3.2	Assoziationen von Galectin-3.....	33
3.2.1	Überprüfung eines Zusammenhangs von Galectin-3 mit klinischen Variablen der HFpEF..	33
3.2.2	Lineare Zusammenhänge von Galectin-3/NT-proBNP mit Testergebnissen der DIAST-CHF-Studie	33
3.2.2.1	Assoziation zwischen Galectin-3 und erhöhtem LAP	34
3.2.2.2	Assoziation zwischen Galectin-3 und Herzinsuffizienzsymptomatik.....	36
3.3	Diagnosefähigkeit – ROC-Kurven	38
3.3.1	Diagnosefähigkeit einer HFpEF durch Galectin-3 für Patienten der DIAST-CHF-Studie....	38
3.3.2	Binäre Testentscheidung: Der Galectin-3-Trennwert.....	41
3.4	Prognostische Qualität von Galectin-3 für Patienten der DIAST-CHF-Studie.....	41
3.4.1	Überlebensfunktionen in Abhängigkeit vom Galectin-3-Wert	41
3.4.2	Überlebensfunktionen in Abhängigkeit vom erhöhten linksatrialen Druck	44
3.4.3	Vorhersagemodell des Sterblichkeitsrisikos anhand von Galectin-3 und weiteren Baseline- Parametern.....	46
3.4.4	Multivariates Prognosemodell unter Adjustierung der glomerulären Filtrationsrate.....	47
3.4.5	Überlebensfunktionen des kombinierten Endpunktes Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung	48
3.4.6	Vorhersagemodell des kombinierten Endpunktes Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung anhand von Galectin-3 und weiteren Baseline-Parametern.....	50
3.5	Prognostische Qualität von NT-proBNP für Patienten der DIAST-CHF-Studie	51
3.6	Überlebensfunktionen des kombinierten Endpunktes: Kombination Galectin-3 und NT-proBNP	54
4	Diskussion	56
4.1	DIAST-CHF-Studie und Galectin-3.....	56
4.2	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	57
4.3	Baseline-Daten	57
4.4	Assoziationen	58
4.5	Diagnostik	60
4.6	Prognose/Therapie.....	63
4.7	Limitationen der Dissertation.....	65
5	Zusammenfassung.....	67
6	Literaturverzeichnis	69
7	Danksagung.....	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema Druck-Volumen-Diagramm der Herzaktion (selbst erstellt in Anlehnung an Schmidt und Pieske 2002).....	4
Abbildung 2: Kollektiveinteilung anhand von E/e' und LAVI.....	21
Abbildung 3: ROC-Kurve 1 – Diagnosefähigkeit von Galectin-3 und NT-proBNP ohne Vorliegen von Symptomatik und erhöhtem LAP.....	39
Abbildung 4: ROC-Kurve 2 – Diagnosefähigkeit von Galectin-3 und NT-proBNP bei Vorliegen von Symptomatik und erhöhtem LAP.....	40
Abbildung 5: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Galectin-3-Quartilen für den Endpunkt Mortalität.....	42
Abbildung 6: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Galectin-3 für den Endpunkt Mortalität.....	44
Abbildung 7: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit vom LAP für den Endpunkt Mortalität.....	45
Abbildung 8: Darstellung des Sterberisikos anhand von Galectin-3 und weiteren Parametern.....	46
Abbildung 9: Überlebensfunktionen für den kombinierten Endpunkt in Abhängigkeit von Galectin-3.....	49
Abbildung 10: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von NT-proBNP für den Endpunkt Mortalität.....	52
Abbildung 11: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von NT-proBNP für den kombinierten Endpunkt.....	53
Abbildung 12: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Galectin-3 und NT-proBNP für den kombinierten Endpunkt.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	
Framingham-Kriterien (McKee et al. 1971).....	16
Tabelle 2:	
Kollektiveinteilung.....	25
Tabelle 3:	
Baseline-Charakteristika in Abhängigkeit vom LAP.....	26
Tabelle 4:	
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren in Abhängigkeit vom LAP.....	27
Tabelle 5:	
Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom LAP.....	28
Tabelle 6:	
Laborparameter in Abhängigkeit vom LAP.....	29
Tabelle 7:	
Echokardiographische Kenngrößen in Abhängigkeit vom LAP.....	30
Tabelle 8:	
Medikation in Abhängigkeit vom LAP.....	32
Tabelle 9:	
Lineare Korrelationen nach Pearson.....	34
Tabelle 10:	
Zusammenhang von erhöhtem LAP und Galectin-3 (und weiteren Parametern).....	35
Tabelle 11:	
Zusammenhang von erhöhtem LAP und Galectin-3 unter Einfluss von NT-proBNP.....	35
Tabelle 12:	
Zusammenhang von Herzinsuffizienzsymptomatik und Galectin-3 (und weiteren Parametern).....	36
Tabelle 13:	
Zusammenhang von Herzinsuffizienzsymptomatik und Galectin-3 unter Einfluss von erhöhtem LAP (und weiteren Parametern).....	37
Tabelle 14:	
Zusammenhang von Herzinsuffizienzsymptomatik und Galectin-3 unter Einfluss von erhöhtem LAP und NT-proBNP (und weiteren Parametern).....	38

Tabelle 15:	
Prognosemodell für den Endpunkt Mortalität anhand von Galectin-3 und weiteren Baseline-Parametern.....	48
Tabelle 16:	
Prognosemodell für den kombinierten Endpunkt Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung anhand von Galectin-3 und weiteren Baseline-Parametern.....	50

Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>angiotensin-converting enzyme</i>
Aldo-DHF	<i>aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure</i>
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
AUC	<i>area under the curve</i>
A-Welle	Geschwindigkeit der späten diastolischen Füllung der linken Herzkammer
BMI	Body Mass Index
CD	Cluster of Differentiation
CHF	<i>chronic heart failure</i>
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CRD	<i>carbohydrate-recognition domain</i>
CRP	C-reaktives Protein
DHF	<i>diastolic heart failure</i>
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
e´	frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
E/e´	Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
E-Welle	Spitzengeschwindigkeit der frühen diastolischen Füllung der linken Herzkammer
Fram. Sum	Framingham sum, Summierung von Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF-ACTION	<i>heart failure: a controlled trial investigation outcomes of exercise training</i>
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IQR	<i>interquartile range</i>
KI	Konfidenzintervall
LA	Linkes Atrium
LAP	Linksatrialer Druck
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
Lg	Logarithmus
LV	Linker Ventrikel
LVEDP	Linksventrikulärer Enddiastolischer Druck
MAGGIC	<i>meta-analysis global group in chronic heart failure</i>

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M-Mode	<i>time in motion</i> in der Echokardiographie
NT-proBNP	N-terminales Fragment der Vorform des <i>brain natriuretic peptide</i>
NYHA	New York Heart Association
OR	<i>odds ratio</i>
PREVEND	<i>prevention of renal and vascular end stage disease</i>
Pw	<i>pulsed wave</i>
p-Wert	Signifikanzwert
Q	Quartil
R	Korrelationskoeffizient
ROC	<i>receiver operating characteristics</i>
SENIORS	<i>study effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalization in seniors with heart failure</i>
SF-36	Short-Form-36, Gesundheitsfragebogen
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STD	Standardabweichung
SWEDIC	<i>swedish doppler-echocardiographic study</i>
TOPCAT	<i>treatment of preserved cardiac function heart failure with aldosterone antagonist</i>
V1-V6	Wilsonableitungen
W	Weiblich

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz und ventrikuläre Dysfunktion

1.1.1 Allgemeine Definition der Herzinsuffizienz

Die aktuelle Herzinsuffizienzdefinition der European Society of Cardiology (ESC) basiert auf drei Säulen. Erstens differenzieren Ponikowski et al. Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz, die in der Summe als Syndrom bezeichnet werden. Zeichen sind zum Beispiel ein erhöhter Jugularvenendruck, pulmonale Rasselgeräusche und ein verlagertes Herzspitzenstoß. Zu den Symptomen zählen bspw. Dyspnoe, Orthopnoe oder Fatigue. Als zweiter wichtiger Bestandteil wird die Ätiologie, das heißt eine strukturelle oder funktionelle kardiale Schädigung genannt, die in die letzte Säule, das Resultat, mündet. Hervorzuheben ist hierbei, dass die Leitlinien der ESC einerseits eine reduzierte kardiale Auswurfleistung beschreiben, andererseits alternativ erhöhte intrakardiale Druckverhältnisse, z. B. des linken Ventrikels, als mögliches Resultat einer Herzinsuffizienz aufführen (Ponikowski et al. 2016). Die Kollektiveinteilung dieser Dissertation beruht auf dem linksatrialen Druck (LAP), einem Parameter, mit dem sich ein erhöhter linksventrikulärer Druck nichtinvasiv abschätzen lässt.

Dass der Symptomatik ein hoher Stellenwert in der Herzinsuffizienzdefinition- sowie Diagnostik zugemessen wird, zeigt sich in weiteren Publikationen. So kategorisiert die New York Heart Association (NYHA) Patienten anhand des Auftretens von Dyspnoe bei körperlicher Leistung.

Um eine Aussage über den klinischen Nutzen eines Parameters in Bezug auf Herzinsuffizienz zu treffen, muss ein Zusammenhang von diesem und etablierten Kenngrößen klinischer Charakterisierung der Erkrankung geprüft werden. Charakterisiert wird eine Herzinsuffizienz durch die bereits genannten Symptome, Zeichen und intrakardialen Druckverhältnisse (Ponikowski et al. 2016), sodass diese Kernelemente der statistischen Untersuchung der Dissertation waren.

Die Ejektionsfraktion (EF) des Herzens trägt zur Herzinsuffizienzdefinition bei. Man unterscheidet Patienten, deren EF erhalten ist (HFpEF) von Patienten mit reduzierter EF (HFrEF) (Ponikowski et al. 2016). Während bei einer reduzierten EF das Herz keine adäquate Auswurfleistung während der Systole erbringt, können bei erhaltener EF

Mechanismen während der Diastole gestört sein, die zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beitragen. Pathophysiologisch liegt dann z. B. eine Störung in der aktiven Relaxation oder in der Compliance vor (Zile et al. 2004). Sofern die diastolischen Dysfunktionen mit Herzinsuffizienzsymptomatik einhergehen, kann von einer manifesten HFpEF gesprochen werden (Ponikowski et al. 2016). Die Angaben beziehen sich hierbei auf die chronische Herzinsuffizienz.

Es sei außerdem darauf hingewiesen, dass Ponikowski et al. in den ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz erstmals die Terminologie der HFmrEF (*heart failure with mid-range ejection fraction*) einführten, die eine Mittelstellung zwischen einer HFrEF und HFpEF einnehmen soll. Ziel war es, Patienten mit eingeschränkter EF (40-49%) eine eigene Entität zu verleihen, um somit die noch in den Leitlinien von 2012 vorzufindende Übergangszone von Patienten eindeutig zuordnen zu können (Ponikowski et al. 2016). Diese Erneuerung zeigt die Dynamik der Herzinsuffizienzdefinition sowie -Diagnostik und verdeutlicht die Möglichkeit, den etablierten Algorithmus durch weitere Parameter zu ergänzen oder zu verbessern.

1.1.2 Pathophysiologie

Die für das Herz entstehende Schlagarbeit kann schematisch durch eine Druck-Volumen-Kurve veranschaulicht werden, die den linksventrikulären Druck in Abhängigkeit von der linksventrikulären Füllung während einer Herzaktion darstellt. Hierbei werden sowohl die Austreibungsphase, die Systole, als auch die Füllungsphase des Herzens, die Diastole, veranschaulicht.

Veränderungen auf zellulärer Ebene können zu erhöhten intrakardialen Druck- und Volumenverhältnissen führen und sich letztendlich klinisch als HFpEF manifestieren. Maßgeblich ursächlich dafür ist die ventrikuläre Steifheit des Myokards (Kitzman et al. 2002, Zile et al. 2004). Ahmed et al. zeigten 2006, dass Herzmuskelgewebe mit einer Überexpression von Kollagen und einer Minderversorgung mit kollagenabbauenden Proteinen zu einer linksventrikulären Hypertrophie und diastolischen Dysfunktion führte (Ahmed et al. 2006). Dass es einen Zusammenhang zwischen Galectin-3 und Kollagen I gibt, war Thema der Publikation von Sharma et al., auf die in 1.2.2 näher eingegangen werden soll. Des Weiteren kommt es auf zellulärer Ebene zu Veränderungen in der Diastole. Sowohl die myokardiale Kontraktion als auch die myokardiale Relaxation sind energieabhängige Prozesse. Während der Relaxation wird durch Spaltung von Adenosintriphosphat Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum der Muskelzelle transportiert (Hasenfuß und Pieske

2002). Augenscheinlich können bei diesem aktiven Vorgang die kontrahierten Myofibrillen aufgrund einer kalziumbedingten verlängerten Kopplung der Proteine Myosin und Aktin nicht adäquat in ihre Ausgangskonfiguration rekurreren (Hasenfuß und Pieske 2002, Schmidt und Pieske 2012). Die Folge ist eine Störung der aktiven Relaxation und somit eine fehlerhafte Ventrikelfüllung, die verzögert oder inkomplett abläuft (Schmidt und Pieske 2012).

Projiziert man die genannten Überlegungen auf das zu Beginn skizzierte Druck-Volumen-Diagramm, so verschiebt sich die Herzaktionskurve nach links oben (Abbildung 1): Zum Zeitpunkt der schnellen diastolischen Füllung herrscht im Vergleich zu nicht pathologischen Gegebenheiten ein erhöhter linksventrikulärer Druck, da das Myokard nicht maximal relaxiert ist. Mit Beginn der isovolumetrischen Kontraktion (Systole) ist somit auch der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) erhöht (Schmidt und Pieske 2005).

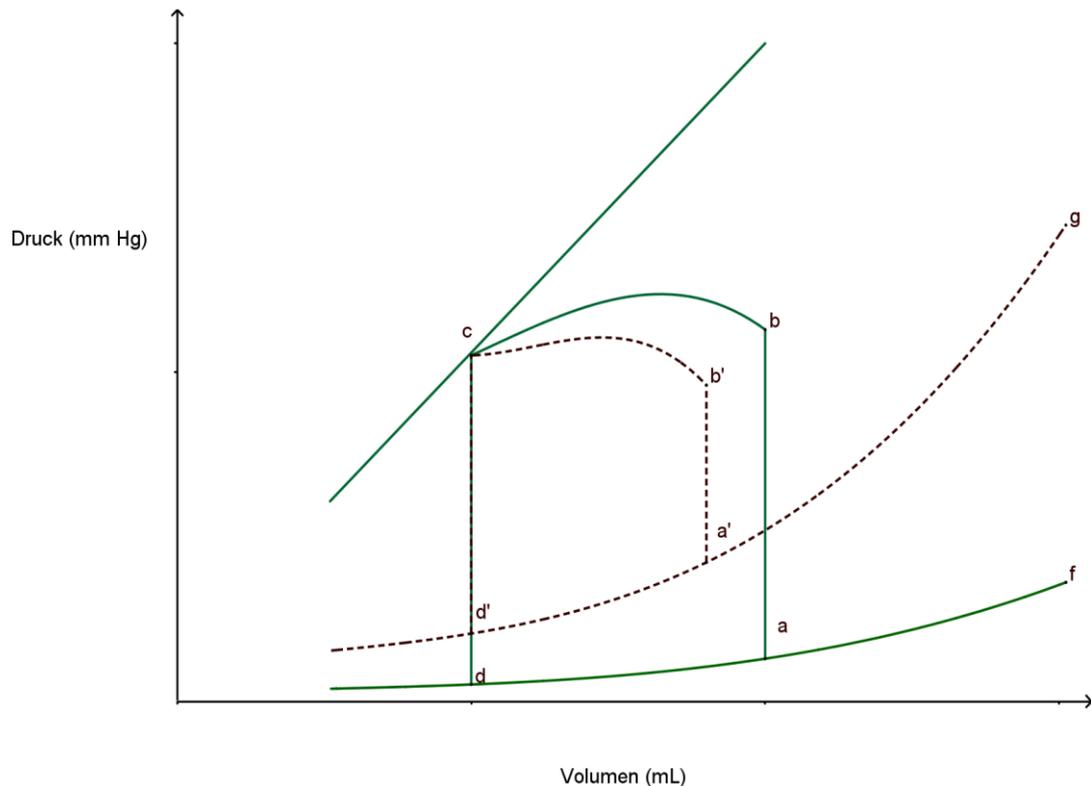


Abbildung 1: Schema Druck-Volumen-Diagramm der Herzaktion (selbst erstellt in Anlehnung an Schmidt und Pieske 2002)

f = Ruhedehnungskurve unter physiologischen Gegebenheiten; g = Ruhedehnungskurve bei Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion; a = enddiastolisches Volumen/enddiastolischer Druck unter physiologischen Gegebenheiten; a' = enddiastolisches Volumen/enddiastolischer Druck bei diastolischer Dysfunktion; Die Strecken d (d') → a (a') entsprechen der Füllungsphase des Herzens; Die Strecken a (a') → b (b') entsprechen der isovolumetrischen Kontraktion; Die Strecke (b') → c (c') entsprechen der Ausreibungsphase des Herzens; die Strecken c (c') → d (d') entsprechen der isovolumetrischen Entspannung; Die Ruhedehnungskurve ist bei Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion nach oben links verschoben. Enddiastolisch liegt ein im Vergleich erhöhter Druck vor.

In der multizentrischen prospektiven Studie von Zile et al. konnten bei HFpEF-Patienten verminderte linksventrikuläre enddiastolische Volumina und erhöhte enddiastolische Drücke ermittelt werden (Zile et al. 2004). Die gestörte Dehnung des Myokards manifestiert sich auch klinisch. Steigt der LVEDP, dann erhöht sich analog dem physikalischen Phänomen der kommunizierenden Säulen der Druck im linken Atrium bzw. kleinen Kreislauf und es kann zu Dyspnoe und weiteren Symptomen kommen (Westermann et al. 2006). Wie eingangs erläutert sind ein erhöhter linksatrialer Druck sowie Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz wesentliche Bestandteile der HFpEF-Diagnostik (Ponikowski et al. 2016). Da Galectin-3 als Fibrosemarker (deBoer et al. 2012) anscheinend direkt in die Pathophysiologie involviert ist, sollte in dieser Dissertation der Zusammenhang und die

prädiktive Qualität des Biomarkers sowohl mit einem erhöhten linksatrialen Druck als auch mit Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz untersucht werden.

1.1.3 Epidemiologie und Ätiologie

Die evidenzbasierte Studienlage zur diastolischen Dysfunktion und Herzinsuffizienz weist aktuell keine signifikant mortalitätsverbessernde pharmakologische Behandlung auf, sodass die Therapie von Risikofaktoren und Komorbiditäten eine zentrale Rolle in der Behandlung von HFpEF-Patienten spielt (Ponikowski et al. 2016).

2003 gelang es Fischer et al. Risikofaktoren zu benennen, die eine starke und unabhängige Assoziation zur diastolischen Dysfunktion aufweisen. Dazu gehörten linksventrikuläre Hypertrophie, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus sowie arterielle Hypertonie (Fischer et al. 2003). Letztere wurde gleichermaßen in der Dissertation von Durstewitz und der Studie von Edelmann et al. für Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion beschrieben (Durstewitz 2012, Edelmann et al. 2011a). Beide Publikationen vergleichen das Auftreten von Komorbiditäten bei HFpEF mit dem Auftreten von Komorbiditäten bei HFrEF. Generell lässt sich sagen, dass sich bei Patienten mit verminderter Ejektionsfraktion häufiger Komorbiditäten nachweisen lassen.

Owan et al. erfassten 2006 ein Kollektiv von über 6000 Patienten, das über einen Zeitraum von 15 Jahren beobachtet wurde. Es zeigte sich eine deutliche Zunahme der Prävalenz für HFpEF bei unveränderter Todesrate für diese Erkrankung. Alter scheint folglich ein Risikofaktor für das Auftreten einer HFpEF zu sein (Owan et al. 2006).

Allgemein wurde in den Jahren von 2002-2007 die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit 1-2% der Erwachsenenbevölkerung in Industriestaaten beschrieben, die jedoch beträchtlich auf $> 100/1000$ ab einem Alter von > 70 Jahren anstieg (Ponikowski et al. 2016). Diese altersabhängige Tendenz zeigte sich ebenfalls in einer weiteren Querschnittsstudie (Fischer et al. 2003).

2015 belegte die Diagnose Herzinsuffizienz insgesamt Platz drei der kardiovaskulären Todesursachen in Deutschland. Bei Männern betrug der Anteil 11,2% und bei Frauen 15%. Das statistische Bundesamt differenziert jedoch nicht zwischen HFpEF und HFrEF, sondern gibt einen zusammengefassten Wert an, sodass aus dieser Zahl nicht eruiert und verglichen werden kann, ob die Mortalität der HFrEF genauso groß ist wie die der HFpEF (Statistisches Bundesamt Onlinedatenbank, Zugriff 2017). Zile publizierte 2002 Daten einer Zusammenfassung mehrerer Studien. Seiner Analyse nach steigt die Mortalität der HFpEF

mit dem Alter (Zile und Brutsaert 2002). Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu der von Owan et al., da dieser eine unveränderte Mortalität bei steigender Prävalenz aufzeigte (Owan et al. 2006).

Die hohe Mortalitätsrate zeigt auf, dass es wichtig ist, Hochrisikopatienten rasch identifizieren zu können. Da derzeit keine signifikant mortalitätsverbessernde Therapiemöglichkeit besteht, wäre die Optimierung von Risikofaktoren dieses Patientenkollektivs eine Behandlungsmöglichkeit.

1.1.4 Diagnostik der diastolischen Dysfunktion und HFpEF

Um die formale und inhaltliche Qualität der diversen Diagnostikmöglichkeiten zu beschreiben, wird in der evidenzbasierten Medizin der Evidenzgrad verwendet. Eingeteilt wird dieser in A, B oder C. Ein Grad A klassifiziert anhand von Daten, die aus mehreren randomisierten klinischen Studien bzw. Metaanalysen stammen und erbringt folglich die höchste Evidenz. Beziehen sich die Daten auf eine randomisierte Studie oder mehrere nicht randomisierte Studien, wird von einem Evidenzgrad B ausgegangen. Die in den ESC-Leitlinien empfohlenen Untersuchungen zur Diagnostik einer diastolischen Herzinsuffizienz basieren lediglich auf dem Evidenzgrad C. Dieser gründet auf Expertenmeinungen, kleineren oder retrospektiven Studien sowie Registern (Ponikowski et al. 2016).

Eine HFpEF könne laut aktuellen ESC-Leitlinien diagnostiziert werden, wenn folgende Kriterien zutreffen (Ponikowski et al. 2016):

- 1) Typische Symptome einer Herzinsuffizienz
- 2) Typische Zeichen einer Herzinsuffizienz
- 3) Linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\geq 50\%$
- 4) Erhöhte Werte für die natriuretischen Peptide (z. B. NT-proBNP ≥ 125 pg/ml)
- 5) Relevante strukturelle Herzerkrankung und/oder diastolische Dysfunktion (funktionell)

Die Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz werden klinisch durch Elemente der Framinghamkriterien sowie durch weitere Kriterien, wie z.B. Aszites oder Gewichtszunahme (> 2 kg/Woche) ermittelt (Ponikowski et al. 2016). Eine vollständige Auflistung der Framinghamkriterien befindet sich im Methodenteil.

