

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

(Schwerpunkt Kardiologie und Kreislauferkrankungen)

**Biomarkeranalyse zur Prädiktion des reversen
linksventrikulären Remodelings und klinischer
Ereignisse bei Patienten mit perkutaner
Mitralklappenrekonstruktion**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard Karls Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Floß, Niklas

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatterin: Professor Dr. C. S. Meyer-Zürn

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Burgstahler

Tag der Disputation: 20.02.2019

I Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis	I
II	Abkürzungsverzeichnis	III
1	Einleitung.....	1
1.1	Die Mitralinsuffizienz	1
1.2	Die perkutane Mitralklappenrekonstruktion bei Mitralinsuffizienz.....	5
1.3	Biomarker.....	8
1.3.1	Galectine allgemein	8
1.3.2	Galectin-3	8
1.3.3	Galectin-3BP	10
1.3.4	GDF-15.....	10
1.4	Fragestellung der Arbeit	11
2	Material und Methoden	13
2.1	Patienten und Studienablauf	13
2.2	Stellungnahme der Ethikkommission.....	14
2.3	Probengewinnung und -verwendung.....	14
2.4	Untersuchungen.....	14
2.4.1	Demografische Parameter	14
2.4.2	Klinische Parameter.....	15
2.4.3	Echokardiografische Parameter.....	15
2.4.4	Hämodynamische Parameter	16
2.4.5	Biomarker	16
2.5	Statistische Auswertung	17
3	Ergebnisse	19
3.1	Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	19

3.1.1	Vergleich verschiedener Parameter vor und drei Monate nach perkutaner Mitralklappenrekonstruktion	22
3.2	Ergebnisse Teil I: Aufteilung des Kollektivs hinsichtlich „reverse remodeling“ des linken Ventrikels	28
3.3	Ergebnisse Teil II: Aufteilung des Kollektivs hinsichtlich Konzentrationen von Galectin-3.....	42
3.4	Korrelationen diverser Parameter.....	58
4	Diskussion	67
5	Zusammenfassung	75
6	Literaturverzeichnis	77
7	Abbildungsverzeichnis	84
8	Tabellenverzeichnis	87
9	Erklärungen zum Eigenanteil	89
10	Veröffentlichungen	91
11	Danksagung	92

II Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
6MWT	6-Minuten-Gehtest („6-minute-walking-test“)
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym („angiotensin-converting enzyme“)
ACEI	Angiotensin-konvertierendes Enzym Inhibitor
ARB	Angiotensinrezeptorantagonist
ARNI	Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
ASD	Atrium Septum Defekt
ASS100	Acetylsalicylsäure 100mg
AT-1	Angiotensin-1
AZ	Aktenzeichen
BNP	B-natriuretisches Peptid („brain natriuretic peptide“)
BP	Bindungsprotein („binding protein“)
cm ²	Quadratzentimeter
CRD	kohlenhydratbindende Domäne („carbohydrate-recognition-binding domain“)
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
Da	Dalton
dias	diastolisch
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	„Enzyme-linked Immunosorbent Assay“
EuroSCORE	„European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“
EVEREST	„Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study“
GDF-15	„growth differentiation factor 15“
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLS	„global longitudinal strain“
HR	Hazard Ratio
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

IQR	Interquartilsabstand
k	kilo
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
komb.	kombiniert
Konz.	Konzentration
L	Liter
LA	linkes Atrium
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDS	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
m	Meter
MA	Mitralanulus
Mac-2	„macrophage galactose-specific lectin 2“
MAD	mittlerer arterieller Druck
mean	durchschnittlich
MA	Mitralanulus
MI	Mitralinsuffizienz
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Mineralkortikoidrezeptorantagonist
ng	Nanogramm
NT-proBNP	n-terminales proBNP
NYHA	New York Heart Association
PH	pulmonale Hypertonie
PAP	pulmonalarterieller Druck
PCWP	pulmonalkapillärer Wedge Druck
pg	Pikogramm
RNA	Ribonukleinsäure

ROC	Grenzwertoptimierungskurve („Receiver Operating Characteristic“)
RR	gemessener Blutdruck nach <i>Riva Rocci</i>
s.	siehe
STS	Society of Thoracic Surgeons (USA)
sys	systolisch
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TGF	„transforming growth factor“
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
ZVD	zentraler Venendruck

1 Einleitung

1.1 Die Mitralinsuffizienz

Die Mitralklappe besitzt eine Ventilfunktion zwischen linkem Vorhof und linker Herzkammer. Bei Patienten über 75 Jahren stellen, mit einer Prävalenz von über zehn Prozent, die Mitralklappenerkrankungen den größten Teil der Herzklappenerkrankungen dar. [2] Bei den Mitralklappenerkrankungen unterscheidet man zwischen der Mitralstenose und der Mitralinsuffizienz, welche auch Gegenstand dieser Arbeit ist. Deshalb wird im weiteren Verlauf ausschließlich auf die Insuffizienz der Mitralklappe eingegangen werden.

Die Mitralinsuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose der zweithäufigste Herzklappenfehler in Europa. [3] Sie lässt sich weiter in eine primäre (organische) und eine sekundäre (relative oder auch funktionelle) Form unterteilen. Bei der primären Mitralinsuffizienz besteht der Defekt im Mitralklappenapparat selbst. Der sekundären Form liegt eine Erkrankung des linken Ventrikels zugrunde, welche zu einer Mitralinsuffizienz führt. [4, 5]

Der primären Mitralinsuffizienz liegen Erkrankungen der Mitralklappe selbst oder des Klappenhalteapparats zugrunde. Beispiele hierfür wären eine Endokarditis, Trauma, rheumatisches Fieber, iatrogene Schäden (Bestrahlung, Medikamente) oder ein kongenitaler Defekt.

Die sekundäre oder funktionelle Mitralinsuffizienz ist stets Folge einer Erkrankung des linken Ventrikels (beispielsweise einer Kardiomyopathie, Myokarditis oder nach Myokardinfarkt). Durch die Grunderkrankung ändert sich die Geometrie des Klappenapparats und es entsteht in Folge dessen eine sekundäre Insuffizienz. Die Anteile der Klappe sind zuerst nicht selbst pathologisch verändert, jedoch kann es bei Fortbestehen der Grunderkrankung zu einer Beschädigung der einzelnen Klappenanteile kommen. Die Ursachen und Mechanismen der Mitralinsuffizienz werden in der Carpentier Klassifikation zusammengefasst. [6, 7]

Im Gegensatz dazu steht für die Einteilung der Schweregrade eine gesonderte Klassifikation zu Verfügung. Diese ist eng mit der Diagnostik verknüpft. Die Mitralinsuffizienz wird durch echokardiografische Untersuchungen in drei Schweregrade eingeteilt. Hierfür bedient man sich verschiedener Parameter. [8-12]

Des Weiteren lässt sich die Echokardiografie durch eine Herzkatheteruntersuchung ergänzen, um neben der Messung der pulmonalen Hypertonie (PH) auch ein gleichzeitiges Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zu evaluieren. [13] Die Durchführung einer Computer- oder Magnetresonanztomographie ist für die Diagnosesicherung und Therapieplanung bei der Mitralinsuffizienz in der Regel nicht notwendig, kann aber bei speziellen Fragestellungen ergänzt werden. [14]

Laborchemisch können Marker der Herzinsuffizienz zur Abklärung von Patienten mit Mitralinsuffizienz gemessen werden. Dazu zählt vor allen Dingen das BNP („brain natriuretic peptide“), welches wichtige Informationen zum etwaigen Vorliegen einer Herzinsuffizienz und ebenfalls deren Prognose liefert. Ebenso konnte gezeigt werden, dass es eine Korrelation zwischen der Höhe des BNP-Spiegels und der Schwere der Mitralinsuffizienz gibt. [9, 15-17] Eine ebenfalls gängige Diagnostik ist die Messung des NT-proBNP Wertes. Dieser besitzt eine hohe diagnostische Sensitivität (> 97%) zur Quantifizierung der Herzinsuffizienz, da er in deutlich höherer Konzentration im Plasma vorliegt und so mit größerer Genauigkeit gemessen werden kann als die BNP Konzentration. Gleich dem BNP, stellt der NT-proBNP Wert einen objektiven Verlaufsparemeter dar, aus der Mitralinsuffizienz resultierenden, Herzinsuffizienz dar. [18-20]

Durch die Mitralinsuffizienz kommt es aufgrund des Pendelvolumens zu einem Umbau des linken Ventrikels („remodeling“). Nach Korrektur der Mitralinsuffizienz kann sich ein Teil dieser Veränderungen wieder zurückbilden („reverse remodeling“). [21] Das Auftreten eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels wird als wichtiger prognostischer Faktor, besonders bei Patienten, welche sich einer konventionellen operativen Mitralklappenrekonstruktion unterzogen haben, gewertet. [22]

Das therapeutische Vorgehen richtet sich danach, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Mitralinsuffizienz handelt. Grundlegend kann man eine medikamentöse, operative und interventionelle (hier: perkutane Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip Implantation) Therapie unterscheiden.