Die Ejektionsfraktion und eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels können mittels Echokardiographie abgeschätzt werden. Eine exaktere Bestimmung von Letzterem erzielt man jedoch mittels Herzkatheteruntersuchung (Vasan und Levy 2000). Diese ist aber invasiv und im Klinikalltag nicht bei allen Patienten mit Verdacht auf eine HFpEF und diastolischer Dysfunktion durchführbar. Paulus et al. entwickelten 2007 als Lösungsansatz einen nichtinvasiven Diagnostikalgorithmus, um ein breites Patientenscreening zu ermöglichen (Paulus et al. 2007). Durch eine Gewebedoppleruntersuchung mittels Echokardiographie wird die frühdiastolische maximale Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe in Relation zur frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit (E/e') ermittelt. Durch die Bestimmung von E/e' ergeben sich drei mögliche Kollektive (Nagueh et al. 2009):

- 1) $E/e' \geq 13$
- 2) $13 > E/e' > 8$
- 3) $E/e' \leq 8$

Für Patienten mit einem E/e' -Wert ≥ 13 kann eine diastolische Dysfunktion gemäß Punkt fünf der ESC-Diagnosekriterien angenommen werden. Patienten mit einem Wert ≤ 8 weisen einen normalen linksventrikulären Füllungsdruck auf. Sofern der Quotient zwischen 8 und 13 liegt, sollten laut Nagueh et al. weitere echokardiographische Parameter eruiert werden, um eine HFpEF anzunehmen oder gegebenenfalls auszuschließen (Nagueh et al. 2009). An dieser Stelle ist mit Blick auf die Kollektiveinteilung der Dissertation die Bestimmung des linksatrialen Volumenindex (LAVI) als ein Beispiel zu nennen. Emery et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen jener Kenngröße und der Chronizität einer diastolischen Dysfunktion (Emery et al. 2008).

Nicht zuletzt ist während des Diagnostikprozesses die laborchemische Messung von natriuretischen Peptiden, bspw. des Biomarkers NT-proBNP (N-terminales Fragment der Vorform des *brain natriuretic peptide*) sinnvoll. Sollte der Wert für NT-proBNP > 220 pg/ml liegen, so kann laut Paulus et al. von einer diastolischen Dysfunktion ausgegangen werden (Paulus et al. 2007). Beweisen können erhöhte Werte eine Herzinsuffizienz laut den ESC-Leitlinien von 2016 nicht, sollten jedoch dennoch evaluiert werden, um eine Diagnose einzugrenzen (Ponikowski et al. 2016). Hogenhuis et al. stellten fest, dass es eine Assoziation zwischen dem natriuretischen Peptid und renaler Dysfunktion sowie Anämie bei Herzinsuffizienzpatienten gibt, sodass bei Vorliegen dieser Komorbiditäten folglich ein

erhöhter Biomarker anzunehmen ist (Hogenhuis et al. 2007, Lok et al. 2010). Des Weiteren beschreibt NT-proBNP nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie der ventrikulären Steifheit (deBoer et al. 2012) und stößt hier als Herzinsuffizienzmarker an seine Grenzen. Ein Lösungsansatz könnte möglicherweise die Addition eines weiteren Biomarkers wie Galectin-3 sein, der die diagnostische Aussagekraft einer HFpEF objektiv ergänzt. Dies ist mit Blick auf die Tatsache, dass weitere Diagnosekriterien wie die Zeichen und Symptome der HFpEF differentialdiagnostisch ebenso bei Lungenerkrankungen in Betracht gezogen werden sollten (Ponikowski et al. 2016), ein diskutables Argument. Zukünftige Studien könnten eine diagnostische Erweiterung bzw. dessen Zugewinn untersuchen, um eine Verbesserung des Evidenzgrades C anzustreben.

1.1.5 Therapie und Prognose

In den Therapieleitlinien der chronischen Herzinsuffizienz wird zwischen einer allgemeinen und einer medikamentösen Therapie unterschieden, die prinzipiell folgende Ziele verfolgen (Ponikowski et al. 2016):

- 1) Senkung der Mortalität
- 2) Reduzierung der Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungsrate
- 3) Symptomverbesserung
- 4) Progressionshemmung
- 5) Beeinflussung von Komorbiditäten

Während die allgemeinen Behandlungsoptionen für beide Formen der Herzinsuffizienz anzuwenden sind, gibt es hingegen bezüglich der medikamentösen Therapie erhebliche Unterschiede. An dieser Stelle soll lediglich auf einzelne Maßnahmen eingegangen werden.

Klinisch stellt sich eine Herzinsuffizienz oft durch Stauungssymptome dar, das heißt, dass es zu Lungenödem, hepatojugulärem Reflux oder peripheren Ödemen kommen kann (Ponikowski et al. 2016). Hasenfuß et al. wiesen in ihrem Kommentar zu den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2013 darauf hin, dass eine Wasserrestriktion zur Verbesserung der Stauungssymptome für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz empfehlenswert sei (Hasenfuß et al. 2013). Eine weitere Maßnahme sei körperliche Bewegung. Absolvierung eines dreimonatigen Belastungstrainings erbrachte in einer

Pilotstudie eine signifikante Verminderung des LAVI und des E/e' und somit eine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion (Edelmann et al. 2011b).

Die medikamentöse Therapie der systolischen Herzinsuffizienz fußt auf randomisierten Studien, die eine signifikante Verbesserung der Mortalität zeigten. Unter anderem wurden ACE-Inhibitoren (*angiotensin-converting enzyme*), AT1-Antagonisten (Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1), ARN-Inhibitoren (*angiotensin receptor neprilysin*), Diuretika, Aldosteronantagonisten, Betablocker, Digoxin und H-ISDN (Hydralazin- und Isosorbiddinitrate) appliziert (Ponikowski et al. 2016).

Derzeit gibt es keine medikamentöse Therapie der HFpEF, die zu einer signifikanten Beeinflussung und Verbesserung der Morbidität und Mortalität von Patienten in randomisierten Studien führte. Klinisch eingesetzt wurden einerseits Diuretika, um den Wasserhaushalt zu regulieren, andererseits Calciumkanalinhhibitoren, wie zum Beispiel Verapamil (Ponikowski et al. 2016). Die Substitution von Letzterem zeigte in einer Studie mit 15 HFpEF-Patienten eine signifikante Verkürzung der isovolumetrischen Relaxationszeit sowie eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (Hung et al. 2002). Ebenso zeigte sich eine Besserung von echokardiographischen Parametern in der Aldo-DHF-Studie, da unter Spironolactontherapie u.a. eine Abnahme von E/e' ersichtlich war. Eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit oder anderer Symptome konnte hingegen nicht gezeigt werden (Edelmann et al. 2013). Außerdem war Spironolacton Forschungsthema der 2014 publizierten TOPCAT-Studie bei HFpEF-Patienten. Der Aldosteronantagonist wurde gegen ein Placebo mit 3445 Patienten getestet. Primärer Studienendpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, überlebtem Herzstillstand und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung. Letztere zeigte singular betrachtet eine signifikant niedrigere Inzidenz unter Spironolactonsubstitution, der primäre Endpunkt hingegen wies keine signifikante Differenz der beiden Testkollektive auf (Pitt et al. 2014).

Eine Reduktion der Mortalität von HFpEF-Patienten konnte bisher nicht erreicht werden. Komorbiditäten traten oft kombiniert und heterogen mit einer HFpEF auf (Durstewitz 2012). Des Weiteren verschlechtern Komorbiditäten den klinischen Status der Patienten (Ponikowski et al. 2016), die Krankheit Diabetes mellitus sei assoziiert mit einer abnormalen linksventrikulären Relaxation (Liu et al. 2001). Wie bereits unterstrichen, sollte die Therapie von Komorbiditäten ein zentraler Kernpunkt in der Behandlung von HFpEF-Patienten sein (Edelmann et al. 2011a). Darüberhinaus sollte sich in zukünftigen Studien mit der Frage beschäftigt werden, weshalb es derzeit keine medikamentösen Therapieoptionen gibt. Eine Möglichkeit wäre es, dass den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen zu

wenig Bedeutung zugemessen wird. Dafür spräche auch die Tatsache, dass diese in der Diagnostik keine Berücksichtigung finden und eine diastolische Dysfunktion nicht obligates Diagnosekriterium ist.

1.2 Biomarker

1.2.1 Galectin-3

Ein Protein wird dann als Galectin bezeichnet, wenn es eine Bindungsaffinität zu Beta-Galactosid sowie eine konservierte Kohlenhydraterkennungs-Domäne (CRD) aufweist. Anhand der Konfiguration der CRD werden die Galectine in drei Subtypen klassifiziert (Vasta 2012). Einer der Subtypen ist das Chimera-Galectin, zu dem Galectin-3 als einziger Vertreter gezählt wird (Hirabayashi und Kasai 1993). Das C-terminale Ende umfasst die CRD, und die N-terminale Einheit besteht aus einem großen Anteil der Aminosäuren Prolin und Glycin (Vasta 2012). Intrazellulär befinden sich die Galectine hauptsächlich im Zytoplasma, von wo aus sie an intrazelluläre Liganden binden können und eine Rolle im Signalübertragungsweg der Zelle spielen (Yang et al. 2008, Liu et al. 2002). Galectine sind zudem auch extrazellulär aktiv und können an Antigene und Rezeptoren auf Zelloberflächen binden. Dadurch sind sie an verschiedenen Prozessen beteiligt, wie zum Beispiel an Entzündungsvorgängen, Wundheilung, Tumorentstehung und -Entwicklung (Yang et al. 2008).

1.2.2 Galectin-3 und dessen Relation zur HFpEF

Galectin-3 wird von diversen Zellen exprimiert bzw. sezerniert, wie bspw. Myokardzellen und Fibroblasten (deBoer et al. 2009). Durch Exozytose wird es in den Extrazellulärraum sezerniert (Menon und Hoghes 1999) und bindet an verschiedene Liganden (deBoer et al. 2009). Zu diesen zählen Kollagen IV und die Makrophagenrezeptoren CD11b/CD18 (Cluster of Differentiation) (Ochieng et al. 2004), sodass Galectin-3 eine wichtige Rolle in Entzündungs- und Immunprozessen spielt, indem es einerseits u. a. Leukozyten aktiviert und andererseits eine Chemotaxis von Makrophagen und Monozyten induziert (Yang et al. 2008). 2013 publizierte Kramer eine Übersicht über diejenigen Studien, die sich mit der Relation von Herzinsuffizienz und Galectin-3 auseinandersetzten (Kramer 2013). In einem Tiermodell wurde vier Wochen lang entweder Galectin-3 oder ein Placebo

einem Labortier intraperikardial injiziert. Es zeigte sich, dass es in diesem Gewebe unter Galectin-3-Applikation zu einer deutlichen Fibroblastenaktivierungs- und Proliferation und somit zu einer deutlichen kardialen Zunahme von Kollagen I in den Labortieren kam (Sharma et al. 2004). Galectin-3 kann folglich als Fibrosemarker (deBoer et al. 2011) bezeichnet werden, der einen myokardialen Gewebeumbau, z.B. durch Kollagene, induziert und somit die ventrikuläre Steifheit des Herzens bedingt (Sharma et al. 2004, deBoer et al. 2011). Diese zellulären Vorgänge ständen wiederum in Verbindung mit einer schlechten Prognose und Progression der Herzinsuffizienz (Ponikowski et al. 2016). Eines der Ziele der Dissertation war es, die prognostische Qualität von Galectin-3 einzuschätzen und somit möglicherweise einen Zusammenhang zwischen Mortalität und Pathophysiologie aufzuzeigen. Galectin-3 hätte als Fibrosemarker eine direkte Assoziation zu Letzterem, wohingegen das derzeit in den ESC-Diagnostikleitlinien empfohlene Protein NT-proBNP lediglich ein Volumenmarker sei (deBoer et al. 2009 und 2011).

1.3 Zielsetzung

Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz sind ebenso wie der Biomarker NT-proBNP und echokardiographische Messdaten ein Baustein in der Diagnostik der HFpEF. Die Empfehlungen für den Diagnostikalgorithmus fußen jedoch auf einem niedrigen Evidenzgrad und sind somit nicht durch eine gute Studienlage fundiert (Ponikowski et al. 2016). Das natriuretische Peptid NT-proBNP ist außerdem nicht pathognomonisch für eine HFpEF, wohingegen Galectin-3 durchaus als Fibrosemarker bezeichnet und in dem pathophysiologischen Prozess einer diastolischen Dysfunktion eine Rolle spielt (deBoer et al. 2009). Ein Ziel dieser Dissertation stellte die Beurteilung des diagnostischen Stellenwertes von Galectin-3 bezüglich der standardisierten Diagnosekriterien dar, welche mit dem von NT-proBNP verglichen wurde. Zudem wurden Zusammenhänge von Galectin-3 und zentralen Parametern einer klinischen Charakterisierung der HFpEF dargestellt. Hierbei handelte es sich z.B. um Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz sowie linksatriale Druckverhältnisse. Um einen direkten Einfluss des etablierten Biomarkers NT-proBNP zu prüfen, wurde dieser ebenfalls in die Untersuchung eingeschlossen und ein direkter Vergleich, bzw. Erkennen eines Zusammenhangs somit möglich.

Die Kollektiveinteilung dieser Dissertation basiert auf einer Einteilung von Nagueh et al., welcher einen erhöhten linksatrialen Druck als einen möglichen Parameter einer diastolischen Dysfunktion beschrieb und somit u.a. eine Möglichkeit aufzeigte auf eine

invasive Diagnostik zu verzichten (Nagueh et al. 2009). Nachgewiesen werden sollten in dieser Arbeit Assoziationen des erhöhten linksatrialen Druckes zu demographischen Daten und Risikofaktoren einer HFpEF sowie Galectin-3. Andere Publikationen führten ebenso Risikofaktoren einer HFpEF auf, welche dann als mögliche Therapieoptionen diskutiert wurden.

Zuletzt konnte in dieser Dissertation der prognostische Stellenwert von Galectin-3 im Vergleich zu NT-proBNP unter Berücksichtigung klinischer und funktioneller Daten durch Regressionsanalysen und Überlebenskurven eingeschätzt werden. Eine Aussage bezüglich Hochrisikopatienten war somit möglich.

2 Material und Methoden

2.1 Übersicht

Die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeit basieren auf Patientendaten der multizentrischen Beobachtungsstudie DIAST-CHF, die sich inhaltlich mit der Prävalenz und dem Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der HFpEF auseinandersetzt und im Kompetenznetz Herzinsuffizienz Bestandteil der klinischen Forschung zu HFpEF-Patienten ist. Ein ethischer oder rechtlicher Einwand seitens der Ethikkommission wurde ausgeschlossen. In der prospektiven und multizentrischen Zwei-Kohorten-Studie konnten insgesamt 1937 Patienten evaluiert werden, welche über den Zeitraum vom 05.07.2004 bis zum 22.12.2006 in einer Baseline-Untersuchung rekrutiert wurden. Die erste Follow-Up-Untersuchung wurde nach einem Jahr, das zweite Follow-Up nach 24 Monaten durchgeführt. Die Ergebnisse der DIAST-CHF-Studie wurden in zahlreichen Publikationen und Dissertationen veröffentlicht.

Nach der Erstuntersuchung wurden die Patienten der DIAST-CHF-Studie in zwei Gruppen aufgeteilt. In der Gruppe A waren diejenigen Patienten, bei denen mindestens ein Risikofaktor einer Herzinsuffizienz aber keine manifesten Herzinsuffizienzsymptomatik vorlag. Die Risikofaktoren werden unter 2.2 detaillierter beschrieben. In Gruppe B waren Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz vertreten. Unterstrichen werden muss die Tatsache, dass für diese Arbeit eine abweichende Gruppeneinteilung vorgenommen wurde, welche sich am linksatrialen Füllungsdruck des Herzens orientiert. Die genaue Klassifizierung wird unter 2.4 näher erläutert.

Von den 1937 Patientendaten wurden für diese Dissertation lediglich 1419 Patientendaten verwendet, da grundlegende Baseline-Parameter der DIAST-CHF-Studie unvollständig waren oder fehlten. Die Rohdaten der DIAST-CHF wurden für diese Arbeit übernommen. Ausgenommen hiervon war die Bestimmung des Biomarkers Galectin-3, welcher im Rahmen der Dissertation ermittelt wurden. Die NT-proBNP-Daten wurden bereits für die DIAST-CHF-Studie ermittelt.

In den folgenden Unterkapiteln wird das klinische und diagnostische Vorgehen der einzelnen Visiten (sprich Baseline-Untersuchungen sowie Follow-Up-Untersuchungen) der prospektiven DIAST-CHF-Studie detailliert beschrieben.

Die Beschreibung der statistischen Verfahren, die im Rahmen dieser Arbeit angewandt wurden, sind mit Unterstützung des Zentrums für klinische Studien Leipzig (ZKS Leipzig) erstellt worden und werden in 2.5 hervorgehoben. Als Endpunkte wurden die Gesamtmortalität und der kombinierte Endpunkt Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung untersucht.

2.2 Patientenscreening

Um Probanden für die DIAST-CHF-Studie zu rekrutieren, wurde der BDT-Datensatz (Behandlungsdatentransfer) der Abteilung Allgemeinmedizin über die Praxis-EDV des Hausarztes durchsucht. Durch den Hausarzt wurden diejenigen Patienten kontaktiert, bei denen aus der Anamnese eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, eine Schlafapnoe oder eine arteriosklerotische Erkrankung (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach Myokardinfarkt, Zustand nach Apoplex, Karotisstenose) hervorging. Dies waren Risikofaktoren für eine diastolische Dysfunktion. Die Patienten bekamen im Vorfeld Informationsmaterial bezüglich der Studie zugeschickt. Vor Studieneinschluss fand ein ausführliches Gespräch mit einem Studienarzt statt, in dem offene Fragen und Bedenken diskutiert wurden. Sofern die Patienten ihr schriftliches Einverständnis gaben sowie im Alter zwischen 50 bis 85 Jahren waren, folgte eine Basisuntersuchung der Testperson. Folgende Ausschlusskriterien durften für eine Rekrutierung nicht vorliegen:

- 1) mangelnde Compliance
- 2) mangelnde Kommunikationsfähigkeit
- 3) eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit (bedingt durch eine Grunderkrankung)
- 4) geographische Gegebenheiten, die eine Teilnahme nicht möglich machen

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Anamnese

Analog des Ablaufs im klinischen Alltag begann die Patientenvsiste bei der DIAST-CHF-Studie stets mit der Anamnese, die in eine kardiale und eine allgemeine Krankengeschichte differenziert wurde. Allgemein erfasst wurden in der Baseline erstens soziodemografische

Angaben, wie zum Beispiel das Alter und die ethnische Zugehörigkeit. In einem zweiten Schritt wurden die potenziellen nicht kardialen Diagnosen zusammengestellt. Die Patienten sollten Angaben zum Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (inklusive Fontaine-Stadium), zerebro-vaskulären Erkrankungen (Transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) sowie zu respiratorischen und malignen Diagnosen, Infektionskrankheiten (z.B. Hepatitis B und C, einschließlich einer potentiellen Leberzirrhose) und psychiatrischen Störungen machen. Letztendlich gehörte zur allgemeinen Anamnese die Erfragung der aktuellen Medikation mit Wirkstoff und Dosierung.

Die kardiale Anamnese umfasste eine genaue Darstellung der potentiell bekannten Herzinsuffizienz, die mittels der NYHA-Kriterien klassifiziert wurde sowie die Erhebung der Lokalisation, der Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz. Außerdem wurden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen dokumentiert. In Letzterem waren Angaben zu einem Raucherstatus, einer Alkoholanamnese und Zeichen des metabolischen Syndroms integriert, wohingegen Informationen zu Vorhofflimmern, koronarer Herzkrankheit, Zustand nach Myokardinfarkt und Kardiomyopathie unter dem Aspekt kardiale Diagnosen dokumentiert wurden. Des Weiteren wurden alle klinischen Ereignisse der letzten 12 Monate im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz sowie ggf. deren Versorgung durch Interventionen, z. B. Koronarangiographien oder Bypass-Operationen, eruiert.

2.3.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung orientierte sich an dem Schema Inspektion, Auskultation, Palpation und Perkussion von Abdomen und Thorax, wobei der Schwerpunkt auf der Erhebung von Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz nach den Framingham-kriterien erster und zweiter Ordnung lag. Bei der Erhebung einer klinischen Diagnose sollten zwei Kriterien erster Ordnung (Framingham sum ≥ 2) oder ein Kriterium erster Ordnung und zwei Kriterien zweiter Ordnung (Framingham sum ≥ 3) auftreten (Tabelle 1, McKee et al. 1971).

Auffällige Auskultationsbefunde, wie z.B. ein dritter Herzton, eine Tachykardie, Herzgeräusche oder pulmonale Rasselgeräusche konnten evaluiert werden. Die Palpation des Abdomens konnte Hinweise auf eine Splenomegalie oder einen hepatojugulären Reflux geben. Des Weiteren wurde das Vorliegen von peripheren Ödemen, gestauten Jugularvenen oder Aszites geprüft.

Zu einer vollständigen klinischen Untersuchung zählte außerdem die Messung der Körpergröße, des Körpergewichts und des Taillen- und Bauchumfangs sowie eine Blutdruckbestimmung. Hierbei wurde darauf geachtet, dass der Patient mindestens fünf Minuten sitzt, damit Blutdruck und Herzfrequenz in einer Ruhesituation erfasst werden konnten. Insgesamt wurde der Mittelwert aus drei Messungen errechnet.

Tabelle 1: Framingham-Kriterien (McKee et al. 1971)

Kriterien 1. Ordnung
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe
Pulmonale Rasselgeräusche
Akutes Lungenödem
Kardiomegalie
Dritter Herzton
Halsvenenstauung
Erhöhter zentraler Venendruck ($> 16 \text{ cmH}_2\text{O}$)
Gewichtsabnahme über 4,5 kg in fünf Tagen unter Herzinsuffizienztherapie
Kriterien 2. Ordnung
Belastungsdyspnoe
Nächtlicher Husten
Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 120/\text{min}$)
Pleuraergüsse
Unterschenkelödeme
Hepatomegalie
Vitalkapazität vermindert auf weniger als ein Drittel des Maximums

2.3.3 Labordiagnostik

Bei jeder Visite entnahm man dem jeweiligen Patienten Blut und bestimmte ein Basislabor. Dieses bestand aus einem Blutbild, das heißt der Erythrozytenzahl, der Thrombozytenzahl, der Leukozytenzahl, dem Hämoglobin und Hämatokrit und den mittleren Erythrozytenindizes. Außerdem wurden die Gerinnungsparameter Fibrinogen, der Quick-Wert und der INR (*international normalized ratio*) sowie die Leberwerte Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase und Gammaglutamyltransferase ermittelt. Als Synthesemarker der Leber wurde Albumin gewählt. Mithilfe des Serumkreatinins und des

Alters des Patienten konnte die MDRD-Formel (*modification of diet in renal disease*) oder die Cockcroft-Gault-Formel zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate angewandt werden. Harnstoff ergänzte die Beurteilung der Nierenparameter.

Erfasst wurden außerdem die beiden Kationen Natrium und Kalium sowie Cholesterin und deren Unterformen, Harnsäure, der Entzündungswert C-reaktives Protein (CRP) und das thyreoidstimulierende Hormon als Schilddrüsenmarker. Als Herzmarker dienten Troponin T und die Kreatinkinase, wobei speziell die *muscle-brain*-Kreatinkinase (CK-MB) ermittelt wurde. Ein Test auf erhöhtes glycosiertes Hämoglobin (HbA1c) fand bei Diabetikern statt. Im Ergebnisteil wird lediglich eine Auswahl der Laborwerte präsentiert.

2.3.4 Spezifische Labordiagnostik: Galectin-3

Nach Zentrifugation der EDTA-Blutproben (Ethyldiamintetraessigsäure) wurden diese bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiefgefroren und in Göttingen mittels eines ELISA-Tests (*enzyme-linked immunosorbent assay*) der BG Medicine (BG Medicine, Inc., Waltham, Massachusetts, USA) die Galectin-3-Konzentration ermittelt. Konzentrationen unterhalb $1,13\text{ ng/ml}$ wurden hierbei nicht detektiert. Die Daten für Galectin-3 wurden retrospektiv für diese Dissertation ermittelt und ausgewertet.

2.3.5 Spezifische Labordiagnostik: NT-proBNP

Um die Bedeutung von Galectin-3 einordnen und vergleichen zu können, wurde für diese Dissertation die Daten des Biomarkers NT-proBNP übernommen und im Ergebnisteil beide Biomarker miteinander verglichen. NT-proBNP wird in den aktuellen ESC-Leitlinien als zentraler Biomarker im Diagnostikalgorithmus der HFpEF genannt (Ponikowski et al. 2016). Durch den Elecsys® proBNP-Test der Firma Roche Diagnostics konnten die Plasmakonzentrationen ermittelt werden. Grundlage des Tests stellen hierbei Antikörper-Peptid-Interaktionen dar.

2.3.6 Elektrokardiographie

Mittels eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) konnten in der DIAST-CHF-Studie die elektrischen Herzströme mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/sek aufgezeichnet werden. Die bipolaren Ableitungen I, II und III nach Einthoven sowie die unipolaren Ableitungen

aVR (*augmented voltage right arm*), aVL (*augmented voltage left arm*) und aVF (*augmented voltage foot*) nach Goldberger fungierten als Methode für die Extremitätenableitungen. Die Elektroden wurden proximal der Handgelenke und des linken Sprunggelenkes angebracht. Die elektrische Aktivität der Herzmuskelfasern in der Horizontalebene durch die Wilsonableitungen V1-V6 ergänzte die Standardmessmethode einer Elektrokardiographie, die an folgenden Markierungspunkten abgeleitet werden musste.

V1: 4. Interkostalraum rechts parasternal

V2: 4. Interkostalraum links parasternal

V3: zwischen V2 und V4

V4: 5. Interkostalraum links medioklavikulär

V5: vordere Axillarlinie (Höhe entsprechend V4)

V6: mittlere Axillarlinie (Höhe entsprechend V4)

Anschließend erfolgte die Auswertung des Ruhe-EKG. Bestimmt wurden der Lagetyp, die Herzfrequenz, der Rhythmus sowie essenzielle Leitungszeiten: Die PQ-Strecke, der QRS-Komplex, das QT-Intervall und die ST-Strecke. Pathologische Veränderungen, wie beispielsweise ein Schenkel- oder atrioventrikulärer Block oder ischämisch bedingte Varianten, konnten somit erfasst werden.

2.3.7 6-Minuten-Gehtest

Als Belastungsuntersuchung fungierte in der DIAST-CHF-Studie der 6-Minuten-Gehtest. Die Patienten sollten innerhalb von sechs Minuten eine möglichst große Strecke zu Fuß zurücklegen und dabei weder joggen noch rennen. Stattdessen wurde darauf geachtet, dass die Patienten beim schnellen Gehen stets mit einem Fuß den Boden berührten. Die Geschwindigkeit konnte hingegen von den Probanden gewählt und notwendige Pausen eingelegt werden. Die Untersuchung fand in einem Flur statt, der eine Länge von 100m aufwies. Unmittelbar nach Ende der sechs Minuten wurden bei dem Patienten der Blutdruck sowie die Herzfrequenz ermittelt und mit der Messung vor Beginn des Testes verglichen. Durch Formulierungen wie: „Das machen Sie gut“, sollte der Untersucher versuchen den Patienten zu motivieren, eine möglichst große Strecke zurückzulegen. Des Weiteren war es

nicht gestattet dem Patienten eine Geschwindigkeit vorzugeben oder anderweitig zu beeinflussen. Nach drei und fünf Minuten wurde der Testperson die verbleibende Zeit mitgeteilt.

2.3.8 Echokardiographie

Zu jeder Visite gehörte die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie in Linksseitenlage. Die Untersuchung wurde entweder auf VHS-Kassette oder als DICOM-Schleife (Digital Imaging and Communication in Medicine) dokumentiert und darüberhinaus als handschriftlicher Befund der Akte beigefügt. Die Untersucher wurden einmalig durch die Core Labs für Echokardiographie zertifiziert, sodass lediglich ausgewählte und geschulte Ärzte eine Untersuchung durchführen konnten.

Sechs verschiedene Echokardiographieeinstellungen mussten dokumentiert werden:

- 1) Parasternal lange Achse mit M-Mode Aorta/linkes Atrium (LA) sowie M-Mode rechter Ventrikel/diastolische Septumdicke/linker Ventrikel (LV)/diastolische Hinterwanddicke
- 2) Apikaler 4-Kammerblick mit Farbdoppler Mitralklappe, pw-Doppler (*pulsed wave*) an den Spitzen und Farbdoppler-M-Mode
- 3) Apikaler 5-Kammerblick mit Farbdoppler Aortenklappe und cw (*continuous wave*) - oder pw-Doppler zur Bestimmung der isovolumetrischen Relaxationszeit
- 4) Gewebedoppler im lateralen Mitralklappenannulus
- 5) Farbdoppler-gesteuerte pw-Doppler in der rechten oberen Pulmonalvene
- 6) Farbdoppler Trikuspidalklappe

Durch die Ermittlung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina in den apikalen Kammerblicken konnte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson biplan berechnet werden. Sofern eine Einstellung echokardiographisch nicht dargestellt werden konnte, musste die EF visuell abgeschätzt werden. Des Weiteren wurde ein vollständiger Klappenstatus erhoben und potenzielle Vitien dokumentiert.

Hervorzuheben sind zudem die Bestimmung der Parameter E/e' (Verhältnis von Mitralannulusgeschwindigkeit zur frühen Mitralfüllungsgeschwindigkeit) und der LAVI, die die Grundlage der Kollektiveinteilung der Dissertation darstellen. Wie im folgenden Kapitel

2.4 erwähnt, fußt diese Einteilung auf den Empfehlungen der Echokardiographieleitlinien für die Bestimmung von erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken von Nagueh et al. und Paulus et al. 2007 (Nagueh et al. 2009, Paulus et al. 2007). Nagueh et al. schätzten den linksventrikulären Füllungsdruck anhand der Bestimmung des linksatrialen Füllungsdrucks ab (Nagueh et al. 2009). Auch Buck et al. postulierten, dass ein erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck und somit das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion durch eine Abschätzung der genannten Parameter möglich sei (Buck et al. 2009).

Mittels Gewebedoppler sollte das Verhältnis E/e' abgeschätzt und somit bereits ein Anhalt auf eine eingeschränkte Ventrikelfüllung gefunden werden. Im apikalen Vier-Kammer-Blick konnte der zweite Parameter, das linksatriale Volumen, bestimmt werden.

Anschließend war es möglich, die Patienten nach einem Schema (unter 2.4) so einzuteilen, dass sich ein Kollektiv mit erhöhtem linksatrialen Druck und ein Kollektiv mit normalem linksatrialen Druck differenzierte.

2.3.9 Psychosoziale Selbstbeurteilungsfragebögen

Über einen Zeitraum von ungefähr 45 Minuten mussten die Patienten Fragebögen zu ihrer psychosozialen Verfassung ausfüllen. Erfragt wurden hierbei u. a. der Gesundheitszustand (SF-36-Fragebogen), die vitale Erschöpfung (Maastrich Fragebogen) und Depressivität (PHQ-D). Der SF-36 (Short Form) erfasst die Lebensqualität von Patienten und beinhaltet acht Dimensionen, die sich den Oberbegriffen „körperliche Gesundheit“ oder „psychische Gesundheit“ unterordnen. Der SF-36 basiert auf Datenanalysen der Medical Outcome Studie (Tarlov et al. 1989).

2.4 Kollektiveinteilung

Die Kohorteneinteilung (Abbildung 2) der Dissertation orientiert sich am linksatrialen Füllungsdruck (LAP), da dieser als einer der zentralen Parameter für die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion in den Echokardiographieleitlinien von Nagueh et al. betrachtet wird (Nagueh et al. 2009). Nach Nagueh et al. kann ein erhöhter linksatrialer Druck ein Parameter eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks sein und somit eine diastolische Dysfunktion beschreiben.

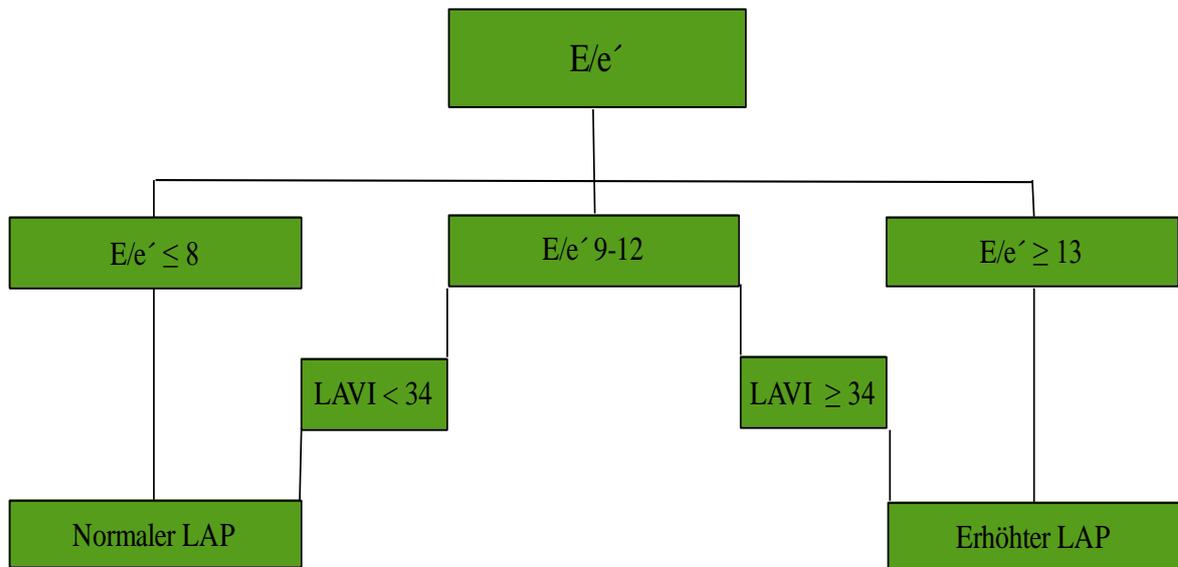


Abbildung 2: Kollektiveinteilung anhand von E/e' und LAVI

Gezeigt wird die Kollektiveinteilung nach Nagueh et al. (2009). Es ergeben sich ein Kollektiv mit erhöhtem LAP und ein Kollektiv mit normalem LAP. Linksatrialer Volumenindex (LAVI) gemessen in ml/m².

2.5 Statistik

Die statistischen Berechnungen und Graphiken konnten mit der Software SPSS der IBM Corporation sowie der Software R und Microsoft Excel erstellt werden.

Zunächst werden im Ergebnisteil die Baseline-Daten präsentiert. Hierbei handelt es sich entweder um qualitative oder quantitative Daten. Qualitative Daten können in Kategorien eingeteilt werden, ihre Darstellung in den Tabellen erfolgt als Häufigkeiten (absolut und in Prozent). Wohingegen die quantitativen Daten gemessene numerische Werte annehmen und in den folgenden Tabellen durch den Median oder das arithmetische Mittel skizziert sind. Letzteres gibt den Durchschnittswert aus mehreren Zahlen an. Ergänzt wird dieser durch die Angabe der jeweiligen Standardabweichung (STD), welche ein Maß für die Streubreite oder Schwankung der Daten ist (SPSS 2019). Da das arithmetische Mittel empfindlich für Ausreißerwerte ist, kann durch die zusätzliche Angabe der STD ein Mittelwert präziser eingeschätzt und bewertet werden. Die einzige Ausnahme mit einer Bestimmung des Medians anstatt des Mittelwertes bilden die Daten der Biomarker NT-proBNP und Galectin-3. Als Streuungsmaß wird hier der Interquartilsabstand angegeben, der angibt, in welcher Umgebung um den Median insgesamt 50% der Daten liegen (Statistik 2013).

Mittels des Mann-Whitney-U-Tests wird geprüft, ob ein Parameter überzufällig, das heißt signifikant, in einem Kollektiv vertreten war. Ein p-Wert $< 0,05$ kennzeichnet einen signifikanten Unterschied der Kollektive.

Um die diagnostische Relevanz von Biomarkern darzustellen wurden ROC-Kurven (*receiver operating characteristics*) erstellt, die die Richtig-Positiv-Rate in Abhängigkeit der Falsch-Positiv-Rate präsentieren. ROC-Kurven geben einen visuellen Eindruck der Diagnosefähigkeit von Parametern. Die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität) gibt an bei wie vielen kranken Patienten ein Test ebendiese auch als krank identifiziert hat. Eine hohe Sensitivität bedeutet somit wenig falsch-negative Ergebnisse. Eine hohe Spezifität hingegen weist daraufhin, dass die Rate an falsch-positiven Ergebnissen niedrig ist, da ein Test gesunde Patienten auch als negativ klassifiziert (Spix und Blettner 2012).

Die in der Dissertation abgebildeten ROC-Kurven basieren einerseits auf verschiedenen Werten von NT-proBNP und Galectin-3 bei Patienten ohne das Vorliegen von Symptomen einer Herzinsuffizienz und ohne erhöhten LAP und andererseits auf Patientendaten mit den genannten Eigenschaften.

Trägt man die verschiedenen Biomarkerwerte in den Graphen ein, erhält man durch lineare Interpolation eine ROC-Kurve. Derjenige Wert, welcher den größten Abstand zu der Diagonalen des Diagramms aufweist, stellt einen optimalen Cut-off-Wert dar, da hier die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal ist. Dieser Cut-off-Wert ist gut geeignet, um zwei Kohorten (z.B. krank und gesund) zu unterscheiden. Ermittelt wird dieser durch den Youden-Index: $\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ (Perkins und Schisterman 2005). Das Integral unterhalb der ROC-Kurve (*area under the curve* = AUC) kann maximal den Wert eins annehmen und beschreibt die Qualität des untersuchten Parameters. Liegt die Kurve nahe der Diagonalen und somit die AUC bei 0,5 ist dies am ehesten das Ergebnis eines Zufallsprozesses und damit kein diagnostischer Vorteil gegeben. Es wurden sowohl für Galectin-3 als auch für NT-proBNP ROC-Kurven konstruiert, um sie als Diagnosewerkzeuge vergleichen zu können.

Durch die Kaplan-Meier-Methode konnten Überlebensfunktionen dargestellt werden, die über den Beobachtungszeitraum das Überleben der DIAST-CHF-Patienten empirisch abbilden. In den dargestellten Kaplan-Meier-Kurven dieser Dissertation wurden die Endpunkte Mortalität und der kombinierte Endpunkt Tod/kardiovaskuläre Hospitalisation untersucht. Dabei musste beachtet werden, dass Teile der Daten zensiert sind. Zu diesen Daten zählen Probanden, über die mit der Beendigung des Beobachtungszeitraumes keine Informationen über Ereignisse vorlagen, die nicht verstorben waren, aus der Studie

ausgestiegen waren oder von denen Daten fehlten. Damit es zu keiner Verfälschung der Ergebnisse in der Auswertung kam, werden sowohl zensierte als auch unzensierte Daten in den Überlebenskurven präsentiert. Die Überlebensrate wurde durch den Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt und diese dann in den Kurven skizziert. Hierbei wird immer dann, wenn ein Ereignis eintritt (z.B. der Tod eines Probanden), die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der lebenden Probanden ermittelt (SPSS 2019). Damit ein Vergleich der Kurvenverläufe möglich war, konnte durch den *Logrank*-Test ein Signifikanzwert ermittelt werden. Der *Logrank*-Test stellt die Gleichheit der Verteilungen gegenüber. Unterhalb der Kaplan-Meier-Kurven werden die Patienten unter Risiko aufgeführt (*patients at risk*). Zu den Patienten unter Risiko zählen diejenigen Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt noch gelebt haben.

Im Rahmen der statistischen Untersuchung dieser Dissertation wurden lineare Zusammenhänge nach Pearson erstellt. Der Korrelationskoeffizient r beschreibt die Stärke eines linearen Zusammenhangs zweier Variablen. Er kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. In der Literatur gibt es unterschiedliche Einträge für die Stärkeeinteilung des Zusammenhangs. Von einem hohen Zusammenhang spricht man bei $r \geq 0,7$, keine Korrelation liegt bei Werten nahe 0 vor (SPSS 2019). Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wird ebenfalls in der Tabelle aufgeführt. Eine hohe Korrelation ist nicht gleichbedeutend mit einer Kausalität, kann jedoch mögliche Anhaltspunkte dafür geben.

Zusätzlich konnten mittels SPSS Regressionen für verschiedene Analysen konstruiert werden. Gegenstand der Untersuchung war zum einen die prädiktive Qualität von Galectin-3 in Bezug auf die Mortalität oder einen kombinierten Endpunkt, zum anderen multiple Assoziationen zwischen einer abhängigen Variablen und Prädiktoren zu ermitteln.

Für Ersteres wurden in Cox-Regressionsanalysen die *hazard ratio* (HR) verwendet, welche als empirische Maßzahl die Sterberaten zwischen einzelnen Gruppen vergleicht. Als Bedingung ist hierbei zu beachten, dass die momentanen Sterberaten (*hazards*) der Vergleichsgruppen als proportional zueinander angesehen werden können (Zwiener et al. 2011). In der Dissertation wurden die Überlebenszeiten von Patienten mit unterschiedlich hohen Galectin-3-Werten, NT-proBNP-Werten und linksatrialen Drücken in den Cox-Regressionsanalysen untersucht. Um einen Hinweis darauf zu erlangen, wie hoch die erwartete Streubreite war, wurde das 95%-Konfidenzintervall mit angegeben. Das Konfidenzintervall beschreibt den Bereich in dem 95% aller Ergebnisse liegen und welches sich u.a. durch die Standardabweichung berechnen lässt. Zunächst wurde von allen Baseline-Parametern, diejenigen ausgewählt, die einen p -Wert $< 0,1$ zeigten. Aus diesen wurden durch

schrittweisen Einschluss die finalen Parameter ausgewählt. Abgebildet werden sowohl kontinuierlich Variablen (z.B. Alter, GFR), als auch kategoriale Variablen (z.B. Geschlecht, Diabetes mellitus). Durch einen Forrest Plot wird graphisch das Sterberisiko von Galectin-3 und weiteren Parametern dargestellt.

Für die Erstellung multipler Assoziationen durch logistische Regressionsanalysen wurden in dieser Dissertation die Kriterien erhöhter linksatrialer Druck sowie Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz gewählt. Da es sich hierbei um kategoriale Variablen handelt, fiel die Wahl des Analysemodells auf eine logistische Regressionsanalyse. Es wurde die *odds ratio* (OR) ermittelt. Sie dient zur Bewertung von Zusammenhängen von Risikofaktoren und dem Auftreten von Erkrankungen/Symptomen (Ressing et al. 2010) und gibt ein Chancenverhältnis wieder, das einen Zusammenhang zwischen einem mutmaßlichen Risikofaktor und einer Erkrankung darlegt. Auch an dieser Stelle wurden die 95%-Konfidenzintervalle bestimmt.

Anhand der HR, bzw. OR, konnte dann in den Analysen entschieden werden, ob Zusammenhänge anzunehmen oder zu verwerfen sind, bzw. ob das Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zur Referenzgruppe erhöht ist. Erwähnt werden sollte an dieser Stelle, dass es bei dieser Analyse zu systemischen Verzerrungen/Fehlern, sogenannten *Bias*, kommen kann. Als ein Beispiel ist das Phänomen der Multikollinearität zu nennen, welches bedeutet, dass zwei Prädiktoren ebenfalls miteinander korrelieren und somit die Vorhersage des Kriteriums verfälschen können.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Parameter

3.1.1 Das Gesamtkollektiv

Die Ergebnisse basieren auf Baseline-Daten der multizentrischen DIAST-CHF-Studie. Es sei darauf hingewiesen, dass bei allen Patienten eine erhaltene Ejektionsfraktion vorlag. In 2.4 wurde bereits erläutert, dass die Kollektiveinteilung aufgrund der Füllungsdruckklassifikation von Nagueh et al. von 2009 gewählt wurde (Nagueh et al. 2009), sodass nach Selektion von 1498 Patientendaten letztendlich 1419 verblieben, die anhand der Parameter E/e' und LAVI analysiert werden konnten.