Bei der primären Mitralinsuffizienz besitzt die medikamentöse Therapie nur symptomatischen Charakter. Es kann versucht werden mit Hilfe von Diuretika und/oder Nachlastsenkern eine Reduktion der Symptome zu erreichen. Eine definitive Therapieoption bietet jedoch nur die Operation beziehungsweise Intervention. [4, 13]

Bei der hochgradigen primären Mitralinsuffizienz stellt die operative Rekonstruktion der Klappe den Goldstandard dar. Sie führt zu einem besseren Ergebnis für die Patienten als der Klappenersatz. [23-25] Die Erfolgsrate der operativen Korrektur liegt in der Regel über 95 %, wird diese in einem Zentrum durchgeführt. Die Mortalität konnte ebenfalls, bei vorliegender Erfahrung seitens des chirurgischen sowie anästhesiologischen Teams, auf unter 1 % gesenkt werden. [4, 26-28]

Obwohl die Operation die besten Ergebnisse erzielt, gibt es eine Rechtfertigung für den Einsatz interventioneller Techniken. Viele Patienten mit einer schweren primären Mitralinsuffizienz sind alt, mit einer hohen Komorbidität. Für dieses Patientenkollektiv stellt die Operation ein hohes Risiko dar, sodass sie auf andere Verfahren ausweichen müssen. [29] Das bisher verbreitetste Verfahren zur perkutanen Mitralklappenrekonstruktion ist das MitraClip (Abbot Vascular Inc., Santa Clara, Kalifornien, USA) Verfahren.

Zusammenfassend bietet es sich also an, zwischen der operativen und interventionellen Therapie bei primärer Mitralinsuffizienz abzuwägen. Für die Operation spricht ein gutes Ergebnis bei Patienten mit geringem oder mittlerem Operationsrisiko. Im Kontrast dazu bietet das interventionelle Verfahren eine Chance für Hochrisiko- oder inoperable Patienten, wenngleich die Qualität der Ergebnisse denen der Operation noch nachsteht.

Im Gegensatz zur primären Mitralinsuffizienz bietet sich bei der sekundären Form der Erkrankung eine realistische Option bezüglich einer medikamentösen Therapie. Diese richtet sich nach der begleitenden Herzinsuffizienz und umfasst in erster Linie ACE-Inhibitoren, AT-1 Blocker, Betablocker, Aldosteronantagonisten sowie neuerdings auch Angiotensinrezeptor-Nephrilysin-Inhibitoren (ARNI). [4, 13, 30] Da die Grundlage einer sekundären Mitralinsuffizienz Veränderungen des linken Ventrikels sind, haben die Patienten zusätzlich oft Störungen des Erregungsleitungssystems (zum Beispiel einen Linksschenkelblock). Hier bietet sich die Möglichkeit mit Hilfe von Resynchronisationsschrittmachern zu therapieren und die Patienten durch einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) vor plötzlichem Herztod zu schützen. Durch den Einsatz der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) kann manchmal eine sekundäre Mitralinsuffizienz reduziert werden. [31-33]

Die operative Therapie rückt hinter die medikamentöse und wird erst in Betracht gezogen, sollte durch optimale medikamentöse Einstellung kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden können. Außerdem besteht bei Patienten mit hochgradiger linksventrikulärer Einschränkung ein gegenüber der primären Mitralinsuffizienz nochmals deutlich erhöhtes Operationsrisiko.

Die sekundäre Mitralinsuffizienz stellt aktuell die häufigste Indikation für die Verwendung des MitraClip Verfahrens dar, obwohl die sekundäre Mitralinsuffizienz in der großen Zulassungsstudie des MitraClip Verfahrens stark unterrepräsentiert war. [34] Patienten profitieren von einer hohen Sicherheit des Eingriffs. Er bietet eine Reduktion der Symptome und eine daraus resultierende Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Jedoch behalten die meisten Patienten eine leicht- bis mittelgradige Mitralinsuffizienz zurück, was im Kontrast zur Operation steht. Die klinische Relevanz dieser residualen Mitralinsuffizienz ist jedoch fraglich. [35-37] Es ist dennoch eine möglichst vollständige Beseitigung der Mitralinsuffizienz anzustreben, da nach aktueller Studienlage eine residuale Mitralinsuffizienz Nachteile für den Patienten ergeben könnte. [38] Erste Daten weisen darauf hin, dass der MitraClip auch das Leben der Patienten verlängert, im Vergleich zur rein konservativen Therapie. [11, 28, 29]

Vergleicht man das MitraClip Verfahren mit einer Operation bei sekundärer Mitralinsuffizienz, so stellen sich die gleichen Vor- und Nachteile wie bei der Therapie der primären Insuffizienz dar. Die Operation liefert in Hinsicht auf die Insuffizienz die besseren Ergebnisse, die Intervention stellt jedoch für risikobehaftete Patienten eine gute und vor allem sichere Alternative dar. Randomisierte Studien, welche den MitraClip mit einer Mitralklappenoperation bei Patienten mit sekundärer Mitralinsuffizienz vergleichen, gibt es bislang noch nicht.

1.2 Die perkutane Mitralklappenrekonstruktion bei Mitralinsuffizienz

Das MitraClip Verfahren wurde entwickelt um auch Patienten, die für eine Operation aus den im vorherigen Kapitel genannten Gründen nicht in Frage kommen, eine Option zur Therapie der Mitralinsuffizienz zu geben. Bis zu 50 % aller Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz wurden vor Einführung des Verfahrens vom Chirurgen und/oder Anästhesisten als inoperabel abgelehnt. [29] Das Verfahren imitiert die operative Technik, welche von Ottavio Alfieri entwickelt wurde. Sie versucht durch eine Naht im Bereich der Insuffizienz die Öffnung der Klappe zu teilen und somit eine Elimination der Insuffizienz zu erreichen. Ähnliches wird durch Anbringen eines MitraClips erreicht.

Der Zugang erfolgt üblicherweise über die rechte Vena femoralis kurz unterhalb des Leistenbandes. Durch die Vene wird eine Schleuse bis zum rechten Vorhof vorgebracht. Es folgt eine transseptale Punktion um in den linken Vorhof zu gelangen. Diese findet unter der Kontrolle einer transösophagealen Echokardiographie sowie Durchleuchtung statt. Im linken Vorhof wird der Clip durch die insuffiziente Mitralklappe geschoben und im linken Ventrikel entfaltet.

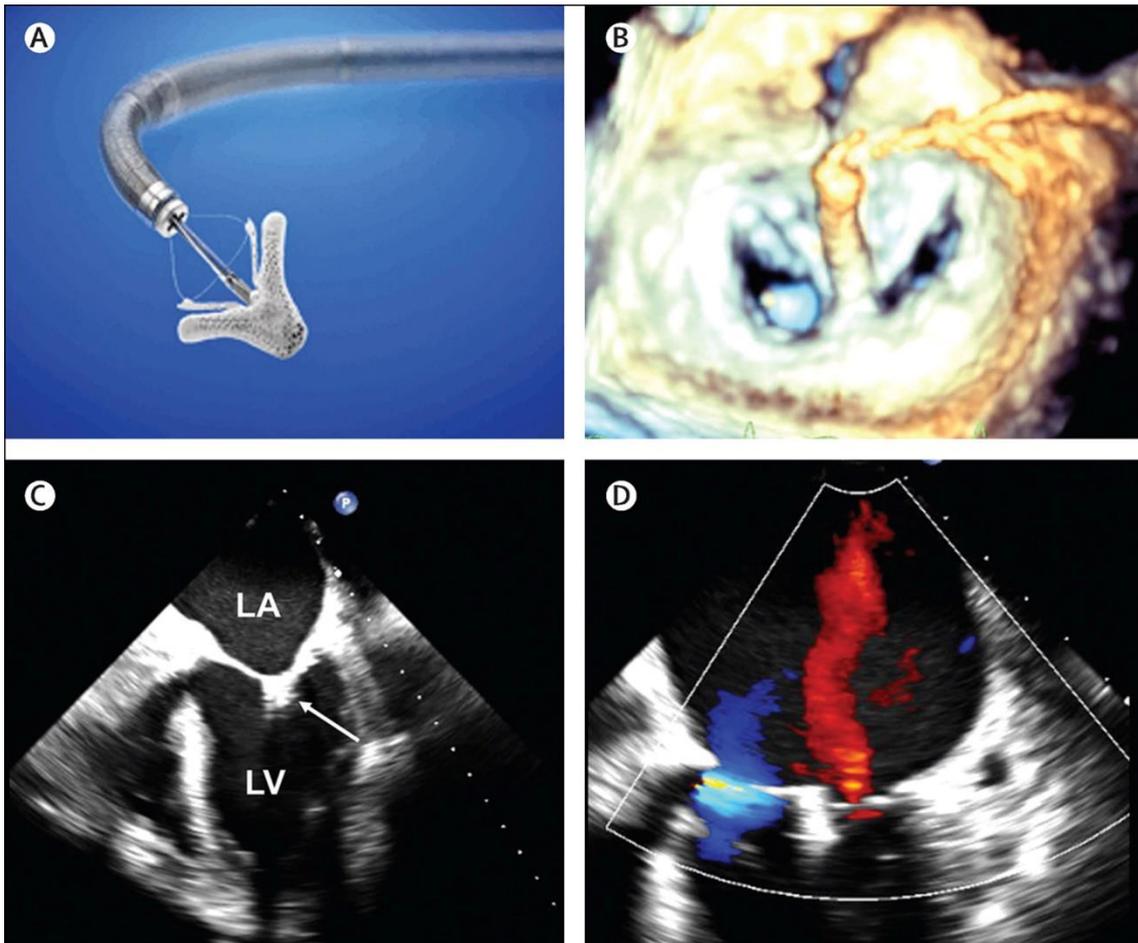


Abbildung 1: (A) MitraClip (B) dreidimensionales Bild einer Mitralklappe vom linken Atrium aus, welches die Verbindung beider Segel durch den MitraClip zeigt (C) Echobild während der Systole mit MitraClip (Pfeil). (D) Echobild mit Farbdoppler, welches die residuale Mitralsuffizienz zeigt (rot); modifiziert nach: [39]

Beim Zurückziehen des MitraClips wird dieser mit Hilfe der Arme in die korrekte Position gebracht. Ist diese erreicht, erfolgt das Greifen der Segel mit den Armen des Clips. Diese werden anschließend noch durch Klammern fixiert. Die Position des Clips wird mit der transösophagealen Echokardiographie kontrolliert. Bei Bedarf kann ein weiterer Clip platziert werden.

Ist die Prozedur abgeschlossen, wird die Schleuse wieder entfernt. Residual verbleibt ein iatrogen ASD (Atrium Septum Defekt), welcher aber in der überwiegenden Anzahl der Fälle keine Konsequenz nach sich zieht. Der Eingriff findet unter Antikoagulation mit Heparin statt. [40, 41]

Nach dem Eingriff erhalten die Patienten in der Regel eine duale Thrombozytenaggregationshemmung, welche nach sechs Monaten auf eine Monotherapie mit ASS100 reduziert wird.

Das Verfahren wurde in mehreren Studien evaluiert. In den USA wurden die EVEREST („Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study“) I und II durchgeführt, welche die Sicherheit und Effektivität des MitraClip Systems bestätigen konnten. Die EVEREST I umfasste eine Kohorte von 55 Patienten und war als multizentrische prospektive Studie angelegt. Es konnte gezeigt werden, dass bei 89 % der Patienten eine erfolgreiche Implantation des MitraClips gelang. Des Weiteren konnte die zugrunde liegende Mitralinsuffizienz auf Grad II oder geringer bei 70,9 % der Kohorte reduziert werden. Im einjährigen Nachuntersuchungszeitraum waren 66 % der Patienten frei von definierten Endpunkten (hier: Tod, Notwendigkeit einer Operation an der Mitralklappe oder Rezidiv einer Mitralinsuffizienz). [34]

In der Folgestudie, EVEREST II, wurden in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studie 279 Patienten entweder dem MitraClip Verfahren oder der Operation (im Verhältnis 2:1) zugewiesen. Alle Patienten besaßen eine Operationsindikation. Im Einjahres-„Follow-Up“ konnte gezeigt werden, dass mehr Patienten in der Operationsgruppe frei von definierten Endpunkten (hier: Tod, Operation auf Grund einer erneuten Mitralinsuffizienz, Auftreten einer Mitralinsuffizienz Grad III oder IV) waren als in der MitraClip Gruppe (73 % im Vergleich zu 55 %). Somit lässt sich erkennen, dass bei Patienten, welche eine Indikation für eine Operation haben, sich mit dieser auch ein, im Einjahreszeitraum, besseres Ergebnis erzielen lässt. Im Vierjahres-„Follow-Up“ konnte allerdings gezeigt werden, dass es keinen statistischen Unterschied mehr zwischen beiden Verfahren hinsichtlich des kombinierten Endpunkts (Tod, Operation und Mitralinsuffizienz Grad III oder IV) gibt. Selbiges gilt für die alleinigen Endpunkte Tod und erneute Operation. Der Endpunkt Operation trat jedoch in der MitraClip Gruppe mit 24,8 % (gegenüber 5,5 % in der Operationsgruppe nach vier Jahren) deutlich häufiger auf. Außerdem konnte eine gute Haltbarkeit des MitraClips gezeigt werden. Es traten keine Embolien, Defekte oder Ablösungen des MitraClips auf. [42]

1.3 Biomarker

1.3.1 Galectine allgemein

Galectine gehören zur Familie der Lektine. Bei diesen handelt es sich um kohlenhydratbindende Proteine. Eine besondere Affinität weisen sie zum Kohlenhydrat β -Galactosid auf. [43, 44] Am C-terminalen Ende werden die Kohlenhydrate spezifisch gebunden. Dies geschieht an einer etwa 130 Aminosäuren langen „carbohydrate-recognition-binding domain“ (CRD). [45-48] Einteilen lassen sich die Galectine in drei Gruppen:

1. „Prototype“-Galectine (Galectin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, -15): Sie besitzen eine CRD.
2. „Chimera“-Galectine (Galectin-3): Das Galectin-3 stellt den einzigen Vertreter dieser Gruppe dar, und ist einerseits durch eine CRD und andererseits durch lange, nicht lektinartige Peptidketten gekennzeichnet. Die Peptidketten enthalten „tandem-repeats“.
3. „Tandem-repeat“-Galectine (Galectin-4, -6, -8, -9, -12): Diese Galectine besitzen zwei CR-Domänen, welche durch ein Verbindungsprotein konjugiert werden. [49]

Galectine sind in ihrem Auftreten und ihrer Funktion im Organismus sehr vielfältig. Sie binden sowohl intra- als auch extrazellulär und sind an multiplen physiologischen sowie pathologischen Prozessen beteiligt. [49] Lektine besitzen wichtige Funktionen in der Zell-Zell- sowie Zell-Matrix-Interaktion. [44] Galectine wirken unter anderem auch beim intrazellulären Spleißen der RNA und bei der Proliferation bestimmter Zellarten. [50]

1.3.2 Galectin-3

Galectin-3 wird durch ein einzelnes Gen kodiert, LGALS3 auf Chromosom 14. [48, 51] Ein weiterer Name für Galectin-3 ist Mac-2. Es wird im Zellkern, Zytoplasma, Mitochondrium, der Zelloberfläche und dem Extrazellularraum exprimiert. [46-48] Hierdurch lassen sich bereits vielfältige Funktionen erahnen.

Der Übersicht halber werden im Folgenden nur die das Herz betreffenden Wirkungen von Galectin-3 erwähnt. Daneben ist Galectin-3 bei

Autoimmunerkrankungen [52], metabolischen Störungen [53] und Metastasierung von Krebserkrankungen [54] involviert.