Es ergab sich eine Kohorte mit erhöhtem linksatrialem Füllungsdruck sowie eine Kohorte mit normalem linksatrialem Füllungsdruck (Tabelle 2):

Tabelle 2: Kollektiveinteilung

Normaler LAP (484 Patienten)	
327 Patienten	$E/e' \leq 8$
157 Patienten	$8 < E/e' < 13$ und $LAVI < 34$
Erhöhter LAP (935 Patienten)	
568 Patienten	$8 < E/e' < 13$ und $LAVI \geq 34$
367 Patienten	$E/e' \geq 13$

LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); LAVI = linksatriales Volumen in ml/m^2 ; E/e' = Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler

3.1.2 Grundlegende Patientendaten

In Tabelle 3 werden grundlegende Patientendaten abgebildet. Es werden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung präsentiert. Ausnahme hiervon bildet der Parameter Geschlecht, welcher in der Anzahl und Häufigkeit dargelegt ist. Das Alter lag in der Patientengruppe mit normalem LAP bei einem Mittelwert von 64 Jahren, wohingegen Patienten mit einem erhöhten LAP im Mittel älter waren. Das Geschlechterverhältnis war mit einem Anteil von 51% bei den Frauen zu 49% bei den Männern annähernd ausgeglichen. Tabelle 3 verdeutlicht außerdem eine hochsignifikante Erhöhung des systolischen Blutdrucks, der Blutdruckamplitude sowie einen höheren Body Mass Index (BMI) in dem Patientenkollektiv mit erhöhtem LAP.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika in Abhängigkeit vom LAP

	Normaler LAP		Erhöhter LAP		Total		p-Wert
	N = 484		N = 935		N = 1419		
	Mittelwert	STD	Mittelwert	STD	Mittelwert	STD	
Alter (Jahre)	64	7	68	8	67	8	< 0,001
Weibl. Geschlecht [Anzahl/%]	231	47,7	493	52,7	724	51	0,070
BMI (kg/m ²)	27,9	4,5	29,8	4,8	29,2	4,8	< 0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	145	20	151	21	149	21	< 0,001
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	85	12	84	12	84	12	0,020
Blutdruckamplitude (mmHg)	6,0	1,6	6,7	1,7	6,5	1,7	< 0,001
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	10,5	1,3	10,6	1,3	10,6	1,3	0,290
Herzfrequenz (1/min)	68	12	66	11	66	12	0,001

N = Anzahl; STD = Standardabweichung; LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); BMI = Body Mass Index; p-Wert = Signifikanzwert (p zeigt die Signifikanz für die Unterschiede in den Kollektiven an)

3.1.3 Kardiale Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Tabelle 4 gibt einen Überblick der kardiovaskulären Erkrankungen sowie kardialen Risikofaktoren. Der Risikofaktor arterielle Hypertonie zeigte einen signifikanten Unterschied der Kohorten, da er bei Patienten mit erhöhtem LAP häufiger auftrat.

Des Weiteren kristallisierte sich heraus, dass in dem Kollektiv mit erhöhtem LAP überzufällig oft ein Diabetes mellitus in der Anamnese bekannt war. Für Erkrankungen, wie zum Beispiel die koronare Herzkrankheit oder Schlafapnoe konnte kein signifikanter Unterschied abgebildet werden.

Tabelle 4: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren in Abhängigkeit vom LAP

	Normaler LAP		Erhöhter LAP		Total		p-Wert
	N = 484		N = 935		N = 1419		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Bekannte Herzinsuffizienz	47	9,7	125	13,4	172	12,1	0,050
Koronare Herzkrankheit	85	17,6	195	20,9	280	19,7	0,139
Bluthochdruck	411	84,9	858	91,8	1269	89,4	< 0,001
Hyperlipidämie	194	40,1	442	47,3	636	44,8	0,010
Diabetes mellitus	102	21,1	275	29,4	377	26,6	0,001
Aktiver Raucherstatus	77	15,9	76	8,1	153	10,8	< 0,001
Schlafapnoe	28	5,8	66	7,1	94	6,6	0,360

N = Anzahl; LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); p-Wert = Signifikanzwert (p zeigt die Signifikanz für die Unterschiede in den Kollektiven an)

3.1.4 Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz

Im Kapitel 2.3.2 wurden die Framingham-Kriterien aufgeführt. Tabelle 5 zeigt eine Auswahl dieser Kriterien. Betrachtet man keine kumulierten Symptome, sondern separate Parameter, wiesen Patienten mit erhöhtem LAP signifikant häufiger periphere Ödeme, Belastungsdyspnoe und Ruhedyspnoe auf, wohingegen gestaute Jugularvenen, pulmonale Rasselgeräusche und ein hepatojugulärer Reflux in keinem Kollektiv überzufällig öfter vertreten waren. Nach McKee et al. liegt eine Herzinsuffizienz dann vor, wenn zwei Framingham-Hauptkriterien (Fram.sum ≥ 2) oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien (Fram.sum ≥ 3) erfüllt sind (McKee et al. 1971). Diese Kriterien liegen signifikant häufiger im Kollektiv mit erhöhtem LAP vor.

Tabelle 5: Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom LAP

	Normaler LAP		Erhöhter LAP		Total		p-Wert
	N = 484		N = 935		N = 1419		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Belastungsdyspnoe	134	27,7	330	35,3	464	32,7	0,004
Ruhedyspnoe	28	5,8	83	8,9	111	7,8	0,040
Periphere Ödeme	64	13,2	221	23,6	285	20,1	< 0,001
Pulmonale Rasselgeräusche	4	0,8	19	2	23	1,6	0,088
Jugularvenenstauung	6	1,2	14	1,5	20	1,4	0,696
Hepatojugulärer Reflux	2	0,4	2	0,2	4	0,3	0,502
Fram. sum ≥ 2	69	14,3	208	22,2	277	19,5	< 0,001
Fram. sum ≥ 3	19	3,9	86	9,2	105	7,4	< 0,001

N = Anzahl; STD = Standardabweichung; LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); Fram.sum = Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz; p-Wert = Signifikanzwert (p zeigt die Signifikanz für die Unterschiede in den Kollektiven an)

3.1.5 Laborwerte

Alle aufgeführten Laborparameter zeigten signifikante Diskrepanzen zwischen den Kollektiven.

Die Biomarker NT-proBNP und Galectin-3 waren im Mittel bei erhöhtem LAP erhöht, wohingegen in dieser Kohorte eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und ein erniedrigter Hämoglobinwert eruiert werden konnten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Laborparameter in Abhängigkeit vom LAP

	Normaler LAP		Erhöhter LAP		Total		p -Wert
	N = 484		N = 935		N = 1419		
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Galectin-3 (ng/ml)	11,2	9.5-13.2	12,1	10.1-14.7	11,8	9.9-14.1	< 0,001
NT-proBNP (ng/l)	72	40-141	112	59-228	100	51-198	< 0,001
	Mittelwert	STD	Mittelwert	STD	Mittelwert	STD	
Hämoglobin (g/dl)	14,4	1,15	13,9	1,25	14,1	1,23	< 0,001
GFR (ml/min/1.73m ²)	73,8	17,8	70,6	19,8	71,7	19,2	0,030
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Anämie	18	3,7	99	10,6	117	8,2	< 0,001
Renale Dysfunktion	77	15,9	218	23,3	295	20,8	0,001

N = Anzahl; STD = Standardabweichung; LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); IQR = Interquartilsabstand; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, geschätzt nach Cockcroft-Gault; p-Wert = Signifikanzwert (p zeigt die Signifikanz für die Unterschiede in den Kollektiven an)

3.1.6 Echokardiographie

In Tabelle 7 werden echokardiographische Kenngrößen dargestellt, die sowohl die systolische als auch die diastolische Herzaktion deskribieren. Insgesamt fällt auf, dass fast alle Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen. Zum Beispiel zeigt die Kohorte mit erhöhtem LAP beim Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler (E/e') signifikant erhöhte Werte. Der linksatriale Füllungsdruck bildete die Grundlage der Kollektiveinteilung und zeigte somit ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied der Kohorten.

Tabelle 7: Echokardiographische Kenngrößen in Abhängigkeit vom LAP

	Normaler LAP		Erhöhter LAP		Total		p-Wert
	N = 484		N = 935		N = 1419		
	Mittelwert	STD	Mittelwert	STD	Mittelwert	STD	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	61,4	6,3	61,3	6,4	61,3	6,3	0,710
Linksatrialer Volumenindex (ml/m ²)	39,7	17,7	53,2	17,3	48,8	18,6	< 0,001
E/e´	7,82	2,03	12,9	4,13	11,2	4,3	< 0,001
Enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser (mm)	48,5	5,7	49	5,6	48,8	5,6	0,110
Linksventrikulärer Volumenindex (ml/m ²)	48,2	12,7	48,6	12,9	48,5	12,8	0,557
Interventrikuläre Septumdicke (mm)	11,8	2	12,5	1,8	12,3	1,9	< 0,001
Hinterwanddicke (mm)	10,9	1,8	11,6	1,6	11,4	1,7	< 0,001
Linksventrikulärer Massenindex (g/m ²)	76	49	89,4	44,8	84,9	46,7	< 0,001
E-Welle	62,7	15,4	78,7	19,8	73,2	19,9	< 0,001
A-Welle	73	16	84,8	20,2	80,7	19,7	< 0,001
e´	8,36	2,42	6,39	1,74	7,07	2,21	< 0,001

N = Anzahl; STD = Standardabweichung; LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); E-Welle = Spitzengeschwindigkeit der frühen diastolischen Füllung der linken Herzkammer; A-Welle = Geschwindigkeit der späten diastolischen Füllung der linken Herzkammer; e´ = Frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit; E/e´ = Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler; p-Wert = Signifikanzwert (p zeigt die Signifikanz für die Unterschiede in den Kollektiven an)

3.1.7 Medikamente

Das Kollektiv mit normalem LAP nahm signifikant seltener Blutdrucksenkende Medikamente ein. Diese Signifikanz bleibt auch nach Differenzierung der Antihypertensiva in Diuretika mit Untergruppen und anderen Blutdrucksenkenden Medikamenten erhalten. Evaluiert wurden Diuretika sowie ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Calciumkanalinhhibitoren und Betablocker. Letztere wurden von den Patienten mit erhöhtem LAP überzufällig mehr eingenommen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Medikation in Abhängigkeit vom LAP

	Normaler LAP		Erhöhter LAP		Total		p-Wert
	N=484		N=935		N=1419		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Antihypertensiva	381	78,7	820	87,7	1201	84,6	< 0,001
Diuretika	204	42,1	487	52,1	691	48,7	< 0,001
Schleifendiuretika	37	7,6	128	13,7	165	11,6	0,001
Thiazide	181	37,4	403	43,1	584	41,2	0,038
Kaliumsparende Diuretika	22	4,5	55	5,9	77	5,4	0,292
Aldosteronrezeptorantagonisten	3	0,6	16	1,7	19	1,3	0,090
Andere	363	75	794	84,9	1157	81,5	< 0,001
ACE-Hemmer	189	39	435	46,5	624	44	0,007
Angiotensinrezeptorantagonisten	73	15,1	183	19,6	256	18	0,037
Betablocker	195	40,3	502	53,7	697	49,1	< 0,001
Calciumkanal-inhibitoren	78	16,1	224	24	302	21,3	0,001
Insulin	32	6,6	108	11,6	140	9,9	0,003
Orale Antidiabetika	60	12,4	157	16,8	217	15,3	0,029
Thrombozytenaggregationshemmer	157	32,4	358	38,3	515	36,3	0,030
Antikoagulantien	19	3,9	65	7	84	5,9	0,022
Statine	129	26,7	298	31,9	427	30,1	0,042

N = Anzahl; SD = Standardabweichung; LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); ACE = Angiotensin Coverting Enzyme; p-Wert = Signifikanzwert (p zeigt die Signifikanz für die Unterschiede in den Kollektiven an)

3.2 Assoziationen von Galectin-3

3.2.1 Überprüfung eines Zusammenhangs von Galectin-3 mit klinischen Variablen der HFpEF

Basierend auf dem signifikant vermehrten Auftreten der Biomarker in der erhöhten LAP-Kohorte, sollte ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhtem LAP und Galectin-3 bzw. NT-proBNP überprüft werden.

Ziel war es einerseits, den jeweiligen Biomarker in bivariaten Analysen nach Pearson auf lineare Zusammenhänge mit Testergebnissen der DIAST-CHF-Studie zu untersuchen. In diese Analyse gingen die linksatrialen Druckmesswerte, die 6-Min-Gehteststrecken, die Punktzahl im SF-36 sowie die Anzahl der Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz mit ein.

Andererseits sollte in einem zweiten Schritt mithilfe eines multivariaten Modells geprüft werden, ob Galectin-3 trotz des Einflusses von Störvariablen einen signifikanten Einfluss auf den abhängigen Parameter erhöhter LAP hat.

3.2.2 Lineare Zusammenhänge von Galectin-3/NT-proBNP mit Testergebnissen der DIAST-CHF-Studie

Aus Tabelle 9 ist ersichtlich, dass der Korrelationskoeffizient $r = 0,136$ lediglich eine marginale Korrelation zwischen Galectin-3 und erhöhtem LAP in einer Analyse nach Pearson kennzeichnet. Gleichmaßen verhält es sich mit dem Zusammenhang von erhöhtem LAP und NT-proBNP-Werten. Hier beträgt der Korrelationswert $r = 0,205$. Wenngleich in der Literatur keine einheitlichen Grenzen definiert sind, kann bei Werten nahe 0 von einem schwachen linearen Zusammenhang gesprochen werden (Schneider et al. 2010). Die höchste Korrelation weist Galectin-3 mit NT-proBNP und dem SF-36 auf, wobei bei Letzterem darauf verwiesen werden sollte, dass es sich um eine negative Korrelation handelt.

Tabelle 9: Lineare Korrelationen nach Pearson

	lg10 (Galectin-3)	lg10 (NT-proBNP)	6-Min.- Gehteststrecke	Short-Form- 36	Framingham- sum	Erhöhter linksatrialer Druck
lg10 (Galectin-3)		r = 0,332 p < 0,001	r = - 0,294 p < 0,001	r = - 0,314 p < 0,001	r = 0,276 p < 0,001	r = 0,136 p < 0,001
lg10 (NT-proBNP)	r = 0,332 p < 0,001		r = - 0,234 p < 0,001	r = - 0,237 p < 0,001	r = 0,201 p < 0,001	r = 0,205 p > 0,001
6-Min.- Gehtest- strecke	r = - 0, 294 p < 0,001	r = - 0,234 p < 0,001		r = 0,511 p < 0,001	r = -0,346 p < 0,001	r = - 0,088 p = 0,001
Short-Form- 36	r = - 0,314 p < 0,001	r = - 0, 237 p < 0,001	r = 0,511 p < 0,001		r = - 0,432 p < 0,001	r = - 0,154 p < 0,001
Framingham - sum	r = 0,276 p < 0,001	r = 0,201 p < 0,001	r = - 0,346 p < 0,001	r = - 0,432 p < 0,001		r = 0,121 p < 0,001
Erhöhter linksatrialer Druck	r = 0,136 p < 0,001	r = 0,205 p < 0,001	r = - 0,088 p = 0,001	r = - 0,154 p < 0,001	r = 0,121 p < 0,001	

lg = logarithmus; LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); SF-36 = Short Form 36 (Gesundheitsfragebogen); Framingham sum. = Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz; r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert

3.2.2.1 Assoziation zwischen Galectin-3 und erhöhtem LAP

In einem weiteren Schritt wurde in einer multiplen Adjustierung das Verhalten zwischen Galectin-3 und erhöhtem LAP untersucht. Hierbei wurden Störkomponenten einberechnet und die OR sowie Signifikanzwerte bestimmt. Die Auswahl der unabhängigen Parameter fiel auf das Alter, das Geschlecht und die glomeruläre Filtrationsrate.

Die OR dient zur Bewertung von Zusammenhängen von Risikofaktoren und dem Auftreten von Erkrankungen (Ressing et al. 2010). In diesem Fall beschreibt sie einen starken Zusammenhang (OR = 4,29; 95%-Konfidenzintervall [1,34;13,8]) zwischen dem Risikofaktor Galectin-3 und dem Auftreten eines erhöhten linksatrialen Druckes. Zu vernachlässigen ist in Tabelle 10 der Parameter Geschlecht, da dieser nicht-signifikantes Verhalten zeigte (p = 0,49).

Tabelle 10: Zusammenhang von erhöhtem LAP und Galectin-3 (und weiteren Parametern)

Abhängige Variable: Erhöhter linksatrialer Druck				
	p -Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall der OR	
			Untere Grenze	Obere Grenze
lg10 (Galectin-3)	0,014	4,29	1,34	13,80
Alter (Dekaden)	< 0,001	1,79	1,45	2,20
GFR (ml/min/1.73m ²)	0,009	1,01	1,00	1,02

LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); GFR = glomeruläre Filtrationsrate, geschätzt nach Cockcroft-Gault; OR = Odds Ratio; lg = Logarithmus; p = Signifikanzwert

Durch Hinzufügen der Variable NT-proBNP verändert sich das Modell (Tabelle 11). Galectin-3 verliert einerseits an Signifikanz, andererseits sinkt die OR auf 2,69. Es ist möglicherweise anzunehmen, dass eine Multikollinearität der unabhängigen Variablen vorliegt und sie ihren Beitrag zur Ermittlung der Werte für einen erhöhten LAP gemeinsam leisten.

Tabelle 11: Zusammenhang von erhöhtem LAP und Galectin-3 unter Einfluss von NT-proBNP

Abhängige Variable: Erhöhter linksatrialer Druck				
	p -Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall der OR	
			Untere Grenze	Obere Grenze
lg10 (Galectin-3)	0,105	2,69	0,81	8,90
Alter (Dekaden)	< 0,001	1,60	1,29	1,99
GFR (ml/min/1.73m ²)	0,001	1,01	1,01	1,02
lg10 (NT-proBNP)	< 0,001	2,28	1,65	3,10

LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); GFR = glomeruläre Filtrationsrate, geschätzt nach Cockcroft-Gault; OR = Odds Ratio; lg = Logarithmus; p = Signifikanzwert

3.2.2.2 Assoziation zwischen Galectin-3 und Herzinsuffizienzsymptomatik

Die folgenden multiplen Modelle überprüfen, ob eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Herzinsuffizienzsymptomatik (durch Fram.sum ≥ 3) und Prädiktoren anzunehmen ist. Das erste Modell analysiert erneut die Parameter Galectin-3, Alter, Geschlecht und GFR in Abhängigkeit von Symptomen bei Herzinsuffizienz (Fram. Sum ≥ 3). Schrittweise wurden zusätzlich erhöhter LAP und schließlich NT-proBNP in das multivariate Modell aufgenommen.

Aufgrund dessen, dass die OR 1 betrug, wurde die GFR in Tabelle 12 nicht dargestellt. Hier musste von einem Zusammenhang zur Vorhersage der abhängigen Variablen abgesehen werden.

Aus Tabelle 12 ist ersichtlich, dass Galectin-3 einen signifikanten Zusammenhang zur Herzinsuffizienzsymptomatik herstellen kann (OR = 4,86; 95%-Konfidenzintervall (KI) [2,74;8,61]).

Tabelle 12: Zusammenhang von Herzinsuffizienzsymptomatik und Galectin-3 (und weiteren Parametern)

Abhängige Variable: Zeichen/Symptome der Herzinsuffizienz (Fram.sum ≥ 3)				
	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Untere Grenze	Obere Grenze
lg10 (Galectin-3)	< 0,001	4,86	2,74	8,61
Alter (Dekaden)	0,099	1,29	0,95	1,76
Geschlecht (w)	0,194	1,36	0,85	2,18

Fram.sum = Framingham sum.; OR = Odds Ratio; lg = Logarithmus; p = Signifikanzwert; w = weiblich

In einem weiteren Modell wurden die Parameter erhöhter LAP und daran anschließend NT-proBNP in die Adjustierung einbezogen. Die Tabellen 13 und 14 heben hervor, dass Galectin-3 stets einen signifikanten Zusammenhang zur Kriteriumsprädiktion aufweist, der zudem stark ausgeprägt ist (OR = 4,6; 95%-KI [2,59;8,17] bzw. OR = 4,58; 95%-KI [2,51;8,33]).

Die Aufnahme von NT-proBNP in das Regressionsmodell ergibt keinerlei neue Informationen in Bezug auf die OR für Galectin-3. Galectin-3, als unabhängige Variable betrachtet, eignet sich zur Vorhersage von Herzinsuffizienzsymptomatik (Fram.sum ≥ 3).

Tabelle 13: Zusammenhang von Herzinsuffizienzsymptomatik und Galectin-3 unter Einfluss von erhöhtem LAP (und weiteren Parametern)

Abhängige Variable: Zeichen/Symptome der Herzinsuffizienz (Fram.sum ≥ 3)				
	p -Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Untere Grenze	Obere Grenze
lg10 (Galectin-3)	< 0,001	4,60	2,59	8,17
Alter (Dekaden)	0,216	1,22	0,89	1,66
Geschlecht (w)	0,218	1,34	0,84	2,15
Erhöhter linksatrialer Druck	0,015	1,47	1,08	2,00

Fram.sum = Framingham sum; OR = Odds Ratio; lg = Logarithmus; LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); p = Signifikanzwert; w = weiblich

Tabelle 14: Zusammenhang von Herzinsuffizienzsymptomatik und Galectin-3 unter Einfluss von erhöhtem LAP und NT-proBNP (und weiteren Parametern)

Abhängige Variable: Zeichen/Symptome der Herzinsuffizienz (Fram.sum ≥ 3)				
	p -Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
lg10 (Galectin-3)	< 0,001	4,58	2,51	8,33
Alter (Dekaden)	0,246	1,21	0,88	1,68
Geschlecht (w)	0,217	1,35	0,84	2,15
Erhöhter linksatrialer Druck	0,016	1,47	1,07	2,00
lg10 (NT-proBNP)	0,954	1,02	0,59	1,76

Fram.sum = Framingham sum; OR = Odds Ratio; lg = Logarithmus; LAP = left atrial pressure (linksatrialer Druck); p -Wert = Signifikanzwert; w = weiblich

3.3 Diagnosefähigkeit – ROC-Kurven

3.3.1 Diagnosefähigkeit einer HFpEF durch Galectin-3 für Patienten der DIAST-CHF-Studie

Mittels Sensitivität und Spezifität lässt sich ein diagnostischer Test hinsichtlich seiner Güte beurteilen. Wichtig ist es, eine Wahrscheinlichkeit zu errechnen, die angibt, zu wie viel Prozent ein Test einen kranken Patienten auch als krank identifiziert (Sensitivität) oder wie wahrscheinlich es ist, dass ein Testparameter einen gesunden Patienten auch als solchen erkennt (Spezifität) (Spix und Blettner 2012).

Die folgenden ROC-Kurven geben einen Überblick darüber, ob und wie gut ein erhöhter Galectin-3-Spiegel und NT-proBNP-Spiegel die oben genannten Gütekriterien erfüllen.

Zunächst wurde eine Kurve erstellt (Abbildung 3), die diejenigen Patienten darstellt, die keinen erhöhten LAP und keine Symptome einer Herzinsuffizienz (siehe Framingham-Kriterien) aufweisen. Die Sensitivität wurde dabei in Abhängigkeit von 1-Spezifität bzw. der Falsch-Positiv-Rate, dargestellt. Da die ROC-Kurve für Galectin-3 nah der Winkelhalbierenden verläuft und der AUC-Wert bei 0,58 (95%-KI [0,55;0,62]) liegt, muss

von einem Zufallsprozess ausgegangen werden. Das heißt, dass in der Situation, in der ein Patient keinerlei Zeichen einer Herzinsuffizienz aufweist, Galectin-3 ein unpassendes Diagnosewerkzeug für eine HFpEF ist und keine Überlegenheit gegenüber einer Zufallsdiagnose zeigt. Der AUC-Wert für NT-proBNP (grüne Kurve) beträgt 0,63 (95%-KI [0,59;0,66]). Vorausgesetzt, es liegen keine Symptome und Zeichen sowie ein erhöhter LAP vor, eignet sich NT-proBNP besser als Galectin-3 zur HFpEF-Diagnostik. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass ein AUC-Wert von 0,63 marginal größer als das Integral von Galectin-3 ist. Beide Biomarker zeigen nahezu keine eindeutige Überlegenheit gegenüber einer Zufallsdiagnose.