Besonders von Bedeutung, im Hinblick auf die Herzinsuffizienz, ist die Funktion von Galectin-3 bei der Fibroseentwicklung. Diese konnte bereits in der Leber [55], der Niere [56] und dem Herzen [57] gezeigt werden. Erhöhte Galectin-3 Spiegel sind mit einer Freisetzung diverser Mediatoren, zum Beispiel TGF- β 1, assoziiert. Diese bewirken eine Fibroblastenproliferation im Herzen und folglich Kollagenablagerungen, die zu einer Verschlechterung der ventrikulären Funktion führen. [57] Des Weiteren ist Galectin-3 ein wichtiger Mediator im Entzündungsprozess. [45]

Bereits bei der operativen Korrektur der Mitralinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass erhöhte präoperative Spiegel an Galectin-3 mit einem geringeren „reverse-remodeling“ des linken Ventrikels einhergehen. [58]

Ebenso konnte bei einem anderen Klappenvitium, der Aortenklappenstenose (Intervention durch TAVI), ein Zusammenhang zwischen Galectin-3 und dem klinischen Ergebnis für die Patienten gezeigt werden. Patienten mit erhöhten präinterventionellen Galectin-3 Werten wiesen mehr Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Intervention auf. Zusätzlich war das Auftreten kardialer Ereignisse bei gesteigerten Galectin-3 Werten erhöht. Zudem korrelierten die Konzentrationen von Galectin-3 gut mit dem EuroSCORE, dem pulmonalarteriellen Druck und NT-proBNP Werten. [59]

Auch bei der allgemeinen Bewertung der kardiovaskulären Krankheitsbilder hat Galectin-3 seine Bedeutung. Erhöhte Werte des Markers konnten mit einer gesteigerten Mortalität bei der akut dekompensierten und chronischen Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht werden. [60, 61] Bei zunehmender Herzinsuffizienz konnte ein ebenso steigender Spiegel von Galectin-3 nachgewiesen werden, gegenüber niedrigen Spiegeln bei herzgesunden Personen. [62]

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass der Biomarker Galectin-3 besonders die Herzinsuffizienz erfasst und ebenfalls prognostische Wertigkeit besitzt. [57] An Patienten mit perkutaner Mitralklappenrekonstruktion wurde die

Wertigkeit von Galectin-3 hinsichtlich des klinischen Ergebnisses bislang aber noch nicht systematisch untersucht.

1.3.3 Galectin-3BP

Das Galectin-3 „binding protein“ (BP), oder als Synonym Mac-2BP, ist auf Chromosom 17 im Gen LGALS3BP kodiert. [63] Es ist ein stark glykosiliertes, 90 kDa schweres Protein und bindet an die Galectine 1, 3 und 7, Fibronectin und die Kollagene IV, V und VI. [64-66]

Gleich seinem Bindungspartner, Galectin-3, besitzt das Galectin-3BP vielfältige Funktionen im Organismus. Die bisherige Forschung fand vor allem Beteiligung bei malignen Neoplasien. So konnte gezeigt werden, dass ein niedriger Spiegel des Proteins bei kolorektalem Karzinom mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. [67] Ebenso steigt die Konzentration des Galectin-3BP in der akuten Phase einer Hantavirus-Infektion an, welches einen weiteren Schluss auf eine starke Beteiligung am Immunprozess zulässt. [68] Trotz extensiver Studien, welche einige Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen des Galectin-3BP und der Prognose sowie des Progresses der verschiedenen Krebserkrankungen aufzeigen konnten, sind die zugrunde liegenden Mechanismen nicht hinreichend geklärt. [69] Des Weiteren findet sich bisher kein Forschungsansatz, der versucht das Galectin-3BP in Verbindung mit der Herzinsuffizienz, wie es bereits für seinen Bindungspartner Galectin-3 gezeigt wurde, zu bringen.

1.3.4 GDF-15

Das Protein GDF-15 („growth differentiation factor 15“) gehört zur TGF- β („transforming growth factor-beta“) Familie. [70] Das Protein hat seine höchste natürliche Konzentration in der Leber. Diese kann noch einmal gesteigert werden indem das Organ verletzt wird, beispielsweise nach Operationen oder Traumata. [71] Der gleiche Effekt konnte bei Lunge und Niere beobachtet werden. [72] Diese Korrelation lässt einen starken Zusammenhang vermuten, jedoch konnte bis jetzt noch keine Kausalität nachgewiesen werden. Im Tierversuch hatte die Abwesenheit von GDF-15 keinen relevanten Effekt auf die Antwort eines Organs

bezüglich der Regeneration oder Entzündung. Eine Redundanz bei Vorkommen zahlreicher anderer Signalmoleküle ist eine mögliche Erklärung. [71]

GDF-15 wurde ebenfalls im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass ein positiver Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von GDF-15 und NT-proBNP, sowie ein negativer Zusammenhang zwischen der Konzentration von GDF-15 und der linksventrikulären Ejektionsfraktion besteht. [73] Auch bei der akuten Herzinsuffizienz konnte für angestiegene Konzentrationen von GDF-15 eine Korrelation mit einer schlechteren Prognose dargestellt werden. Dieser Anstieg war unabhängig vom Ausgangswert, da GDF-15 im gesunden Herzen nicht exprimiert wird. [74] Es zeigen sich erste Hinweise, dass GDF-15 als prognostischer Faktor eine sehr hohe Wertigkeit im Rahmen der Herzinsuffizienz besitzt, größer als der aktuell verwendete Parameter NT-proBNP. [75] Problematisch bei der Verwendung von GDF-15 als Biomarker könnte die geringe Spezifität für eine Erkrankung sein. Es ist für verschiedenste Krankheitsbilder eine Hochregulation nachgewiesen worden. Wird der Parameter jedoch im Verlauf betrachtet, könnte er eine Ergänzung zu den bisher bei der Herzinsuffizienz genutzten Biomarkern darstellen. [76]

1.4 Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen präinterventioneller Konzentration von Galectin-3 sowie den Biomarkern Galectin-3BP und GDF-15 und dem Auftreten eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels bei Patienten mit symptomatischer Mitralinsuffizienz, die einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip unterzogen werden, besteht. Als „reverse remodeling“ des linken Ventrikels wird eine mindestens zehnpromtente Zunahme des „global longitudinal strain“ (GLS) definiert, bestimmt mittels transthorakaler Echokardiografie. Falls ein Zusammenhang zwischen präinterventioneller Galectin-3 Konzentration und dem „reverse remodeling“ besteht, könnte dies von unmittelbarem klinischen Nutzen sein, da so bereits bei der Planung einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion anhand

von Biomarkern eine Aussage gemacht werden könnte, ob eine Chance auf eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch den Eingriff besteht.

Zudem haben Vorgängerstudien gezeigt, dass sich ein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels durchweg positiv auf den weiteren klinischen Verlauf der Patienten auswirkt. [77] Aus diesem Grund untersuchen wir zudem den Zusammenhang von Galectin-3 Spiegeln vor perkutaner Mitralklappenrekonstruktion und schweren kardiovaskulären Ereignissen in der Nachverfolgungsperiode bei diesem Patientenkollektiv.

Ebenfalls soll versucht werden, eine Korrelation zwischen diversen Biomarkern und verschiedenen Parametern der Herzinsuffizienz herzustellen.

2 Material und Methoden

Die Methoden dieser Arbeit wurden bereits an anderer Stelle veröffentlicht. [1]

2.1 Patienten und Studienablauf

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, die am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wurde. Vierundvierzig konsekutive Patienten, die sich einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion im Zeitraum vom 18.02.2011 bis 16.08.2013 unterzogen haben, wurden in diese Studie eingeschlossen. Die Indikation für die Intervention wurde rein klinisch nach aktuellen Leitlinien und außerhalb der Studie gestellt.

Die Patienten erhielten jeweils vor der MitraClip Implantation und nach ungefähr drei Monaten eine Blutentnahme, aus der unter anderem die in dieser Arbeit verwendete NT-proBNP Konzentration bestimmt wurde. Bei dieser Gelegenheit wurde ebenfalls Serum sowie EDTA-Blut asserviert. Aus diesen asservierten Proben wurden folgende Biomarker bestimmt: Galectin-3, Galectin-3BP und GDF-15. Da nicht alle Proben exakt drei Monate nach MitraClip Implantation abgenommen wurden, entstand ein mittlerer Nachbeobachtungszeitraum für laborchemische Parameter von 106 ± 62 Tagen.

Zu jedem Patienten wurden neben den laborchemischen Daten auch weitere klinische Parameter erhoben, beispielsweise die aktuelle Medikation. Diese wurden ebenfalls in unsere Untersuchungen mit einbezogen.

Nach Abschluss der Untersuchungen wurde bei jedem Patienten auch eine Ketamnese, telefonisch oder mittels Akteneinsicht, durchgeführt. Die durchschnittliche Follow-Up Zeit betrug hierfür 720 ± 451 Tage. Es wurden die Patienten, beziehungsweise nahen Angehörigen, nach dem Auftreten eines Endpunktes befragt. Dieser umfasste Rehospitalisation aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung.

2.2 Stellungnahme der Ethikkommission

Ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen liegt vor (AZ Project-No.097/2011B02). Alle Patienten wurden über den Inhalt der Studie informiert und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

2.3 Probengewinnung und -verwendung

Wir gewannen je eine Monovette Serum und eine Monovette EDTA-Blut bei jedem Patienten des Studienkollektivs. Diese Proben wurden in unserem Labor zentrifugiert und der Überstand in Eppendorf Cups zu je 1 ml bei -20 °C eingefroren. Nach wenigen Tagen lagerten wir die Proben zur längeren Verwahrung in einen Gefrierschrank bei -80 °C um.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden die Proben am Vorabend zum langsamen Auftauen in einem Kühlschranks bei +7 °C gelagert. Am nächsten Tag wurden unverzüglich die Messungen mittels ELISA durchgeführt.

2.4 Untersuchungen

Bei den Untersuchungen zu dieser Arbeit kamen verschiedenste Methoden zum Einsatz, die nachfolgend beschrieben werden.

2.4.1 Demografische Parameter

Selbstverständlich wurden für alle Patienten des Kollektivs demografische Parameter erhoben. Dies geschah durch Anamnese sowie Akteneinsicht. Ebenfalls wurden Scores zur Einschätzung des kardialen Risikoprofils errechnet. Diese umfassen den logEuroSCORE, sowie die STS Scores STS (mortality) sowie STS (morbidity/mortality). [78-80] Die Scores wurden mit Hilfe zur Verfügung stehender Onlinerechner bestimmt. [81, 82]

2.4.2 Klinische Parameter

Die klinischen Parameter wurden bei der präinterventionellen Untersuchung sowie bei der Nachuntersuchung erhoben und durch Akteneinsicht für die Arbeit erfasst.

Diese umfassen die Einschätzung der Herzinsuffizienz mittels NYHA-Klasse und die Gehstrecke, welche in sechs Minuten zurückgelegt werden kann (6-Minuten-Gehtest).

2.4.3 Echokardiografische Parameter

Alle Patienten wurden einen oder zwei Tage vor Erhalt des MitraClips und zum Zeitpunkt der Nachkontrolle (im Mittel nach 106 ± 62 Tagen) einer zweidimensionalen, transthorakalen Echokardiografie mittels dem Gerät Philips IE 33 unterzogen. Dies diente einerseits zur Indikationsstellung für den Einsatz eines MitraClips, andererseits wurden bei dieser Untersuchung Parameter für die Studie erhoben. Die Schwere und die Klassifizierung der Mitralinsuffizienz (funktionell oder degenerativ) wurden mit einer multiparametrischen Methode bestimmt. [83] Die biplane Simpson Methode diente zur Feststellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). [84] Die linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Durchmesser (LVESD und LVEDD) wurden im M-Modus gemessen. Dieser wurde ebenfalls zur Vermessung des linken Atriums (LA) genutzt. [85] Der systolische pulmonalarterielle Druck (PAPsys) wurde aus der Summe des Drucks des rechten Ventrikels (maximale Geschwindigkeit des Regurgitationsjets über der Trikuspidalklappe) und des zentralen Venendrucks (aus dem Durchmesser der bei Inspiration kollabierenden inferioren Vena cava) gebildet. Der „global longitudinal strain“ (GLS) wurde mittels der „speckle tracking strain analysis“ durch die QLAB Advanced 25 Quantification Software (Version 8.0, Philips, Best, Niederlande) bestimmt. Der GLS wurde im apikalen Vierkammer- und Zweikammerblick in der langen und kurzen Achse gemessen. [86] Das „reverse remodeling“ des linken Ventrikels wurde prospektiv als zehnpromtente Zunahme des GLS in der Nachuntersuchung definiert, analog zu vorausgegangenen Studien mit unserem Patientenkollektiv. [87]

Die echokardiografischen Untersuchungen wurden alle von der selben Untersucherin durchgeführt, um eine Kontinuität und Vergleichbarkeit der einzelnen Messwerte auf Untersucherebene zu gewährleisten.

2.4.4 Hämodynamische Parameter

Die hämodynamischen Parameter wurden vor und direkt nach dem Einbringen des MitraClips invasiv, mittels Rechts- und Linksherzkatheter, im Herzkatheterlabor gemessen. Standardprozeduren wurden angewandt. Für diese Arbeit wurden alle Parameter aus den Herzkatheterprotokollen ausgelesen, welche direkt nach der Prozedur angefertigt wurden. Die Parameter umfassen das Herzzeitvolumen (HZV), den pulmonalkapillären Wedge-Druck (PCWP), den mittleren pulmonalarteriellen Druck (meanPAP) und den zentralen Venendruck (ZVD). Zusätzlich wurde eine nicht invasive Blutdruckmessung des arteriellen Blutdrucks durchgeführt (RR_{sys} und RR_{dias}) und hieraus der mittlere arterielle Druck (MAD) errechnet.

2.4.5 Biomarker

Die Marker Galectin-3, Galectin-3BP, GDF-15 und NT-pro BNP wurden bei jedem Patienten vor der MitraClip Implantation und am Nachbeobachtungszeitpunkt von drei Monaten im Blut gemessen. Letzterer wird routinemäßig bestimmt, sodass dieser Marker durch das Zentrallabor bestimmt wurde. Die Messung erfolgte durch das ADVIA Centaur Immunoassay-System von Siemens. Galectin-3, Galectin-3BP und GDF-15 wurden durch den Einsatz von kommerziellen ELISA Kits selbst im Labor bestimmt.

Galectin-3: Das humane Galectin-3 wurde mittels ELISA aus dem gewonnenen Serum der Patienten, zum Aufnahmezeitpunkt und zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung bestimmt. Als ELISA wurde ein Kit des Herstellers R&D Systems verwendet (Katalog Nummer: DGAL30, Lot 211144). Sämtliche Proben wurden, wie vom Hersteller empfohlen, doppelt gemessen und es wurde ein Mittelwert gebildet. Eine Verdünnung der Proben erfolgte nicht. Die minimal zu detektierende Konzentration von Galectin-3 lag bei 0,003-0,085 ng/ml. Der ELISA wurde nach Herstellerangaben durchgeführt und direkt ausgelesen. Dies

geschah mit dem hauseigenen ELISA Lesegerät. Zur Ergebnissicherung erfolgte eine Fotodokumentation.

Galectin-3BP: Das humane Galectin-3BP wurde ebenfalls, analog zum Galectin-3, mittels ELISA gemessen. Hierbei wurden ebenfalls alle Proben doppelt analysiert. Es wurde ein ELISA-Kit der Firma R&D Systems (Katalog Nummer: DGBP30, Lot 330241) eingesetzt. Die minimal zu detektierende Konzentration von Galectin-3BP betrug 0,006-0,161 ng/ml. Die Durchführung und Auswertung erfolgte ebenfalls nach Herstellerangaben.

GDF-15: Für GDF-15 wurde ebenfalls ein ELISA-Kit der Firma R&D Systems (Katalog Nummer: DGD150, Lot 329169) verwendet. Die Durchführung und Analyse erfolgten nach Herstellerangaben, ebenfalls analog zu den anderen gemessenen Biomarkern. Die minimal zu detektierende Konzentration von GDF-15 betrug 0,0-4,4 pg/ml. Auch hier fand eine doppelte Probenmessung statt.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse erfolgte unter Verwendung der Software SPSS Version 22 (IBM).

Dichotome Variablen wurden in Prozent angegeben und wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Kontinuierliche Variablen wurden durch den Median und Interquartilsabstand (IQR) dargestellt und innerhalb zweier unabhängiger Stichproben mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Zur grafischen Aufbereitung wurde für kontinuierliche Variablen ein Boxplot und für nicht kontinuierliche Variablen ein gestapeltes Säulendiagramm verwendet.

Wir führten eine Fallzahlberechnung durch. Aufgrund von bereits durchgeführten Studien mittels des hier verwendeten ELISA-Kits zur Messung der Galectin-3 Konzentration, erwarteten wir eine durchschnittliche Konzentration von Galectin-3 von 8 ± 2 ng/ml für Patienten mit einem „reverse remodeling“ (Gruppe 1) und von 10 ± 2 ng/ml für Patienten ohne ein „reverse remodeling“ (Gruppe 2). Nach der Methode von Dhand et al [88] und der Annahme einer gepoolten Standardabweichung von zwei Einheiten, würde unsere Studie eine Stichprobe

von 16 Patienten pro Gruppe (folglich insgesamt 32 Patienten) benötigen, um eine Teststärke von 80 % und eine zweiseitige Signifikanz von fünf Prozent bei der Feststellung eines Unterschiedes von zwei Einheiten (hier 8 - 10) zwischen der Test- und der Kontrollgruppe, zu erreichen.