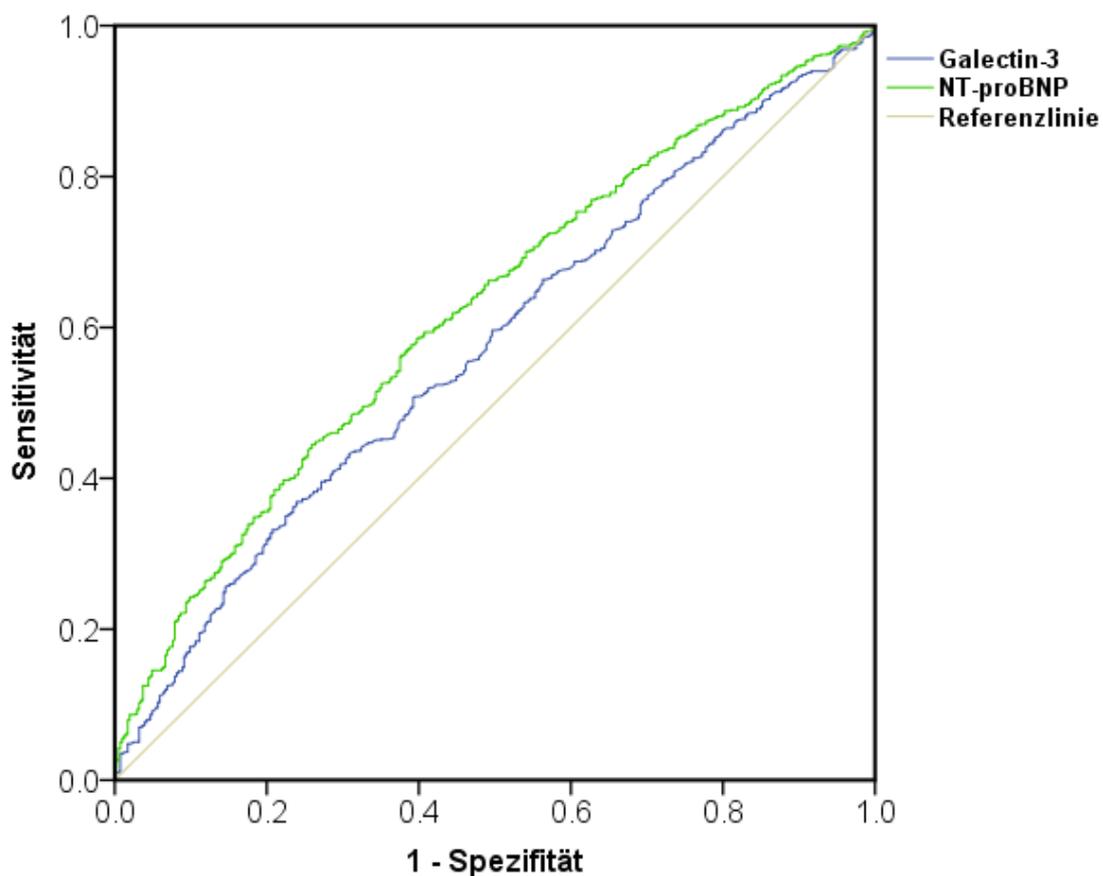


Abbildung 3: ROC-Kurve 1 – Diagnosefähigkeit von Galectin-3 und NT-proBNP ohne Vorliegen von Symptomatik bei erhöhtem LAP

Die Abbildung zeigt die HFpEF-Diagnosefähigkeit für Galectin-3/NT-proBNP bei Patienten ohne Vorliegen eines erhöhten LAP und Herzinsuffizienzsymptomen/-Zeichen.

Die AUC für Galectin-3 beträgt 0,58 (95%-KI [0,55;0,62]). Die AUC für NT-proBNP beträgt 0,63 (95%-KI [0,59;0,66]). Beide Biomarker eignen sich in dieser Situation nicht als Diagnosewerkzeug.

Im vorangegangenen Kapitel konnte herausgearbeitet werden, dass es einerseits eine Assoziation zwischen Galectin-3 und dem Framingham.sum ≥ 3 gibt, diese Korrelation andererseits auch für NT-proBNP gültig ist. Die ROC-Kurve 2 (Abbildung 4) stellt einen Vergleich der Sensitivitäten in Abhängigkeit von 1-Spezifitäten bei Patienten mit erhöhtem LAP und Symptomen einer Herzinsuffizienz dar.

Der AUC-Wert für Galectin-3 ist 0,76 (95%-KI [0,69;0,82]). Das Integral der NT-proBNP-ROC-Kurve konnte mit AUC = 0,6 (95%-KI [0,5;0,6]) berechnet werden. Es bestätigte sich folglich rechnerisch der visuelle Eindruck der ROC-Kurve, dass Galectin-3, sofern ein erhöhter LAP simultan mit kumulierten Herzinsuffizienzsymptomen vorliegt, ein geeigneterer Testmarker als NT-proBNP im Hinblick auf die HFpEF-Diagnose ist.

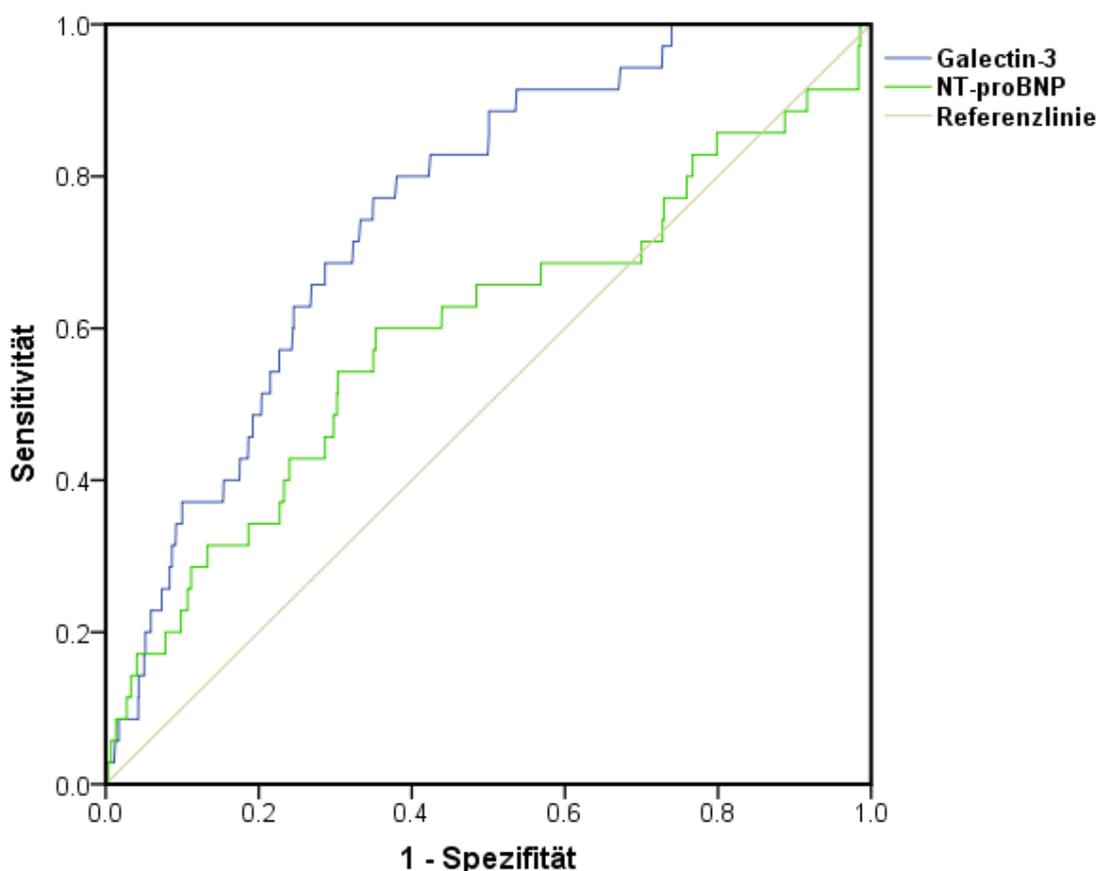


Abbildung 4: ROC-Kurve 2 – Diagnosefähigkeit von Galectin-3 und NT-proBNP bei Vorliegen von Symptomatik und erhöhtem LAP

Die Abbildung zeigt die HFpEF-Diagnosefähigkeit für Galectin-3/NT-proBNP bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomatik/-Zeichen und erhöhtem LAP

Die AUC für Galectin-3 beträgt 0,76 (95%-KI [0,69;0,82]). Die AUC für NT-proBNP beträgt 0,60 (95%-KI [0,50;0,70]). In dieser Situation ist Galectin-3 in der Diagnostik NT-proBNP überlegen.

3.3.2 Binäre Testentscheidung: Der Galectin-3-Trennwert

Aus der ROC-Kurve 2 konnte eine Trenngröße, der Cut-Off-Wert, mittels Youden-Index berechnet werden. Der so ermittelte Galectin-3-Trennwert macht eine binäre Testentscheidung möglich und gewährt es, die Patienten anhand ihres Galectin-3-Spiegels in pathologisch und physiologisch beziehungsweise positives Testergebnis und negatives Testergebnis einzuteilen. Bei einem Galectin-3-Wert von 12,925 ng/ml wird die Summe maximal. Das heißt, dass eine Spezifität von 64,2% und eine Sensitivität von 79,5% bei einem Cut-Off-Wert von 12,925 ng/ml optimal sind. Dieser Cut-Off-Wert trennt am besten die Gesunden von den Kranken. Patienten der DIAST-CHF-Studie mit einem Galectin-3-Wert von über 12,925 ng/ml konnten infolge dieser Analyse in die Gruppe krank eingestuft werden.

3.4 Prognostische Qualität von Galectin-3 für Patienten der DIAST-CHF-Studie

Anhand der primären Endpunkte Mortalität und des kombinierten Endpunktes Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob Galectin-3 als Prognosemarker für eine HFpEF geeignet ist. In diesem Kapitel wird außerdem die prädiktive Qualität eines erhöhten LAP untersucht. Im Zusammenhang mit den Überlebenskurven werden die *patients at risk* tabellarisch angegeben. Hierbei handelt es sich um die Anzahl von Patienten, die zu ausgewählten Zeitpunkten noch nicht verstorben sind bzw. um die Patienten, die noch an der Studie teilnehmen.

3.4.1 Überlebensfunktionen in Abhängigkeit vom Galectin-3-Wert

Abbildung 5 bildet die Überlebensrate in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum von 72 Monaten ab. Die Patientendaten wurden anhand des Galectin-3-Baseline-Wertes in Quartile eingeteilt. Das erste Quartil (Q1) teilt die Datenreihen derart ein, dass maximal ein Viertel der Galectin-3-Werte kleiner als Q1 ist und höchstens drei Viertel der Daten größer. Der Q1 konnte mit 9,91 ng/ml berechnet werden, das zweite Quartil mit 11,83 ng/ml. Oberhalb eines Wertes von 14,26 ng/ml (Q3) lag ein Viertel der Beobachtungen.

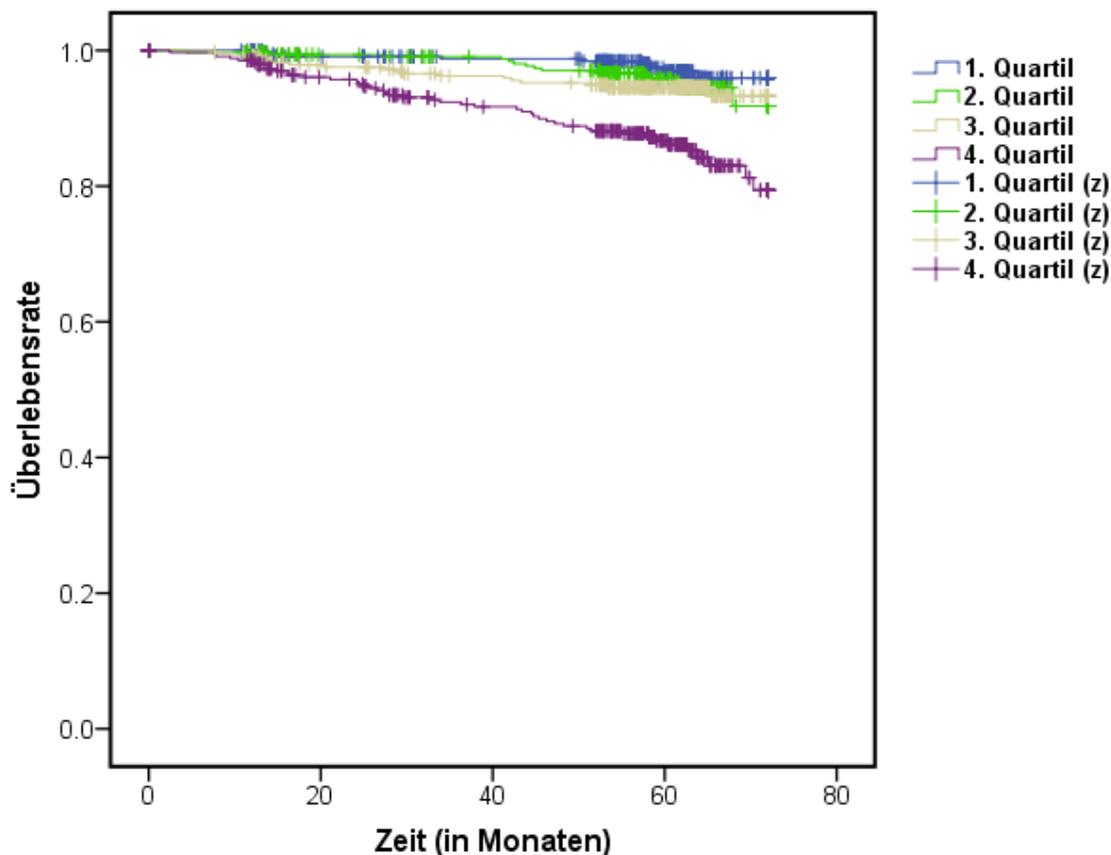


Abbildung 5: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Galectin-3-Quartilen für den Endpunkt Mortalität

Die Abbildung zeigt Überlebensfunktionen für den Endpunkt Mortalität. Dargestellt werden die Überlebensraten von Quartilen (und zensierten Quartilen „z“), die anhand von Galectin-3-Werten eingeteilt wurden. Die Trennwerte der Quartile lagen bei Galectin-3 = 9,91 ng/ml, Galectin-3 = 11,83 ng/ml und Galectin-3 = 14,26 ng/ml. Die Quartile zeigen im Vergleich einen signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied der Überlebensraten. Im Folgenden sind die *patients at risk* angegeben:

	Monate			
	0	24	48	72
1. Quartil	359	312	293	56
2. Quartil	355	304	287	33
3. Quartil	357	306	284	45
4. Quartil	354	295	252	41

Auf den ersten Blick lässt sich sagen, dass zu Beginn des Beobachtungszeitraums alle vier Kurven einen nahezu identischen Verlauf haben und sich in der Mortalitätsrate nicht unterscheiden. Das Überleben der Patienten ist annähernd 100%. Im weiteren Zeitverlauf zeigt sich jedoch eine wesentliche signifikante Divergenz zwischen den Quartilen.

Ein Galectin-3-Wert $> 14,26$ ng/ml (violette Kurve) zeigte im Vergleich zu den anderen Quartilen die niedrigste Überlebensrate. Der Unterschied der Kurven war signifikant.

Aus der Darstellung in Abbildung 5 geht nicht hervor, inwiefern sich die Mortalitätsrate verhält, wenn der bereits berechnete Trennwert für Galectin-3 berücksichtigt wird. Einerseits beinhaltet das dritte Quartil Galectin-3-Werte oberhalb dieses Trennwertes, jedoch außerdem Biomarkerwerte unterhalb der binären Testentscheidung. Es sollte daher eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt werden, die das Überleben der Patienten nach Aufteilung des Trennwertes von 12,925 ng/ml illustriert (Abbildung 6):

Es kristallisiert sich eine Signifikanz heraus. Galectin-3-Werte $\geq 12,925$ ng/ml gehen mit einer erhöhten Mortalität einher. Zudem entspricht der Verlauf der Kurven anfänglich dem Verlauf der Quartilskurven in Abbildung 5. Die Mortalitätsrate ist zu Beginn des Beobachtungszeitraums nahezu identisch. Hier lässt sich bereits vermuten, dass Galectin-3 einen progressiven Prozess der diastolischen Dysfunktion beschreibt, auf den im Diskussionsteil detaillierter eingegangen werden soll.

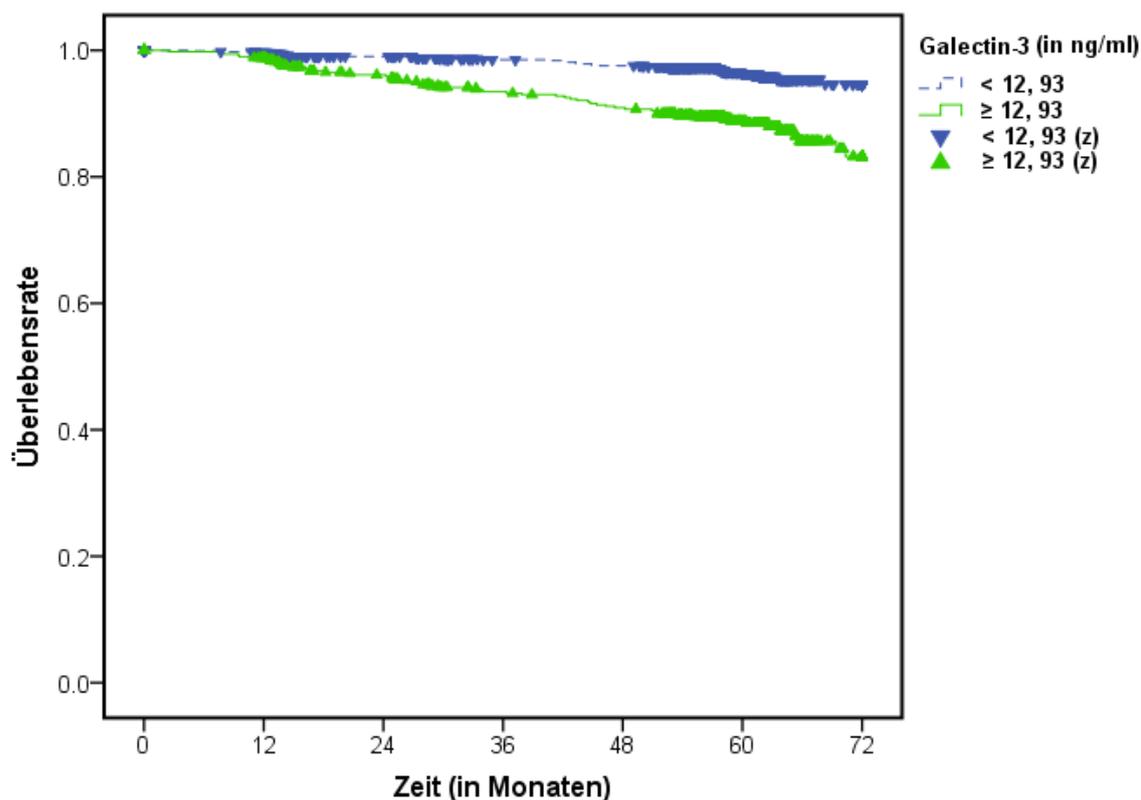


Abbildung 6: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Galectin-3 für den Endpunkt Mortalität

Die Abbildung zeigt Überlebensfunktionen für den Endpunkt Mortalität. Dargestellt werden die Überlebensraten (und zensierte Daten „z“) von Galectin-3 $\geq 12,93$ ng/ml (grüne Kurve) und Galectin-3 $< 12,93$ ng/ml (blaue Kurve). Galectin-3-Werte $\geq 12,925$ ng/ml zeigen eine signifikant (p -Wert $< 0,001$) erhöhte Mortalität. Im Folgenden sind die *patients at risk* angegeben:

Galectin-3	Monate			
	0	24	48	72
$< 12,93$ ng/ml	896	771	722	110
$\geq 12,93$ ng/ml	529	446	394	65

3.4.2 Überlebensfunktionen in Abhängigkeit vom erhöhten linksatrialen Druck

Das multivariate Modell (Tabelle 10) konnte zeigen, dass Galectin-3 in Bezug auf einen erhöhten linksatrialen Füllungsdruck starke prädiktive Eigenschaften aufweist, sofern NT-proBNP nicht berücksichtigt wird. Die Abbildung 7 präsentiert ein prognostisches Modell, welches das Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum (72 Monaten) darstellt. Der blaue Graph bildet diejenigen Patienten ab, die einen normalen LAP

aufweisen, der grüne Graph definiert das Kollektiv mit erhöhtem LAP. Die Kurven divergieren signifikant ($p < 0,001$), ein erhöhter linksatrialer Füllungsdruck kovariiert mit einer höheren Mortalität.

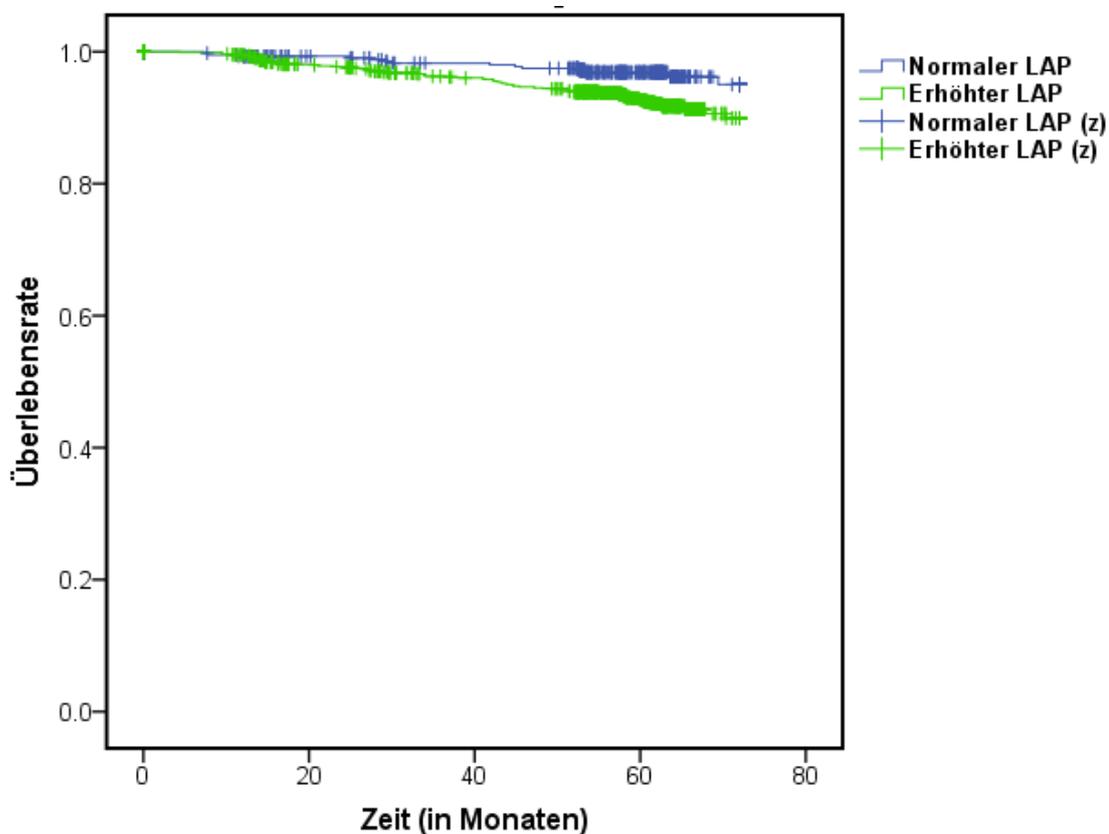


Abbildung 7: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit vom LAP für den Endpunkt Mortalität

Die Abbildung zeigt Überlebensfunktionen für den Endpunkt Mortalität. Dargestellt werden Überlebensraten (und zensierte Daten „z“) von Patienten mit erhöhtem (grüne Kurve) und normalem LAP (blaue Kurve). Ein Erhöhter LAP zeigt eine signifikant (p -Wert $< 0,001$) erhöhte Mortalität. Im Folgenden sind die *patients at risk* angegeben:

	Monate			
	0	24	48	72
Normaler LAP	484	390	368	81
Erhöhter LAP	935	827	756	127

3.4.3 Vorhersagemodell des Sterblichkeitsrisikos anhand von Galectin-3 und weiteren Baseline-Parametern

In einem weiteren Schritt sollte überprüft werden, ob der Biomarker unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren prädiktive Eigenschaften bezüglich der Mortalität (abhängiger Parameter) aufweist.