Die Studienpopulation wurde in mehrere Gruppen unterteilt. Zuerst wurden alle Patienten zusammen betrachtet und in einem weiteren Teil wurde das Kollektiv nach verschiedenen Charakteristika dichotomisiert. Zum einen nach dem Auftreten eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels und zum anderen nach der Höhe des Galectin-3 Wertes bei Aufnahme in die Klinik. Als Trennwert wurde eine Galectin-3 Konzentration von 10 ng/ml bei Aufnahme in die Klinik anhand einer ROC-Analyse definiert. Zum Vergleich der Parameter zum Aufnahme- und Nachuntersuchungszeitpunkt wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Signifikante Ergebnisse wurden mit Hilfe der Programme SPSS 22 und Microsoft Power Point 2016 grafisch aufbereitet.

Das Erreichen des kombinierten Endpunkts oder einzelner kardiovaskulärer Ereignisse wurde mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Für die univariaten Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman mit den dazugehörigen p-Werten berechnet. Die signifikanten Kombinationen wurden nochmals grafisch als Punktwolke mit einer Ausgleichsgerade dargestellt.

Zuletzt wurde in einer uni- und multivariaten Analyse versucht prognostische Faktoren für ein „reverse remodeling“ und den kombinierten Endpunkt zu finden. Es wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse und ein „Cox proportional hazard model“ mit dem „Enter Procedure“ angewandt. Risikofaktoren mit einem p-Wert $< 0,1$ in der univariaten Analyse wurden in die multivariate Analyse aufgenommen. Kontinuierliche Variablen wurden zur Testung auf ihre prädiktive Kraft anhand ihres Medians getrennt.

Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Teilen bereits an anderer Stelle veröffentlicht. [1]

3.1 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Vierundvierzig konsekutive Patienten, welche sich alle der Prozedur einer MitraClip Implantation in unserer Klinik unterzogen haben, wurden in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten waren im Mittel 79 Jahre alt, 36,4 % waren Frauen. Bei 17 Patienten lag ein Diabetes mellitus vor, wobei nicht zwischen Typ I und II unterschieden wurde. Knapp 80 % der Patienten litten unter einer arteriellen Hypertonie und bei 75 % war bereits eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert. Eine Niereninsuffizienz, unabhängig des Grades, lag bei 24 von 44 (54,5 %) Patienten vor und ein Vorhofflimmern bei 34 von 44 (77,3 %). Einen ICD besaßen gut 20 % der Patienten, eine CRT ist bei 13,6 % Patienten durchgeführt worden und einen implantierten Schrittmacher besaßen knapp sieben Prozent des Patientenkollektivs. Echokardiografisch wurde eine LVEF von durchschnittlich 40 % zum Zeitpunkt der Aufnahme gemessen. Eine Berechnung des logEuroSCORE vor Intervention ergab einen Median von 15,7, des STS Score (mortality) einen Median von 2,8 und des STS Score (morbidity/mortality) einen Median von 24,9. Es wurde außerdem zwischen einer funktionellen und einer degenerativen Mitralinsuffizienz unterschieden. In unserem Kollektiv war die Mehrzahl der Mitralinsuffizienzen, knapp 55 %, funktionellen Ursprungs.

Neben demografischen und klinischen Parametern wurden auch die Biomarker bei allen Patienten des Kollektivs zum Zeitpunkt der Aufnahme bestimmt. Hier zeigt sich beim Galectin-3 eine mediane Konzentration von 8,3 ng/ml, für das Galectin-3BP von 6377 ng/ml und für GDF15 von 2307 pg/ml. Als Marker der Herzinsuffizienz wurde das NT-proBNP gemessen. Hierbei ließ sich eine mediane Konzentration von 2922 pg/ml für das Patientenkollektiv feststellen.

Es wurde ebenfalls eine Medikamentenanamnese bei Aufnahme in die Klinik durchgeführt. Aus dieser wurden verschiedene Präparate ausgewählt und in die Beobachtung mit einbezogen. Es zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten Betablocker (88,6 %), ACE-Hemmer oder Sartane (95,5 %) und Diuretika (93,2 %) erhalten hat. Mineralkortikoidrezeptorantagonisten (MRAs) nahmen gut die Hälfte aller Patienten ein (52,3 %). Ebenso fand sich bei den meisten Patienten eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel (93,2 %). Weniger Patienten nahmen zu diesem Zweck Acetylsalicylsäure ein (43,2%). Eine orale Antikoagulation erfolgte mit Phenprocoumon bei 68,2 %, vier Patienten nahmen zu diesem Zweck nicht Vitamin K-abhängige Antikoagulanzen ein (9,1 %). Bei zehn von 44 Patienten (22,7 %) fand sich Digitalis in der Dauermedikation und Ivabradin nahm ein Patient (2,3 %) des Kollektivs ein.

Charakteristika des Kollektivs beim Einschluss in die Studie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Übersicht über das Patientenkollektiv zum Ausgangszeitpunkt (alle Patienten, n=44)

<i>Demografie</i>	
Alter [Jahre]	79 (73-82)
Frauen (%)	16/44 (36,4)
Diabetes mellitus (%)	17/44 (38,6)
arterielle Hypertension (%)	35/44 (79,5)
KHK (%)	33/44 (75)
Niereninsuffizienz (%)	24/44 (54,5)
Vorhofflimmern (%)	34/44 (77,3)
ICD (%)	9/44 (20,5)
Schrittmacher (%)	3/44 (6,8)
CRT (%)	6/44 (13,6)
LVEF [%]	40 (30-50)
logEuroSCORE	15,7 (10,4-30,5)
STS Score (mortality)	2,8 (2,1-4,8)
STS Score (morbidity/mortality)	24,9 (19,7-30,4)

degenerative MI (%)	20/44 (45,5)
funktionelle MI (%)	24/44 (54,5)
<i>Biomarker</i>	
Galectin-3 [ng/ml]	8,3 (6-9,7)
Galectin-3BP [ng/ml]	6377 (5285-9054)
GDF-15 [pg/ml]	2307 (1669-2872)
NT-proBNP [pg/ml]	2922 (1023-4869)
<i>Medikation</i>	
Betablocker (%)	39/44 (88,6)
ACEIs/ARBs (%)	42/44 (95,5)
MRAs (%)	23/44 (52,3)
nicht Vitamin K-abhängige Antikoagulanzen (%)	4/44 (9,1)
Phenprocoumon (%)	30/44 (68,2)
ASS (%)	19/44 (43,2)
Clopidogrel (%)	33/44 (75)
Digitalis (%)	10/44 (22,7)
Diuretika (%)	41/44 (93,2)
Ivabradin (%)	1/44 (2,3)

Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben, soweit nicht anders gekennzeichnet.

ACEI - Angiotensin-konvertierendes Enzym Inhibitoren; ARB – Angiotensinrezeptorantagonisten; ASS - Acetylsalicylsäure; CRT – kardiale Resynchronisationstherapie; ICD – intrakardialer Defibrillator; KHK – koronare Herzkrankheit; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI – Mitralsuffizienz;
MRA – Mineralocorticoidrezeptorantagonisten

3.1.1 Vergleich verschiedener Parameter vor und drei Monate nach perkutaner Mitralklappenrekonstruktion

Um das Ergebnis vor und nach dem Eingriff zu vergleichen, haben wir verschiedene Parameter ausgewählt, die jeweils zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik (im Folgenden *Baseline*) und zu einem späteren Zeitpunkt nach dem Eingriff (im Folgenden *Follow-Up*) bestimmt wurden. Klinisch sind dies die Parameter NYHA-Klasse sowie der 6-Minuten-Gehtest. Als echokardiografische Parameter wurde zuerst der Grad der Mitralinsuffizienz bestimmt. Dazu kamen die LVEF, der LVEDD und LVESD sowie eine Messung des linken Atriums parasternal (LA parasternal (Durchmesser)) und apikal (LA apikal (Fläche)). Es wurde zudem der PAPsys echokardiografisch bestimmt. Außerdem wurde noch der Mitralanulus (MA) vermessen. Als Marker für das „reverse remodeling“ wurde außerdem der GLS bestimmt.

Zusätzlich zu den echokardiografischen wurden auch zahlreiche hämodynamische Parameter bestimmt. Dazu gehören das HZV, der PCWP sowie der meanPAP. Ebenso wurde der ZVD invasiv im Herzkatheterlabor gemessen. Blutdruckmessungen fanden jeweils vor und nach Implantation des MitraClips statt, der MAD wurde ebenfalls errechnet.