In das folgende multivariate Modell fließen diejenigen Parameter ein, die in der Baseline einen überzufälligen Unterschied von $< 0,1$ zwischen der Kohorte mit erhöhtem LAP und dem Kollektiv mit normalem LAP aufwiesen. Eruiert wurde die *hazard ratio* (HR), die als deskriptives Maß die Sterberaten zweier Gruppen vergleicht. Schrittweise fielen in der Analyse Parameter heraus, die keine signifikante Differenz der Kohorten bezüglich der Sterblichkeit zeigten. Abbildung 8 skizziert die verbliebenen Parameter.

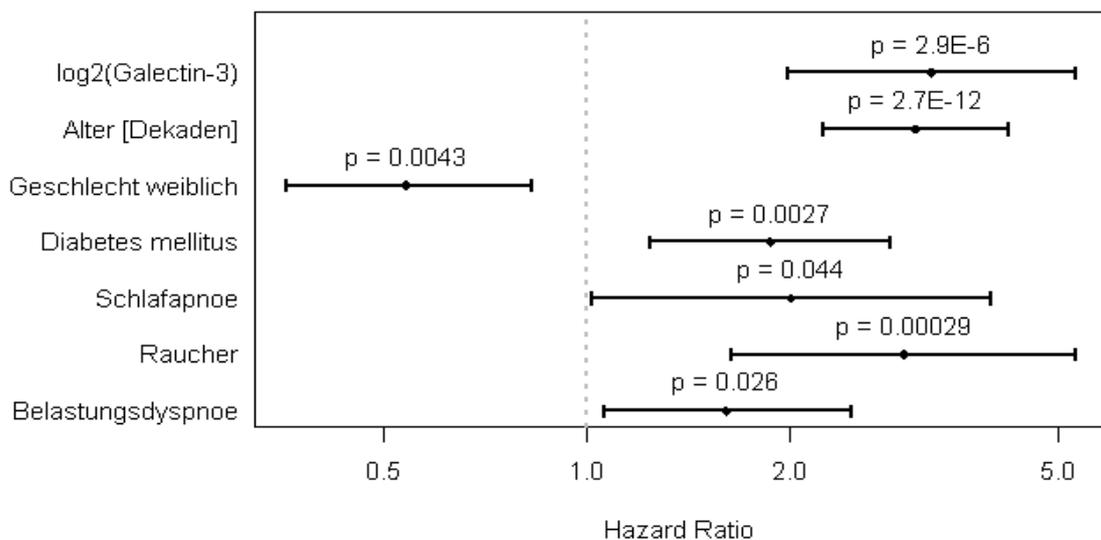


Abbildung 8: Darstellung des Sterberisikos anhand von Galectin-3 und weiteren Parametern

Abbildung 8 zeigt einen Forest Plot. Dargestellt werden Parameter der Baseline-Visite. Es werden jeweils die *hazard ratio* und die Signifikanzwerte (p-Werte) angezeigt. log =Logarithmus

Erhöhte Galectin-3-Werte gehen signifikant ($p < 0,001$) mit einem erhöhten Sterberisiko einher.

Die HR für Galectin-3 beträgt bei einem Signifikanzwert von 0,0000029 3,235. Das Sterblichkeitsrisiko für Patienten mit hohen Galectin-3-Werten ist folglich > 3 -fache höher als bei Patienten ohne erhöhte Galectin-3-Werte. Das weibliche Geschlecht weist einen

Vorteil bezüglich des Sterblichkeitsrisikos auf, wohingegen das Vorliegen eines der anderen Parameter mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Unterstrichen werden muss allerdings die Tatsache, dass die anderen aufgeführten Parameter deutlich niedrigere HR aufweisen als Galectin-3.

Die Parameter NT-proBNP sowie renale Dysfunktion erscheinen nicht in der Abbildung 8, da ein Signifikanzwert von 0,12 errechnet wurde und sie somit nicht signifikant waren.

3.4.4 Multivariates Prognosemodell unter Adjustierung der glomerulären Filtrationsrate

Durch Adjustierung der glomerulären Filtrationsrate in die vorangegangenen multivariaten Modelle soll in diesem Kapitel überprüft werden, ob der Parameter Einfluss auf die HR hat und ob die GFR signifikante prädiktive Eigenschaften bezüglich der Endpunkte aufweist (Tabelle 15).

Tabelle 15: Prognosemodell für den Endpunkt Mortalität anhand von Galectin-3 und weiteren Baseline-Parametern

Prognosemodell für den Endpunkt Mortalität				
	p-Wert	hazard ratio	95%-Konfidenzintervall für HR	
			Untere Grenze	Obere Grenze
lg10 (Galectin-3)	0,001	2,65	1,50	4,69
Alter (Dekaden)	< 0,001	2,88	1,98	4,19
Geschlecht	0,010	0,56	0,36	0,86
Diabetes mellitus	0,003	1,90	1,24	2,91
Schlafapnoe	0,080	1,89	0,93	3,85
Aktiver Raucher	0,001	2,74	1,48	5,10
Belastungsdyspnoe	0,050	1,54	0,99	2,40
GFR	0,290	0,99	0,98	1,01

HR = hazard ratio; lg = Logarithmus; GFR = glomeruläre Filtrationsrate, geschätzt nach Cockcroft-Gault; p -Wert = Signifikanzwert

Die GFR scheint einen Einfluss auf die Vorhersage der Sterblichkeit zu haben. Die HR von Galectin-3 sinkt auf 2,65.

3.4.5 Überlebensfunktionen des kombinierten Endpunktes Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung

Analog der Kaplan-Meier-Diagramme für den primären Endpunkt Mortalität, wurde eine Überlebensfunktion sowie ein multimodales Modell für den kombinierten Endpunkt Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung entworfen. Abbildung 9 vergleicht den kombinierten Endpunkt anhand des bereits errechneten Galectin-3-Trennwertes. Überleben ist definiert als Summe der nicht-verstorbenen und nicht-hospitalisierten Probanden. Die grüne Kurve zeigt hierbei Patientendaten mit Galectin-3-Werten $\geq 12,93$ ng/ml. Ein Biomarkerwert

oberhalb des Trennwertes geht mit einer signifikant höheren Mortalität bzw. Hospitalisierungsrate einher.

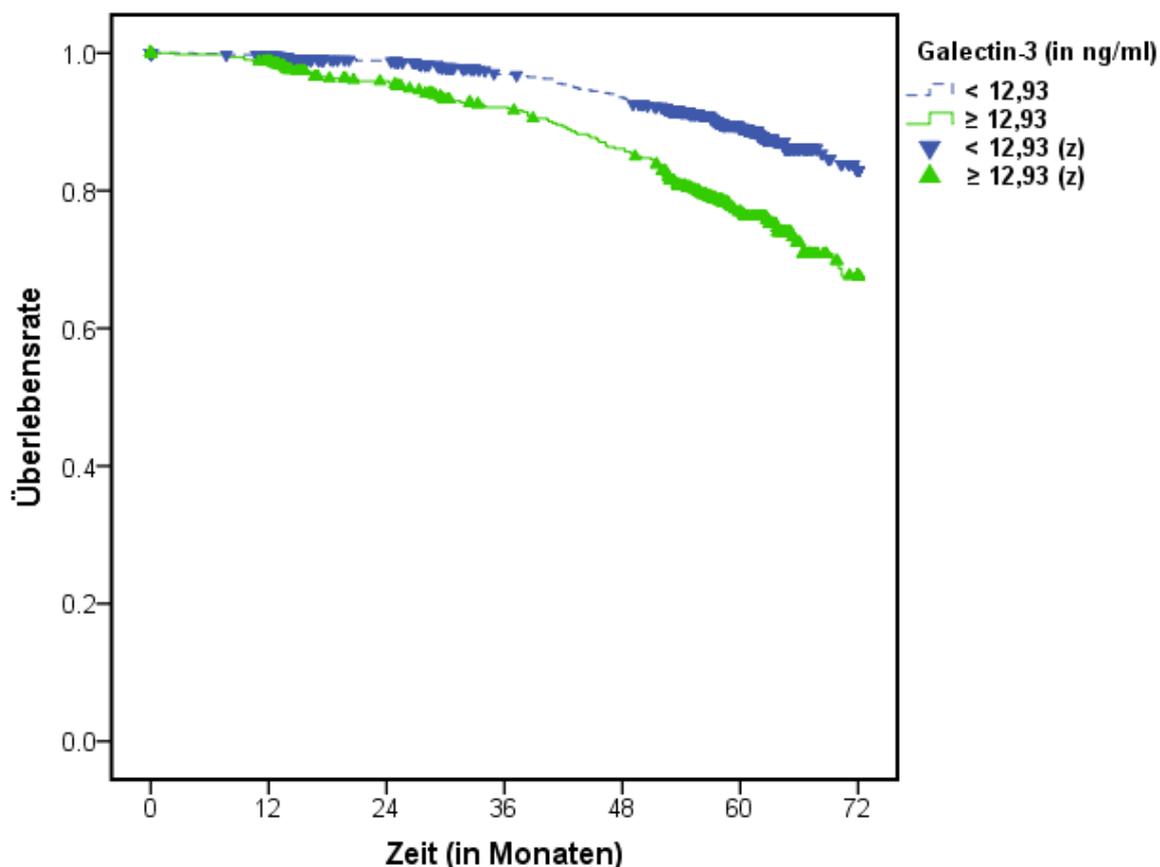


Abbildung 9: Überlebensfunktionen für den kombinierten Endpunkt in Abhängigkeit von Galectin-3

Die Abbildung zeigt Überlebensfunktionen für den kombinierten Endpunkt Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung. Dargestellt werden die Überlebensraten (und zensierte Daten „z“) von Galectin-3 $\geq 12,93$ ng/ml (grüne Kurve) und Galectin-3 $< 12,93$ ng/ml (blaue Kurve). Galectin-3 $\geq 12,925$ ng/ml zeigt eine signifikant (p -Wert $< 0,001$) erniedrigte Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt. Überleben ist hier definiert als Summe der nicht-verstorbenen und nicht-hospitalisierten Probanden. Im Folgenden sind die *patients at risk* dargestellt:

Galectin-3	Monate			
	0	24	48	72
$< 12,93$ ng/ml	896	770	692	102
$\geq 12,93$ ng/ml	529	445	373	61

3.4.6 Vorhersagemodell des kombinierten Endpunktes Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung anhand von Galectin-3 und weiteren Baseline-Parametern

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse für den kombinierten Endpunkt Tod/Kardiovaskuläre Hospitalisierung zeigen ähnliche Tendenzen wie die Berechnungen aus Tabelle 15. Das Sterblichkeitsrisiko ist bei erhöhten Galectin-3-Werten annähernd doppelt so groß (HR = 2,05; $p = 0,001$). Die glomeruläre Filtrationsrate ist zudem ein signifikanter Parameter ($p = 0,045$), zeigt jedoch in diesem Modell kein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko (HR = 0,99, Tabelle 16).

Tabelle 16: Prognosemodell für den kombinierten Endpunkt Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung anhand von Galectin-3 und weiteren Baseline-Parametern

Prognosemodell für kombinierten Endpunkt Tod/Kardiovaskuläre Hospitalisierung				
	p-Wert	hazard ratio	95%-Konfidenzintervall für HR	
			Untere Grenze	Obere Grenze
lg10 (Galectin-3)	0,001	2,05	1,35	3,12
lg10 (NT-proBNP)	< 0,001	2,13	1,51	3,00
Pulsdruck	0,011	1,11	1,02	1,20
Geschlecht	0,031	0,72	0,54	0,97
GFR	0,045	0,99	0,98	1,00

HR = hazard ratio; lg = Logarithmus; GFR = glomeruläre Filtrationsrate, geschätzt nach Cockcroft-Gault; p-Wert = Signifikanzwert

3.5 Prognostische Qualität von NT-proBNP für Patienten der DIAST-CHF-Studie

In der Publikation von Paulus et al. zur Diagnose einer HFpEF wird ein NT-proBNP-Wert dann als pathologisch eingestuft, sofern 220 pg/ml überschritten werden (Paulus et al. 2007). Um eine Aussage darüber treffen zu können, welcher Biomarker - Galectin-3 oder NT-proBNP - eine präzisere Prognose für eine HFpEF angibt, wurden die Endpunkte Mortalität und der kombinierte Endpunkt Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung in Überlebensfunktionen für NT-proBNP analysiert.

Die Abbildung 10 zeigt ein Kaplan-Meier-Diagramm, in dem das Überleben der Studienpatienten in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum von 72 Monaten dargestellt wird. Die grüne Kurve bezieht sich auf Patientendaten, deren NT-proBNP-Wert > 220 pg/ml lag. Die blaue Kurve repräsentiert diejenigen Patienten, deren Biomarkerspiegel als nicht pathologisch eingestuft werden konnte. Auffällig ist, dass die Mortalität bei NT-proBNP-Werten > 220 pg/ml im Vergleich zur anderen Kohorte signifikant erhöht ist ($p < 0,001$).

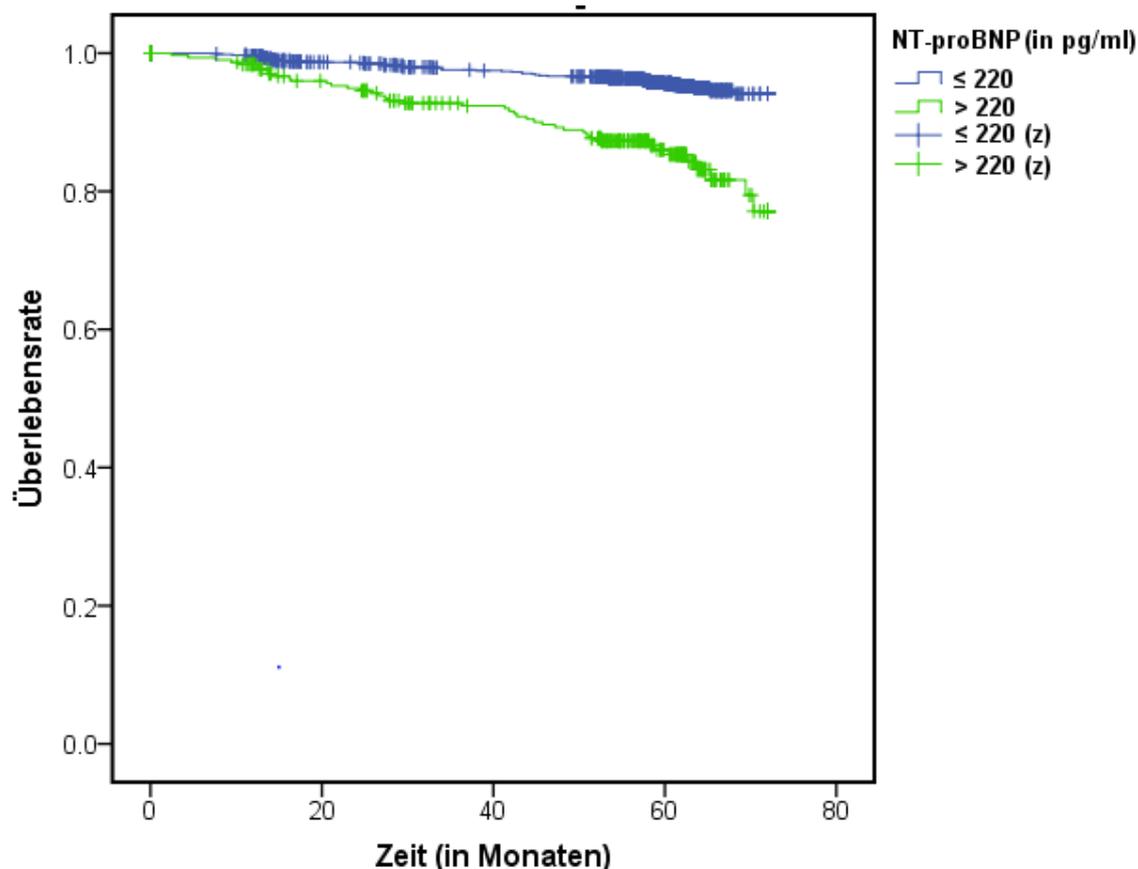


Abbildung 10: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von NT-proBNP für den Endpunkt Mortalität

Die Abbildung zeigt Überlebensfunktionen für den Endpunkt Mortalität. Dargestellt werden die Überlebensraten (und zensierte Daten „z“) von NT-proBNP ≤ 220 pg/ml (blaue Kurve) und NT-proBNP > 220 pg/ml (grüne Kurve). NT-proBNP > 220 pg/ml zeigt eine signifikant (p -Wert $< 0,001$) erhöhte Mortalität. Im Folgenden werden die *patients at risk* dargestellt.

NT-proBNP	Monate			
	0	24	48	72
≤ 220 pg/ml	1159	997	934	182
> 220 pg/ml	325	271	229	30

Die Abbildung 11 modelliert Überlebensfunktionen, die sich auf den kombinierten Endpunkt Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung beziehen. Überleben ist definiert als Summe der nicht-verstorbenen und nicht-hospitalisierten Probanden. Nach einem Beobachtungszeitraum von 72 Monaten sind aus der Gruppe mit NT-proBNP > 220 pg/ml über 40% der Patienten tot oder hospitalisiert. Der Unterschied der Kurven in Abbildung 11 ist signifikant ($p < 0,001$).

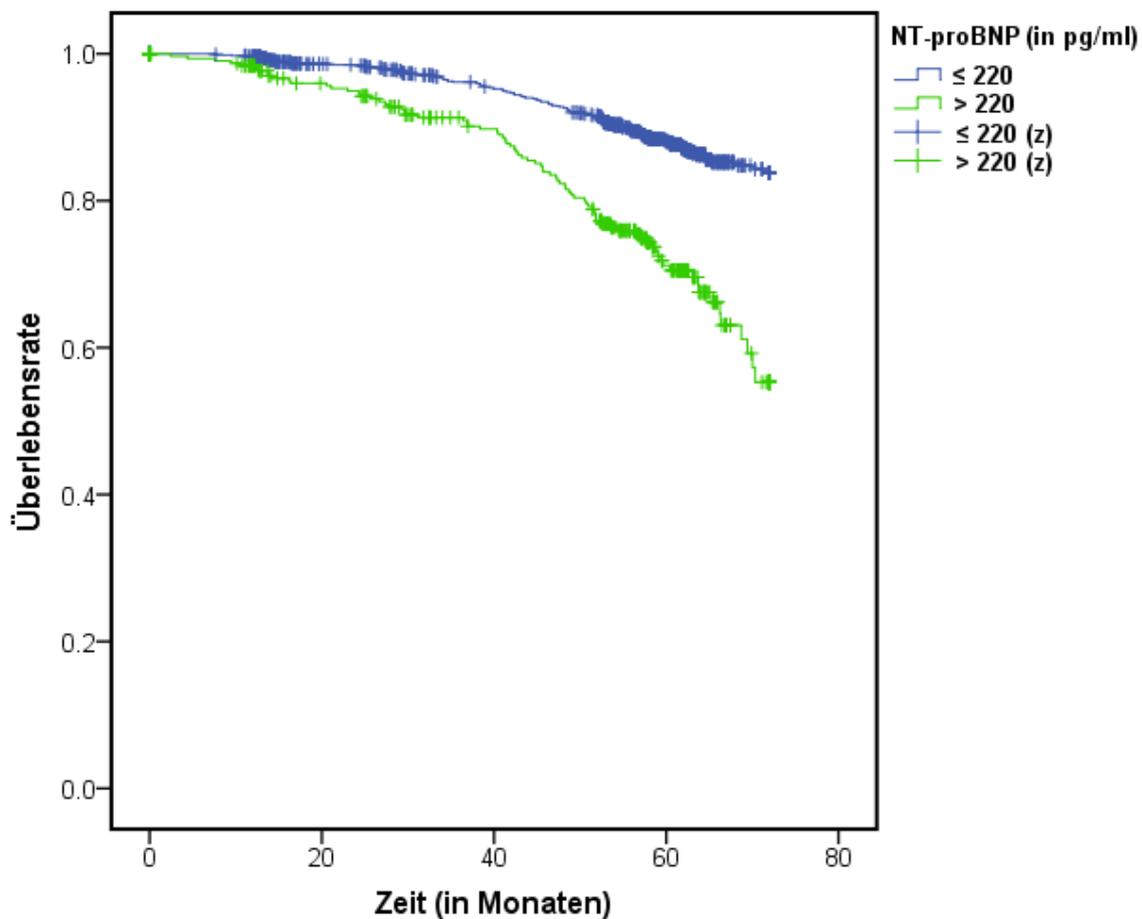


Abbildung 11: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von NT-proBNP für den kombinierten Endpunkt

Die Abbildung zeigt Überlebensfunktionen für den kombinierten Endpunkt Tod/kardiovaskuläre Hospitalisierung. Dargestellt werden die Überlebensraten (und zensierte Daten „z“) von NT-proBNP ≤ 220 pg/ml (blaue Kurve) und NT-proBNP > 220 pg/ml (grüne Kurve). NT-proBNP > 220 pg/ml zeigt signifikant (p -Wert $< 0,001$) erniedrigte Überlebensraten. Überleben ist hier definiert als Summe der nicht-verstorbenen und nicht-hospitalisierten Probanden. Im Folgenden sind die *patients at risk* angegeben:

NT-proBNP	Monate			
	0	24	48	72
≤ 220 pg/ml	1159	996	896	172
> 220 pg/ml	325	271	211	26

3.6 Überlebensfunktionen des kombinierten Endpunktes: Kombination Galectin-3 und NT-proBNP

Abschließend sollten Überlebensfunktionen konstruiert werden, die verschiedene Cut-Off-Kombinationen von Galectin-3- und NT-proBNP-Werten miteinander vergleichen (Abbildung 12):

Blaue Kurve = Galectin-3 < 12,925 ng/ml und NT-proBNP \leq 220 pg/ml

Grüne Kurve = Galectin-3 \geq 12,925 ng/ml oder NT-proBNP > 220 pg/ml

Beige Kurve = Galectin-3 \geq 12,925 ng/ml und NT-proBNP > 220 pg/ml

Überleben ist definiert als Summe der nicht-verstorbenen und nicht-hospitalisierten Probanden.