Die Biomarker wurden bei Aufnahme und am Nachverfolgungszeitpunkt bestimmt. Es handelt sich um die Biomarker Galectin-3, Galectin-3BP, GDF-15 und NT-proBNP.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die Eigenschaften des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Aufnahme (Baseline) sowie zum Nachuntersuchungszeitpunkt (Follow-Up) nach etwa drei Monaten (mittlere Nachverfolgungszeit 106 ± 62 Tage).

Es konnte gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten Reduktion der NYHA Klasse kommt ($p < 0,0001$), sowie einer Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest ($p = 0,005$) (s. Abbildung 2).

Auch bei den echokardiografischen Parametern zeigten sich signifikante Verbesserungen. Der Grad der Mitralinsuffizienz konnte reduziert ($p < 0,0001$),

der PAPsys gesenkt ($p < 0,0001$), der Durchmesser des Mitralanulus reduziert ($p = 0,001$) und der GLS ebenso reduziert werden ($p < 0,0001$) (s. Abbildung 3)

Außerdem zeigen sich hämodynamisch zu erwartende Verbesserungen bei den behandelten Patienten. Das HZV erhöhte sich signifikant ($p < 0,0001$), der PCWP ($p < 0,0001$) und der meanPAP ($p < 0,0001$) konnten ebenfalls gesenkt werden (s. Abbildung 4).

Es ist zu beobachten, dass bei den betrachteten Biomarkern kein signifikanter Unterschied zum Baseline Parameter erkennbar ist.

Tabelle 2: Klinische, echokardiografische, hämodynamische Parameter und Biomarker aller Patienten zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up

	Baseline (n=44)	Follow-Up (n=44)	p
<i>klinische Parameter</i>			
NYHA-Klasse	3 (3-3)	2 (1-3)	< 0,0001
6-MWT [m]	265 (120-360)	320 (240-400)	0,005
<i>echokardiografische Parameter</i>			
Grad der MI	3 (3-3)	1 (1-1)	< 0,0001
LVEF [%]	40 (30-50)	40 (30-52,25)	0,023
LVEDD [mm]	57 (55-61)	58 (53,75-62)	0,64
LVESD [mm]	48 (40-53)	48 (39,5-53,5)	0,778
LA parasternal [mm]	51 (45,75-59,25)	50 (46-54)	0,048
LA apikal [cm ²]	30,5 (25-40)	30,5 (26-35,5)	0,088
PAPsys [mmHg]	53 (45-60)	43 (39-54)	< 0,0001
Mitralanulus [mm]	43 (41-46)	40 (39-45)	0,001
GLS [%]	-12 (-15--10)	-15 (-18--11)	< 0,0001
<i>hämodynamische Parameter</i>			
Herzeitvolumen [L/min]	4,15 (3,23-4,68)	4,9 (3,88-5,6)	< 0,0001
PCWP [mmHg]	16,5 (10-23,5)	12 (8,5-15)	< 0,0001
meanPAP [mmHg]	28 (23,5-33,5)	25 (20,75-30)	< 0,0001

ZVD [mmHg]	13 (9,5-16,5)	11 (7-13)	0,015
RR _{sys} [mmHg]	117 (98-125)	111,5 (106-129)	0,646
RR _{dias} [mmHg]	50 (42-60)	50 (47-60)	0,722
MAD [mmHg]	72 (63-76)	70 (65-72)	0,646
<i>Biomarker</i>			
Galectin-3 [ng/ml]	8,3 (6-9,7)	7,7 (5,8-9,1)	0,402
Galectin-3 bp [ng/ml]	6377 (5285-9054)	6328 (5011-7957)	0,34
GDF-15 [pg/ml]	2309 (1669-2872)	2106 (1348-3344)	0,582
NT-pro BNP [pg/ml]	2922 (1023-4869)	2131 (934-4564)	0,249

Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben, soweit nicht anders gekennzeichnet. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

6-MWT – 6-Minuten-Gehtest; GLS – „global longitudinal strain“; LA – linkes Atrium; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD – linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; MAD – mittlerer arterieller Druck; MI – Mitralinsuffizienz; NYHA – New York Heart Association; PAP - pulmonalarterieller Druck; PCWP - pulmonalkapillärer Wedge-Druck; RR – Blutdruck; ZVD – zentraler Venendruck

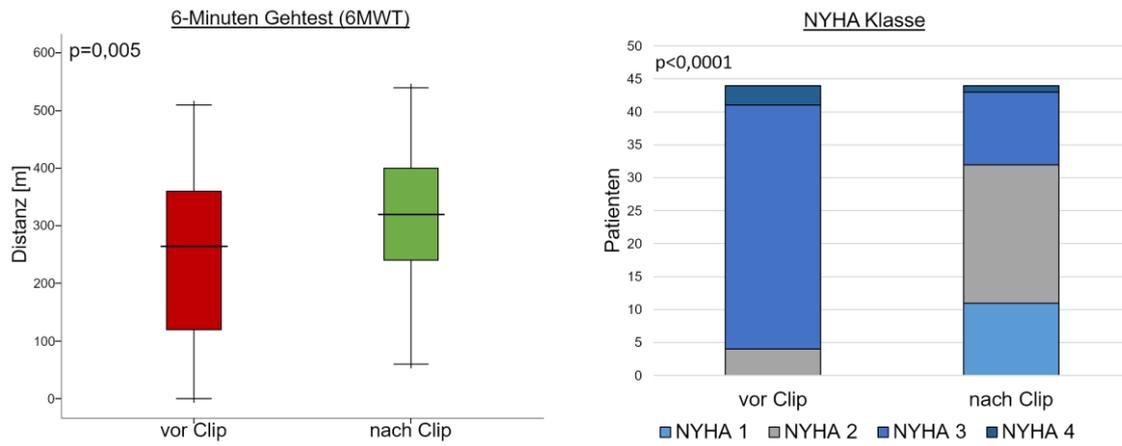


Abbildung 2: Grafische Auswertung des 6-Minuten-Gehstests und der NYHA-Klasse aller Patienten, vor und nach MitraClip Implantation

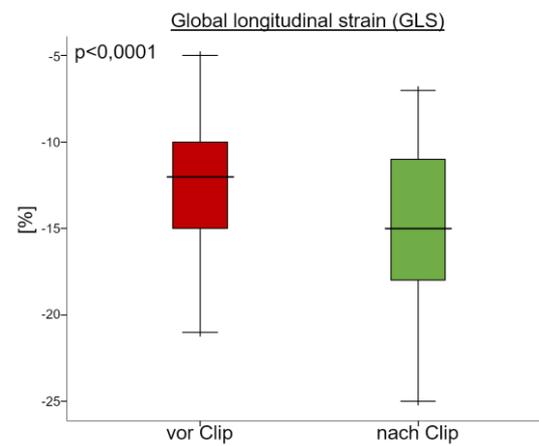
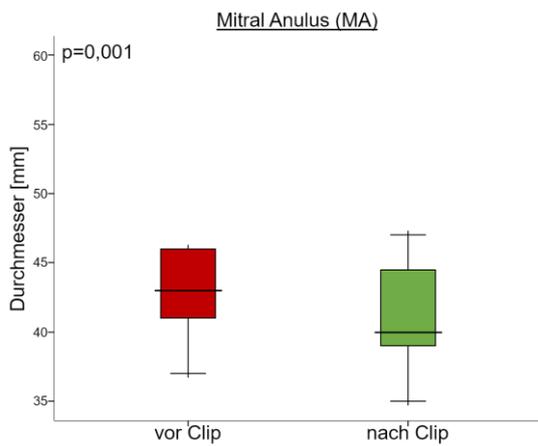
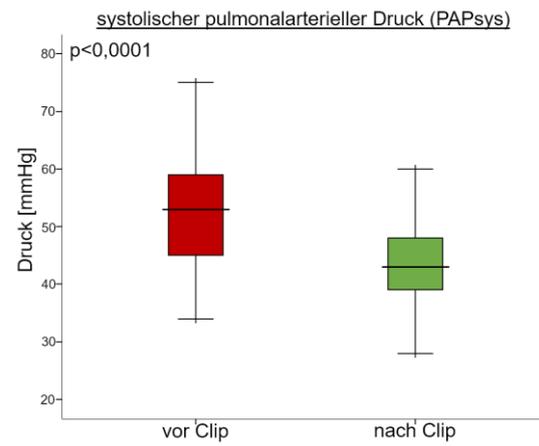
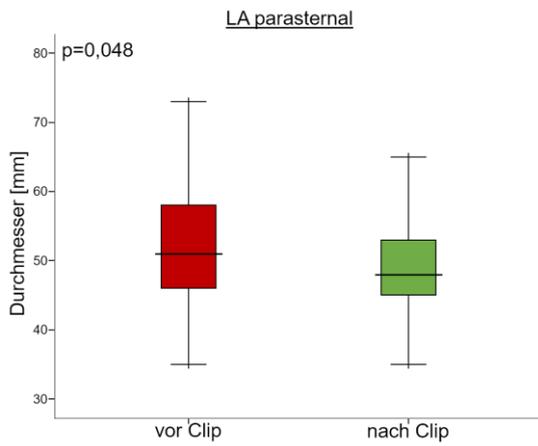
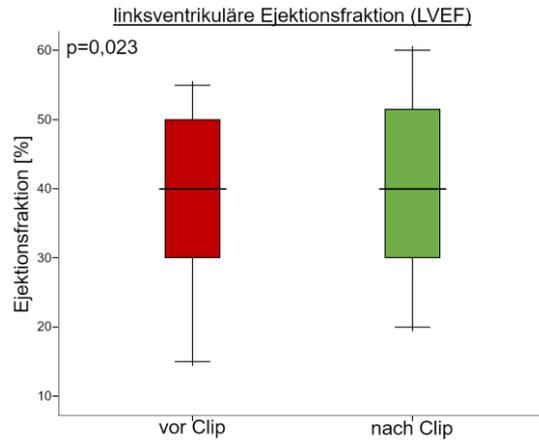
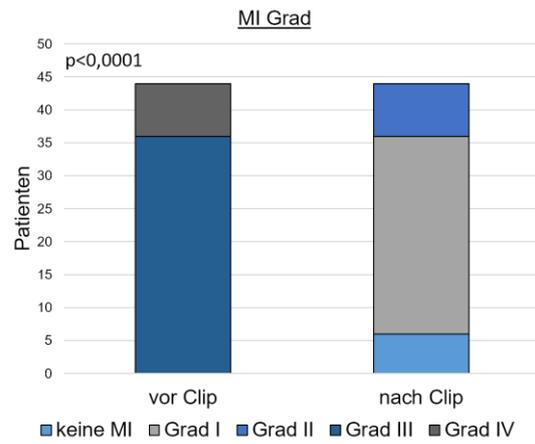