Es zeigt sich eine ausgeprägte Divergenz der Kurven. Bei Vorliegen von sowohl erhöhten Galectin-3-Werten als auch erhöhten NT-proBNP-Werten konnte nach 72 Monaten beobachtet werden, dass weniger als die Hälfte der Probanden überlebt haben.

Demgegenüber überlebten nach Ablauf der Beobachtungszeit über 80% der Patienten, bei denen entweder beide Biomarker niedrig waren oder ein Biomarker erhöht. Diese Unterschiede waren signifikant ($p < 0,001$). Aus der Abbildung lässt sich außerdem schlussfolgern, dass die Überlebensraten zu Beginn der Beobachtung nahezu identisch waren und erst im Verlauf ein Unterschied bezüglich der Mortalitätsraten ersichtlich wurde.

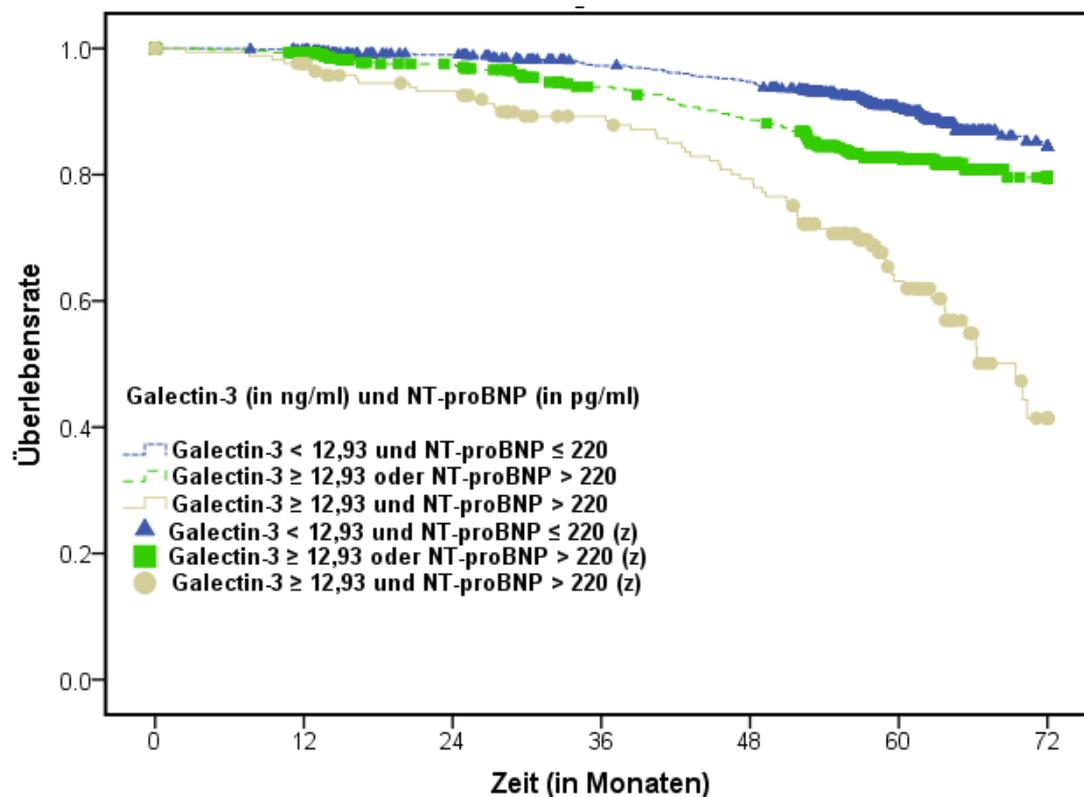


Abbildung 12: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Galectin-3 und NT-proBNP für den kombinierten Endpunkt

Die Abbildung zeigt Überlebensfunktionen für den kombinierten Endpunkt Tod/Kardiovaskuläre Hospitalisierung. Dargestellt werden die Überlebensraten (und zensierte Daten „z“) von NT-proBNP- und Galectin-3-Kombinationen. Die Kurven zeigen im Verlauf einen signifikanten Unterschied (p -Wert $< 0,001$). Überleben ist hier definiert als Summe, der nicht-verstorbenen und nicht-hospitalisierten Probanden. Im Folgenden sind die *patients at risk* dargestellt:

	Monate			
	0	24	48	72
Galectin-3 $< 12,93$ ng/ml und NT-proBNP ≤ 220 pg/ml	755	652	598	93
Galectin-3 $\geq 12,93$ ng/ml oder NT-proBNP > 220 pg/ml	491	415	353	57
Galectin-3 $\geq 12,93$ ng/ml und NT-proBNP > 220 pg/ml	175	146	112	13

4 Diskussion

4.1 DIAST-CHF-Studie und Galectin-3

Als Biomarker werden Parameter definiert, die physiologische und pathophysiologische Prozesse von Organismen anzeigen oder ihr Produkt sind. Sie erlauben es, eine Aussage darüber zu treffen, ob eine Erkrankung diagnostiziert werden sollte und wie deren prognostischer Verlauf anzunehmen ist (Coriell Institute for Medical Research, Zugriff 2017). Galectin-3 wird derzeit in der Literatur im Zusammenhang mit diversen biologischen Prozessen als Biomarker diskutiert, bspw. in der Onkologie, wo ein Zusammenhang zwischen Galectinen und Tumorwachstum sowie Metastasierung bekannt ist (Danguy et al. 2002).

Auch in der Kardiologie ist der Biomarker Thema zahlreicher Publikationen. Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie setzte sich in den vergangenen Jahrestagungen mehrfach mit dem Biomarker Galectin-3 auseinander. U. a. beschrieben Gleissner et al. eine Assoziation zwischen Galectin-3 und der Diagnose koronare Herzkrankheit (Gleissner et al. 2016).

De Boer et al. beschrieben das Lectin als Fibrosemarker, das grundlegende Bedeutung im pathophysiologischen Entstehungsprozess einer Herzinsuffizienz habe (deBoer et al. 2009). Aufgrund der hohen Mortalitätszahlen der Herzinsuffizienz sollte die Erforschung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie im ständigen Fokus der Forschung stehen.

McMurray führte 2000 die hohe Prävalenz und Mortalität der HFpEF auf und beschrieb außerdem eine steigende Prävalenz mit zunehmendem Alter ≥ 65 Jahre (McMurray et al. 2000). Die Daten unterstreichen die Wichtigkeit eines Therapieansatzes. Während die Mortalität der systolischen Herzinsuffizienz in Therapiestudien bereits signifikant durch Medikamente gesenkt werden konnte, gibt es derzeit keinerlei Möglichkeiten, die Sterblichkeitsrate der HFpEF durch eine adäquate Therapieform zu senken. Edelmann et al. machten den Vorschlag, die Behandlung von Komorbiditäten in den Mittelpunkt des Therapiefokus zu stellen, um deren negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten zu vermeiden (Edelmann et al. 2011a).

Eine konsequente optimale Einstellung der Komorbiditätstherapie wird im klinischen Alltag nicht für jeden Patienten mit einer HFpEF oder diastolischen Dysfunktion umsetzbar sein,

da bereits dessen Diagnostikalgorithmus komplex ist und lediglich einen Evidenzgrad C (Ponikowski et al. 2016) aufweist. Die amerikanische Drug and Food Administration erkannte 2010 Galectin-3 als Risikostratifizierungsmarker einer Herzinsuffizienz an (Yancy et al. 2013). An dieser Stelle knüpft die Dissertation an und setzt sich mit der Frage auseinander, ob Galectin-3 als Diagnostik- und Prognosemarker einer HFpEF geeignet ist. Hierfür spricht die bereits erwähnte Rolle des Biomarkers in der Pathophysiologie einer Fibrose. Außerdem wurden Assoziationen zu Herzinsuffizienzparametern überprüft.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Dissertation mit bereits publizierten statistischen Erkenntnissen verglichen und in Zusammenhang gebracht.

4.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

Für die Patientenauswahl der DIAST-CHF-Studie diente das EDV-System der Hausarztpraxen, welche Patienten nach Risikofaktoren der HFpEF selektierte. Dadurch konnte eine überdurchschnittlich hohe Patientenzahl rekrutiert werden. Bei allen Patienten lag eine erhaltene Pumpfunktion des Herzens vor. Die Kollektiveinteilung erfolgte anhand der Füllungsdruckklassifikation von Nagueh. Dieser schätzte eine diastolische Dysfunktion anhand von erhöhten kardialen Füllungsdrücken ab. Ein erhöhter LVEDP kann durch einen erhöhten LAP beurteilt werden (Nagueh et al. 2009). Es ergab sich somit ein Kollektiv mit erhöhtem LAP als Hinweis auf eine HFpEF sowie ein Kollektiv mit normalem LAP.

Andere statistische Untersuchungen teilten die Kollektive in Abhängigkeit von einem Cut-Off-Galectin-3-Wertes ein (Unkelbach 2015). In dieser Dissertation wurde darauf verzichtet, da untersucht werden sollte, ob bei Vorliegen von etablierten ESC-Diagnosekriterien gleichzeitig erhöhte Galectin-3-Werte auftreten.

4.3 Baseline-Daten

Als Baseline-Daten wurden grundlegende Patientendaten, kardiale Risikofaktoren, Zeichen/Symptome einer Herzinsuffizienz, eine Medikamentenanamnese sowie Labor- und Echokardiographiewerte erhoben. Insgesamt zeigte sich ein signifikant vermehrtes Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren in dem Kollektiv mit erhöhtem LAP. Diese Kohorte präsentierte außerdem häufiger Symptome einer Herzinsuffizienz, pathologische Laborwerte und einen signifikant erhöhten Medikamentenkonsum.

Edelmann et al. postulierten 2011, dass die Behandlung von Komorbiditäten in der Therapie einer HFpEF eine zentrale Rolle spielen sollte (Edelmann et al. 2011a) und diese den klinischen Status negativ beeinflussen (Ponikowski et al. 2016). Die Relevanz dieses Ansatzes spiegelt sich in den Prävalenzen der Dissertation wider, da z. B. nahezu 90% der Patienten eine arterielle Hypertonie und 26,6% einen Diabetes mellitus angaben. Durstewitz untersuchte in ihrer Dissertation die Komorbiditäten von 4079 Patienten aus 11 Studien mit erhaltener oder eingeschränkter Ejektionsfraktion. Die Hypertonieprävalenz für HFpEF-Patienten lag bei 78,4%, ein Diabetes mellitus konnte bei 24,2% der Patienten eruiert werden (Durstewitz 2012). Insgesamt ist die derzeitige Datenlage zu Komorbiditäten bei HFpEF-Patienten unzureichend untersucht, sodass weitere Studien zeigen müssen, ob die Komorbiditätstherapie die mangelnden Behandlungsoptionen einer HFpEF suffizient ausgleichen können.

4.4 Assoziationen

Ein Teilziel dieser Dissertation stellte die Herausarbeitung eines Zusammenhangs von Diagnosekriterien-/Tests der HFpEF und Galectin-3 dar. NT-proBNP repräsentiert in den aktuellen Leitlinien von 2016 den Goldstandard in der Biomarkerdiagnostik (Ponikowski et al. 2016), sodass in einem weiteren Schritt ein Vergleich mit diesem überprüft werden musste, da so ein potenzieller Zugewinn an Informationen detektiert werden konnte.

Lineare Korrelationsuntersuchungen nach Pearson zeigten in dieser Dissertation insgesamt nur schwache bis marginale Zusammenhänge. Die Lebensqualität, gemessen durch den SF-36, korrelierte mit Galectin-3 stärker negativ als mit NT-proBNP. Eine solche inverse Korrelation präsentierte sich auch in der Aldo-DHF-Studie. Baseline-Galectin-3-Werte traten überzufällig häufig und unabhängig mit niedrigen SF-36-Ergebnissen auf. Folglich waren Domänen, wie u. a. körperliche Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden und eine allgemeine Gesundheitswahrnehmung bei Patienten mit erhöhten Galectin-3-Werten im Vergleich zu einem Kollektiv mit niedrigen Biomarkerdaten signifikant eingeschränkt (Edelmann et al. 2014). Für NT-proBNP konnte dies hingegen nicht herausgearbeitet werden (Edelmann et al. 2014). Ergebnisse der MOLITOR-Studie dokumentierten die Lebensqualität bei Hospitaleinweisung- und Entlassung von Patienten mit akuter und dekompensierter Herzinsuffizienz. Erhöhte NT-proBNP-Werte gingen mit einer schlechten Lebensqualität einher. Bei dieser Betrachtung muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass es sich um Patienten mit Zustand nach einer akuten und dekompensierten Herzinsuffizienz

handelte, wohingegen ein erheblicher Anteil der DIAST-CHF-Patienten keine anamnestische Dekompensation aufwiesen (Abstract Düngen et al. Internetzugriff März 2017).

Mit fallender Lebensqualität steigt die Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Jünger et al. 2001). Folglich ist es wichtig, diejenigen Patienten engmaschig zu überwachen, die eine niedrige Lebensqualität aufweisen. Die Erfassung der Lebensqualität durch den SF-36 ist jedoch für den Patienten aufwendiger als die Bestimmung eines Biomarkers, sodass bei Vorliegen eines statistischen Zusammenhangs, die Lebensqualität zumindest durch einen Biomarker schnell abgeschätzt werden könnte. In der DIAST-CHF-Studie zeigte sich ein schwacher Zusammenhang von Galectin-3 und der Lebensqualität. Hier könnte ein Ansatzpunkt für zukünftige Studien liegen.

Weiterhin zu diskutieren ist der schwache Zusammenhang von NT-proBNP und Galectin-3 in der DIAST-CHF-Studie. Hier zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,332$. Annähernd 8000 Patienten konnten in der PREVEND-Studie untersucht werden. DeBoer et al. zeigten, dass in dieser Population erhöhte Galectin-3-Werte mit diversen kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant assoziiert waren, u.a. auch mit NT-proBNP (deBoer et al. 2012). Unkelbach demonstriert in ihrer Dissertation ebenfalls einen Zusammenhang dieser Biomarker. Die auf der Aldo-DHF-Studie basierenden Ergebnisse zeigten, dass Galectin-3-Werte $> 12,11$ ng/ml signifikant mit erhöhten NT-proBNP-Werten assoziiert waren (Unkelbach 2014). Auch in der HF-ACTION-Studie werden ähnliche Ergebnisse für Patienten mit HFrEF dokumentiert. Anscheinend gibt es trotz der schwachen Korrelationen ($r = 0,332$) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Galectin-3 und NT-proBNP. Felker et al. zeigten jedoch in einer multiplen Adjustierung, dass Galectin-3, sofern NT-proBNP in das Modell integriert war, die Endpunkte Mortalität/Hospitalisierung nicht adäquat prognostiziert (Felker et al. 2012). Die Dissertation modelliert ein analoges Konstrukt, bezieht sich hierbei jedoch nicht auf prognostische Endpunkte, sondern wählt als Variable zunächst den erhöhten linksatrialen Druck. Tabelle 10 konnte zunächst einen starken Zusammenhang zwischen LAP und Galectin-3 darstellen. Mit Hinzunahme des Biomarkers NT-proBNP in das Adjustierungsmodell präsentierten sich ähnliche Ergebnisse wie bei Felker et al. Die OR von Galectin-3 reduzierte sich von 4,29 auf 2,69. Als Grund für die Beeinflussung muss der Zusammenhang zwischen NT-proBNP und erhöhtem LAP aufgeführt werden. Das natriuretische Peptid wird von Kardiomyozyten ausgeschüttet, wenn eine vermehrte mechanische Dehnung der Herzkammern stattfindet (Nakagawa et al. 1995). Eine Korrelation ist folglich zu erwarten. Kritisch angemerkt sei an dieser Stelle die lediglich schwache direkt Korrelation zwischen NT-proBNP und erhöhtem LAP in der

DIAST-CHF-Studie. Aufgrund der Physiologie hätte man eine stärkere Korrelation erwarten können. Es lässt sich mutmaßen, dass der Zusammenhang beider Parameter nicht linear, sondern durch ein anderes Regressionsmodell besser dargestellt wird. Des Weiteren sollte bedacht werden, dass zwischen Galectin-3 und NT-proBNP eine schwache Korrelation vorlag. Möglicherweise korrelieren die Biomarker jeweils kausal mit einem erhöhten Füllungsdruck und deswegen nur scheinbar miteinander. Eine weitere Möglichkeit, die abgefallene OR mit Hinzunahme von NT-proBNP in das Modell zu erklären, wäre eine Multikollinearität. Korrelieren unabhängige Parameter miteinander, so geht man einen Fehler ein, beide in ein Vorhersagemodell aufzunehmen.

Ein weiteres Modell sollte den Zusammenhang von Herzinsuffizienzsymptomen und Risikofaktoren untersuchen. Als Prädiktoren dienten analog der ersten multiplen Adjustierung die Biomarker Galectin-3 und NT-proBNP sowie der erhöhte LAP, Alter, Geschlecht und die GFR. Erhöhte Galectin-3-Werte gingen mit einer > 4-fachen erhöhten Wahrscheinlichkeit einher, dass ein Patient klinische Symptome aufweist. Das Hinzufügen von NT-proBNP und schließlich erhöhter LAP erbrachte lediglich eine marginale Datenkorrektur der OR für Galectin-3. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde zwar in die Regression aufgenommen, letztendlich jedoch nicht präsentiert, da mit einem Wert von 1 folglich kein erhöhtes Risiko für das Vorliegen von Herzinsuffizienzsymptomen angenommen werden konnte. Dies steht im Gegensatz zu anderen Publikationen. Durstewitz zeigte in ihrer Dissertation einen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und klinischen Symptomen, wonach eine schlechte glomeruläre Filtrationsrate einen signifikant inversen Einfluss auf die NYHA-Klassifikation habe und somit ein Zusammenhang zur Herzinsuffizienzsymptomatik bestehe (Durstewitz 2012).

4.5 Diagnostik

2003 setzte sich Packer kritisch mit dem Biomarker NT-proBNP auseinander und diskutierte die Frage, ob dieser routinemäßig bestimmt werden sollte, um die Diagnose und Therapie von Herzinsuffizienz ermitteln zu können (Packer 2003). Hierbei verwies er auf die Publikation von Throughton et al., die in einer Studie mit kleinem Kollektiv zeigen konnten, dass eine NT-proBNP-basierte Therapie mit besseren Endergebnissen einhergeht als eine konventionelle Therapie. Gemeint war eine Therapie, deren Biomarkerzielwert unterhalb von 200 pg/dl liegen sollte (Throughton et al. 2000). Packer merkte jedoch an, dass diese Studie schwer zu interpretieren sei, da es sich lediglich um ein kleines Kollektiv handelte und

postulierte, dass die Gewichtung klinischer Symptome keineswegs durch einen Biomarker verdrängt werden sollte, da sie diagnostisch essentiell seien (Packer 2003). Die Beurteilung klinischer Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz sind jedoch keineswegs pathogonisch für die HFpEF, sondern können auf diversen Pathologien fußen. Beispielsweise kann ein Asthma bronchiale ebenso wie eine schwere Anämie mit Dyspnoe einhergehen (Hogenhuis et al. 2007). Aufgrund der klinischen Variabilität und Ätiologien der Symptome verwies die ESC auf die Notwendigkeit einer Diagnosestellung, die mehrere Parameter beinhaltet (Ponikowski et al. 2016). Prinzipiell soll ein Diagnoseparameter relativ spezifisch für ein Krankheitsbild sowie ggf. in dessen Pathophysiologie von Bedeutung sein.

In der Dissertation wurde die Diagnosefähigkeit von Galectin-3 mit der von NT-proBNP verglichen, da NT-proBNP derzeit als Goldstandard der Biomarker zur Diagnostik einer HFpEF gilt (Paulus et al. 2007, Ponikowski et al. 2016). Da das Peptid jedoch nicht pathogonisch für eine HFpEF ist, sondern bei mechanischer Beanspruchung ausgeschüttet wird (Nakagawa et al. 1995), wurde geprüft, ob Galectin-3 ergänzend oder als Alternative zum etablierten Biomarker im klinischen Alltag herangezogen werden kann. Wie bereits im Ergebnisteil erwähnt, fußt die Diagnosefähigkeit auf den statistischen Parametern Sensitivität und Spezifität, die in ROC-Kurven modelliert worden sind. Grundsätzlich konnte aus den Ergebnissen gefolgert werden, dass sich weder Galectin-3 noch NT-proBNP zur Diagnostik eignen, sofern die Patienten keinerlei Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz aufwiesen und insofern ein normaler LAP echokardiographisch beschrieben war. Betrachtet man jedoch den inversen Fall, das heißt, dass beide genannten Parameter (erhöhter LAP und ein Fram.sum ≥ 3) vorzufinden waren, zeigten die ROC-Kurvenanalysen eine Überlegenheit von Galectin-3 hinsichtlich der Testgüte. Der Biomarker detektierte in diesem Fall eine HFpEF besser als NT-proBNP.

An dieser Stelle sollte angemerkt werden, dass eine isolierte NT-proBNP-Bestimmung als Herzinsuffizienzmarker möglicherweise nicht ausreicht, sondern durch weitere Biomarker, zum Beispiel Galectin-3, ergänzt werden könnte, um den umfangreichen Diagnostikalgorithmus zu präzisieren. Diese Hypothese wird durch eine Publikation von Yin et al. bekräftigt, die in einer klinischen Studie u. a. die Diagnosefähigkeit der Biomarker an HFpEF-Patienten untersuchten. Die AUC-Werte der ROC-Kurven beider Biomarker lagen deutlich über 0,8. Daraus folgernd eignen sich sowohl NT-proBNP als auch Galectin-3 zur HFpEF-Diagnostik. Einschränkend muss diskutiert werden, dass Yin et al. lediglich ein kleines Kollektiv mit 35 HFpEF-Patienten und 43 Probanden ohne Herzinsuffizienz untersuchten (Yin et al. 2014). Bei dieser geringen Datenmenge sollten weitere Studien in Bezug gesetzt werden, um statistisch präziser auf die Gesamtzahl schließen zu können. Die

Detektion von Schweregradeinteilungen der diastolischen Dysfunktion war Gegenstand der Dissertation von Rahm, die ebenfalls Daten der DIAST-CHF-Studie untersuchte. Vertiefend zu den ROC-Kurven dieser Dissertation zeigte Rahm, dass NT-proBNP unabhängig von der Gradklassifikation kein guter Diagnosemarker einer diastolischen Dysfunktion ist, da die AUC-Werte annähernd mit denen einer Zufallsdiagnose berechnet worden waren (Rahm 2009). An dieser Stelle sollen die Überlegungen von deBoer et al. in Bezug gesetzt werden. Dieser bezeichnete Galectin-3 als Fibrosemarker, der zur ventrikulären Steifheit und infolgedessen zu erhöhten kardialen Druckverhältnissen führt (deBoer et al. 2012). Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz sowie der erhöhte LAP wären demnach direktes Resultat von erhöhten Galectin-3-Werten und zeigten eine Überlegenheit in der Diagnostik gegenüber NT-proBNP. Möglicherweise sollte der Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion mehr Bedeutung zugeschrieben werden und nicht ausschließlich ein Volumenparameter, so wie deBoer NT-proBNP bezeichnete (deBoer et al. 2011), bestimmt werden.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Yin und Rahm steht die Studie von Tschöpe et al., in der 118 Patientendaten hinsichtlich der Detektion einer diastolischen Dysfunktion ausgewertet wurden. Analog den AUC-Werten konnte Tschöpe zeigen, dass NT-proBNP ein geeigneter Diagnostikparameter ist ($AUC = 0,83$) (Tschöpe et al. 2005). Trotz der herausragend guten Ergebnisse findet sich auch in dieser Untersuchung ein kleineres Kollektiv als in der DIAST-CHF-Studie, die 1419 Patientendaten auswertete. Hinzukommend betrachteten Tschöpe et al. ein selektiertes Patientenkollektiv mit anamnestisch bekannter diastolischer Dysfunktion, wohingegen dies nicht Einschlussvoraussetzung der DIAST-CHF-Studie darstellte, deren Studiendesign somit präziser den klinischen Alltag repräsentierte, jedoch Symptomatik und echokardiographische Daten in den Mittelpunkt stellte.

Es lässt sich festhalten, dass sowohl NT-proBNP als auch Galectin-3 in Studien diagnostische Eigenschaften aufweisen. Die ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz führten 2016 das natriuretische Peptid wiederholt als Biomarkerstandard zur Diagnostik auf (Ponikowski et al. 2016). Mit Blick auf die genannten Ergebnisse sollte Galectin-3 jedoch weiter in den Mittelpunkt von statistischen Untersuchungen gestellt werden, um den Diagnostikalgorithmus zu verbessern und die Bedeutung der Pathophysiologie hervorzuheben. Dies ist mit Blick auf die derzeitigen Mortalitätszahlen und die mangelnden Therapiemöglichkeiten ein durchaus interessanter Ansatz.

4.6 Prognose/Therapie

Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen neben den malignen Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland, wobei die Herzinsuffizienz 2015 die dritthäufigste Todesursache darstellte (Statistisches Bundesamt Onlinedatenbank, Zugriff 2017).

Bhatia et al. und Owan et al. konnten in Studien zeigen, dass sowohl die Mortalität von Patienten mit erhaltener als auch die Mortalität von Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion annähernd identisch sind (Bhatia et al. 2006, Owan et al. 2006). Davon abweichend präsentierte eine Analyse der MAGGIC eine erhöhte Sterblichkeitsrate bei HFrEF-Patienten (MAGGIC, 2012). Während die Mortalität der HFrEF in zahlreichen Medikamentenstudien signifikant gesenkt werden konnte, existiert in der Therapie der HFpEF keine gute Evidenz. Zwar konnte in der TOPCAT-Studie ein positiver Effekt auf die Hospitalisierungsrate unter Spironolacton gezeigt werden, ein signifikanter Überlebensvorteil des Aldosteronantagonisten gegenüber einer Placebothherapie hingegen nicht (Pitt et al. 2014). Die Reduzierung der Hospitalisierungsrate stellte auch den primären Endpunkt der Publikation von Adamson et al. dar. Dieser konnte durch eine kontinuierliche Messung des Pulmonalarteriendruckes durch einen implantierten Sensor nach Rechts-Herzkatheter gesenkt werden. Auf pulmonalarterielle Druckänderungen konnte mithilfe des Sensors direkt reagiert werden und die Dekompensationsrate gesenkt werden (Adamson et al. 2014). Die Ergebnisse von Betablockerstudien, wie z.B. die SWEDIC-Untersuchung oder die SENIORS-Studie, konnten im Gegensatz zur Betablockertherapie bei HFrEF-Patienten keine signifikante Verbesserung der Mortalität nachweisen (Bergström et al. 2004, van Veldhuisen et al. 2009). Auch weitere Substanzklassen zeigten keine Senkung der Sterblichkeitsrate (Ponikowski et al. 2016). Als Therapieoption bleibt folglich vorerst nur die Behandlung von Komorbiditäten. Für diesen Ansatz ist es wichtig, diejenigen Patienten engmaschig zu überwachen, die eine schlechte Prognose im Langzeitverlauf haben, um eine Optimierung der Therapie zu gewährleisten. Ein Ziel der Dissertation war es, Galectin-3 als Prognosemarker zu prüfen und in den Vergleich mit NT-proBNP zu stellen. Die Ergebnisse präsentierten ein eindeutiges Ergebnis. Sowohl Galectin-3 als auch NT-proBNP zeigten für den primären und den kombinierten Endpunkt eine signifikant erhöhte Mortalitäts-/Ereignisrate, sofern der Cut-Off-Wert überschritten wurde. Beide Parameter eignen sich schlussfolgernd als Prognosemarker. Darüber hinaus erhielt man eine differenziertere Aussage bei Betrachtung einer Kombination der Biomarker. Patienten, deren Blutwerte sowohl erhöhtes Galectin-3 als auch erhöhtes NT-proBNP

zeigten, hatten im Vergleich zu Patienten mit nur einem erhöhten Biomarker ein signifikant schlechteres Überleben. Die Bestimmung beider Biomarker erbrachte folglich einen Informationsgewinn bezüglich Risikopatienten. DeBoer et al. veröffentlichten 2012 Ergebnisse von annähernd 8000 Patientendaten, die der PREVEND-Studie zugrunde lagen. Sie postulierten, dass Galectin-3 mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert sei, verweisen jedoch simultan auf einen Korrelationskoeffizienten, der eine Assoziation anzeigt, den Zusammenhang jedoch lediglich schwach darstellt. Es sei nötig weitere Faktoren zu finden, die einen stärkeren Zusammenhang darstellen. DeBoer et al. offerierten, dass eine Kombination von Galectin-3 mit weiteren Biomarkern (NT-proBNP oder CRP) sinnvoll sei, um eine gute prädiktive Aussage bzgl. der Mortalität einer diastolischen Dysfunktion treffen zu können (deBoer et al. 2012).

In diversen Studien wurden Kombinationen von Biomarkern untersucht. Koller et al. untersuchten die prognostische Vorhersage des primären Endpunktes Mortalität mithilfe der Biomarker hs-CRP (hochsensitives) und NT-proBNP. Einen Vorteil in dieser Auswahl begründete Koller u.a. darin, dass beide Parameter bereits standardisiert im Labor bestimmt werden könnten. Hs-CRP verbesserte in Kombination zum etablierten Biomarker NT-proBNP die Prognoseeinschätzung von Patienten mit HFpEF (Koller et al. 2014). In einer weiteren Publikation konnte eine positive Korrelation zwischen CRP und Galectin-3 identifiziert werden, dessen Korrelationskoeffizient jedoch als schwach bezeichnet werden musste. DeBoer et al. diskutierten, dass das unspezifische C-reaktive Protein lediglich das Resultat einer zellulären Schädigung sei und den pathophysiologischen Prozess der diastolischen Dysfunktion nicht optimal widerspiegeln könne (DeBoer et al. 2009). CRP ist ein Entzündungsmarker (Eliaz 2013). Inflammation kann zudem die Ursache für Fibrosierungsvorgänge sein, welche pathophysiologisch bei der diastolischen Dysfunktion auftreten (deBoer et al. 2009). Ein Zusammenhang wäre folglich naheliegend. Es sollte in weiteren Studien untersucht werden, ob eine Kombinationsbestimmung von Biomarkern ein sinnvoller Algorithmus für die prognostische Aussagequalität ist.

Um abschließend die Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion in den Vordergrund der Diskussion zu rücken, muss an dieser Stelle die Studie von Koller et al. erneut erörtert werden. Ein Ergebnis dieser Publikation zeigte, dass hs-CRP keine Assoziation mit NT-proBNP bei HFpEF-Patienten zeigte (Koller et al., 2014). Ein vergleichbares Ergebnis fand sich des Weiteren bei Wedel. Durch CRP konnte keine Verbesserung der Vorhersage des Mortalitätsrisikos erbracht werden (Wedel et al. 2009). Koller suggerierte, dass durch diese Beobachtung die These zweier unterschiedlicher pathophysiologischer Prozesse in der Entstehung einer HFpEF und HFrEF angenommen werden kann. Die HFpEF läge einem

systemischen Entzündungsprozess zugrunde (Koller et al., 2014). Die Kurvenverläufe der Dissertation stützen diese Hypothese. Es konnte eruiert werden, dass die Mortalitätskurven der Kohorten divergierten. Interessanterweise zeigte sich diese Differenz erst im zeitlichen Verlauf, da zu Beginn der Beobachtung die Mortalitätsraten annähernd deckungsgleich sind. Ein fortlaufender Fibrosierungsprozess bzw. ggf. Entzündungsprozess führt im Verlauf zu einer steigenden Mortalität. Eingreifen in diese pathologischen Prozesse könnte ein zukünftiger Therapieansatz sein. Dafür spricht die Datenlage der Medikamentenstudien, die bei bereits etablierten HFrEF-Medikamenten zu keiner Mortalitätsverbesserung der HFpEF geführt haben. Möglicherweise muss der Ansatzpunkt für die Behandlung einer diastolischen Dysfunktion an einer anderen Stelle im Stoffwechsel ansetzen und die Rolle des Galectin-3-Stoffwechsels und dessen Zusammenhang in zukünftigen Publikationen vertiefend untersucht werden.

4.7 Limitationen der Dissertation

Die Patientenauswahl für die DIAST-CHF-Studie wurde anhand von Risikofaktoren bzw. Hinweisen auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz gewählt. Lediglich bei 12% der ausgewerteten Probandendaten konnte anamnestisch eine Herzinsuffizienz eruiert werden. Einerseits war diese Auswahl bewusst gewählt, um ein unselektiertes Kollektiv prospektiv beobachten zu können und Daten bezüglich des Progresses einer diastolischen Dysfunktion oder HFpEF gewinnen zu können. Andererseits wurde zu keinem Zeitpunkt eine invasive Diagnostik bezüglich intrakardialer Druckverhältnisse durchgeführt, um eine diastolische Dysfunktion zu verifizieren. Die Kollektiveinteilung sowie die statistischen Untersuchungen bezüglich der Diagnostik und Prognose fußen auf den Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz und auf dem erhöhten LAP. Letzter wird nach Nagueh et al. herangezogen, um echokardiographisch die linksventrikulären Druck- und Volumenverhältnisse abzuschätzen, ist jedoch laut ESC-Leitlinien von 2016 nicht der Goldstandard der Diagnostik (Nagueh et al. 2009, Ponikowski et al. 2016). Die Aussagen der Dissertation beruhen also auf dem Fehler, eine HFpEF zwar durch etablierte Methoden abgeschätzt, jedoch nicht endgültig verifiziert zu haben. Es sei jedoch angemerkt, dass im klinischen Alltag eine invasive Diagnostik an einer großen Population nicht anwendbar ist.

Eine weitere Limitierung zeigt sich in der Analyse der Baseline-Daten. Grundlage der Kollektiveinteilung war das LAP-Schema von Nagueh et al. (Nagueh et al. 2009). Bei 372 Patienten fehlten in der Baseline Daten zum LAVI, sodass eine Einteilung in eines der

Kollektive nicht möglich gewesen wäre. Um die fehlenden Daten auszugleichen, wurden sie durch 293 Follow-Up-Untersuchungen ersetzt, sodass letztendlich 1419 Proben analysiert werden konnten.

5 Zusammenfassung

Herzinsuffizienz war im Jahr 2015 die dritthäufigste Todesursache in Deutschland, jedoch gleichzeitig die häufigste Ursache für Krankenhauseinweisungen. Die allgemeine Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt derzeit bei 1-2% und steigt seit Jahrzehnten kontinuierlich an, was auf eine ebenfalls wachsende sozio-ökonomische Belastung in der Zukunft schließen lässt. Dabei ist die Hälfte aller Fälle durch eine Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion (HFpEF) bedingt. Während die Diagnostik der systolischen Dysfunktion bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-Funktion (HFrEF) relativ rasch und einfach durch Echokardiographie gesichert werden kann, ist der diagnostische Algorithmus zur Detektion einer diastolischen Dysfunktion bei Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion trotz einer zunehmend guten epidemiologischen Datenlage komplex und damit in die breite Anwendung im klinischen Alltag schwer integrierbar. Pathophysiologisch spielt bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion die Fibrosierung des myokardialen und extramyokardialen Gewebes eine zentrale Rolle. Die letztendlich hieraus folgende hohe ventrikuläre Steifheit und Dehnbarkeitsstörung des linken Ventrikels resultiert in erhöhten Druckverhältnissen, welche dann wiederum, direkt oder indirekt gemessen, in der klinischen Diagnostik der Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion eine zentrale Rolle spielen. Ob Galectin-3, ein bei anderen Erkrankungen etablierter Marker für myokardiale und extramyokardiale Fibrose, bezüglich der Diagnose der HFpEF hilfreich sein kann, ob Galectin-3 eine hinreichend enge Assoziation zu den anderen morphologischen und funktionellen Parametern dieser Patienten aufweist und ob Galectin-3 eine von anderen prognostisch relevanten Markern unabhängige prognostische Aussagekraft aufweist, war Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

In die DIAST-CHF-Studie, eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie, wurden Patienten mit einem Alter von 50 Jahren oder älter anhand von Risikofaktoren wie z. B. arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus identifiziert und nachfolgend detailliert untersucht. Es wurde bei allen Patienten eine ausführliche Echokardiographie und umfassende klinische Charakterisierung einschließlich des Erfassens von Zeichen und/oder Symptomen einer HFpEF durchgeführt. Aus dem Gesamtkollektiv wurden nur Patienten mit einer erhaltenen LV-Funktion und vorliegenden Blutproben einschließlich der Messergebnisse für Galectin-3 (n=1419) in diese Untersuchung eingeschlossen. Anhand der echokardiographischen Kriterien (analog zu den aktuellen Leitlinien der Amerikanischen

Gesellschaft für Echokardiographie) wurden die Patienten in eine Gruppe mit erhöhtem LAP (linksatrialer Druck) und ohne erhöhten LAP eingeteilt.

In dem Patientenkollektiv mit erhöhtem LAP waren sowohl Galectin-3 als auch NT-proBNP signifikant erhöht. Auch wiesen die Patienten dieser Gruppe vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren und eine dementsprechend häufigere kardiovaskuläre Medikation auf. Diese signifikanten Unterschiede wurden durch Regressionsanalysen weiter geprüft. Es zeigte sich hier ein signifikanter aber insgesamt schwacher Zusammenhang zu einigen Skalen der untersuchten Lebensqualität.

Dann wurden die diagnostischen Fähigkeiten von Galectin-3 bzgl. der Detektion von erhöhten Füllungsdrücken getestet sowie die prognostische Aussagekraft von Galectin-3 geprüft. Fasst man zusammen, so detektierte Galectin-3 eine HFpEF mit erhöhtem LAP bei symptomatischen Patienten präziser als der etablierte Marker NT-proBNP. Allerdings konnten beide Marker nicht ausreichend sicher das Vorliegen eines symptomatischen LAP vorhersagen. Ein zweites wichtiges Ergebnis war, dass durch die Hinzunahme von Galectin-3 die prognostische Aussage durch NT-proBNP signifikant verbessert werden konnte. Hierfür wurden Daten aus einem mittleren Follow-Up-Zeitraum von 72 Monaten verwendet. Auch allein konnte durch Galectin-3 (Cut-Off 12,93 ng/ml) die Prognoseabschätzung (Tod und Kardiovaskuläre Hospitalisierung) signifikant verbessert werden.

Zusammenfassend zeigte Galectin-3, ein Marker der kardinalen Fibrose, klinisch relevante Assoziationen und scheint die Diagnosestellung sowie die prognostische Vorhersage bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion zu verbessern. Weitere Untersuchungen sollten diesen interessanten Ansatz umfassend untersuchen und die Frage beantworten, ob Galectin-3 in die klinische Routine beim Krankheitsbild Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion Eingang finden sollte.

6 Literaturverzeichnis

Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, Henderson J, Cowart P, Stevenson LW (2014): Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 7(6), 935-944

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

Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U (2004): Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-Echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 6(4), 453–461

Besarab A, Soman S (2005): Anemia management in chronic heart failure: lessons learnt from chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 28, 363-371

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

Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H (2009): Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 4, 3-51

Danguy A, Camby I, Kiss R (2002): Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta* 1572, 285-293

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

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, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Dungen 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, Dungen 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, 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

Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Nolte K, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Duvinage A, Unkelbach IA, Dungen HD, Tschöpe C (2014): Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Results from the aldo-dhf trial. *Eur J Heart Fail* 17(2), 214-223

Eliasz I (2013): The Role of Galectin-3 as a Marker of Cancer and Inflammation in a Stage IV Ovarian Cancer Patient with Underlying Pro-Inflammatory Comorbidities. *Case Rep Oncol* 6(2), 343-349

Emery WT, Jadavji I, Choy JB, Lawrance RA (2008): Investigating the European Society of Cardiology Diastology Guidelines in a practical scenario. *Eur J Echocardiogr* 9, 685–691

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

Gleissner CA, Erbel C, Linden F, Domschke G, Akhavanpoor M, Doesch AO, Buss SJ, Giannitsis E, Katus HA, Korosoglou (2016): Galectin-3 binding protein plasma levels are associated with long-term mortality in coronary artery disease independent of plaque morphology. *Atherosclerosis* 251, 94-100

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

Hasenfuß G, Anker S, Bauersachs J, Böhm M, Hoppe UC, Pieske B, von Scheidt W, Wachter R (2013): Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie* 7, 105-114

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

Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, van Veldhuisen DJ (2007): Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 9(8), 787-794

Hoischen N: Einfluss von körperlichem Training auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz – Ergebnisse der prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie Ex-DHF-P. Med. Diss. Göttingen 2010

Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH (2002): Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 56(1), 57-62

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

Koller L, Kleber M, Goliasch G, Sulzgruber P, Scharnagl H, Silbernagel G, Grammer T, Delgado G, Tomaschitz A, Pilz S (2014): C-reactive protein predicts mortality in patients referred for coronary angiography and symptoms of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 16, 758-766

Kramer F (2013): Galectin-3: Clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol* 4, 13-22

Liu FT, Patterson RJ, Wang JL (2002): Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 1572(2-3), 263-273

Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB (2001): The Impact of Diabetes on Left Ventricular Filling Pattern in Normotensive and Hypertensive Adults: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 37(7), 1943-1949

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 DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 99, 323-328

Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) (2012): The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 33(14), 1750-1757

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971): The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285(26), 1441-1446

McMurray JJV, Stewart S (2000): Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83, 596-602

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

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A (2009): Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 10, 165-193

Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K (1995): Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an „emergency“ cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 96, 1280–1287

Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P (2004): Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconj J* 19(7-9), 527-535

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

Packer M (2003): Should B-Type Natriuretic Peptide Be Measured Routinely to Guide the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure? *Circulation* 108, 2950-2953

Paulus WJ, Tschöpe 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

Perkins NJ, Schisterman EF (2005): The Youden Index and the optimal cut-point corrected for measurement error. *BM J* 47, 428-441

Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL (2014): Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 370, 1383-1392

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 37, 2129–2200

Rahn I: Neurohumorale Aktivierung in einem kardiovaskulärem Risikokollektiv – Einfluss von diastolischer oder systolischer Dysfunktion. Med. Diss. Göttingen 2009

Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2010): Auswertung epidemiologischer Studien – Teil 11 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 107(11), 187-192

Schmidt AG, Pieske B (2005): Diastolische Herzinsuffizienz – Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 130, 1208-1212

Schmidt AG, Pieske B (2012): Die diastolische Herzinsuffizienz – Pathophysiologische Grundlagen diagnostische Strategien therapeutische Optionen. *J Kardiol* 19(5-6), 107-117

Schneider A, Hommel G, Blettner M (2010): Linear regression analysis – part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 107(44), 776-782

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

Spix C, Blettner M (2012): Screening – part 19 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 109(21), 385-390

Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M (1989): The Medical Outcomes Study: An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 262, 925-930

Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP (2005): The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 26(21), 2277-2284

Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM (2000): Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 355, 1126–1130

Unkelbach IA: 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. Med. Diss. Göttingen 2015

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: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) *J Am Coll Cardiol* 53(23), 2159-2161

Vasan S, Levy D (2000): Defining Diastolic Heart Failure: A Call for Standardized Diagnostic Criteria. *Circulation* 101, 2118-2121

Vasta GR (2012): Galectins as Pattern Recognition Receptors: Structure, Function, and Evolution. *Adv Exp Med Biol* 946, 21-36

Wedel H, McMurray JJV, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Hjalmarsen A, Kjekshus J, Komajda M (2009): Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 11, 281-291

Westermann D, Kasner M, Schultheiss HP, Tschöpe C (2006): Die diastolische Herzinsuffizienz – No Time to Relax. *J Kardiol* 13(7-8), 246-251

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL (2013): ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 62(16), 147–239

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

Yin QS, Shi B, Dong L, Bi L (2014): Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J Geriatr Cardiol* 11(1), 79-82

Zile MR, Brutsaert DL (2002): 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, 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

Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Überlebenszeitanalysen – Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 108(10), 163-169

Internetquellen:

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html#Tabellen>;

Zugriff am 06.03.2017

<https://www.coriell.org/research-services/biomarkers/role-of-biomarkers-in-medicine>;

Zugriff am 06.03.2017

<http://www.abstractserver.de/dgk2015/ft/abstracts/V1656.htm>;

Zugriff am 30.03.2017

Literaturquellen:

Bühl A (2019): SPSS – Einführung in die moderne Datenanalyse ab SPSS 25; 148-150, 422-424, 834-838

Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J (2013): Statistik – Eine verständliche Einführung, 70-71

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. G. Hasenfuß, dem Direktor des Zentrums für Kardiologie und Pneumologie, für die Möglichkeit bedanken, in seiner Abteilung meine Dissertation durchgeführt haben zu dürfen.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Prof. Dr. med. F. Edelmann, der trotz des Umzugs nach Berlin stets bereit war, meine Fragen zu beantworten und mich während der Auswertung der Ergebnisse maßgeblich unterstützte.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Doris von Grünhagen für die Zeit in der Studienambulanz und die unermüdliche Versorgung mit Informationen bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin meinen Eltern für ihre tatkräftige motivierende und finanzielle Unterstützung während des Freisemesters und der Ausarbeitungszeit.

Zum Schluss danke ich meinem Stiefvater und meinem Ehemann für die ausdauernde Korrektur und mathematische Unterstützung der Niederschrift.