Abbildung 3: Grafische Auswertung echokardiografischer Parameter aller Patienten, vor und nach MitraClip Implantation

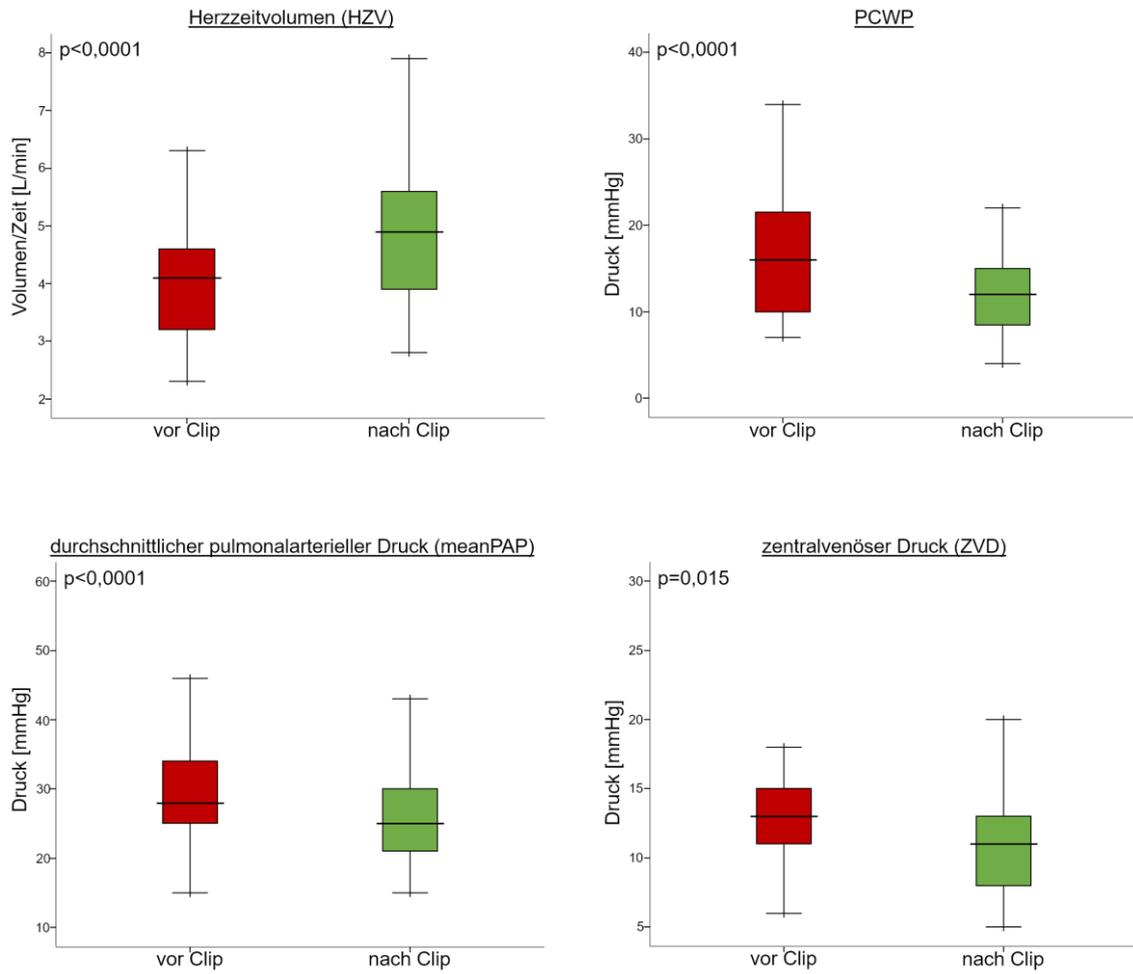


Abbildung 4: Grafische Auswertung hämodynamischer Parameter aller Patienten, vor und nach MitraClip Implantation

3.2 Ergebnisse Teil I: Aufteilung des Kollektivs hinsichtlich „reverse remodeling“ des linken Ventrikels

Um das Patientenkollektiv etwas differenzierter zu betrachten, wird in diesem Teil der Arbeit das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Diese unterscheiden sich in dem Merkmal, dass ein Teil der Patienten nach Intervention ein „reverse remodeling“ zeigt (n=32, 72,7 %). Zwölf Patienten des Kollektivs zeigen kein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels (n=12, 27,3 %) zum Nachuntersuchungszeitpunkt nach dem Einsatz des MitraClips.

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika von Patienten mit und ohne „reverse remodeling“ zum Ausgangszeitpunkt. Es ist zu erkennen, dass Patienten mit einem „reverse remodeling“ signifikant seltener unter einer Niereninsuffizienz leiden (43,8 % im Vergleich zu 83,3 %, p=0,019).

Des Weiteren nehmen signifikant mehr Patienten mit „reverse remodeling“ Digitalis ein (31,3 % im Vergleich zu 0 %, p=0,028).

Zudem zeigt Tabelle 3, dass Patienten, die ein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels zeigen, präinterventionell signifikant niedrigere Plasmaspiegel von Galectin-3 aufweisen im Vergleich zu Patienten ohne „reverse remodeling“ (8,0 ng/ml im Vergleich zu 9,8 ng/ml, p=0,009).

Tabelle 3: Baseline Charakteristika der Patienten, unterteilt nach „reverse remodeling“ des linken Ventrikels; ähnlich bereits an anderer Stelle veröffentlicht [1]

	<i>alle Patienten (n=44)</i>	<i>Patienten mit „reverse remodeling“ (n=32)</i>	<i>Patienten ohne „reverse remodeling“ (n=12)</i>	<i>p</i>
<i>Demografie</i>				
Alter [Jahre]	79 (73-82)	80 (73-82)	76 (73-83)	0,382
Frauen (%)	16/44 (36,4)	11/32 (34,4)	5/12 (41,7)	0,654
Diabetes mellitus (%)	17/44 (38,6)	13/32 (40,6)	4/12 (33,3)	0,658

arterielle Hypertension (%)	35/44 (79,5)	26/32 (81,3)	9/12 (75)	0,647
KHK (%)	33/44 (75)	22/32 (68,8)	11/12 (91,7)	0,118
Niereninsuffizienz (%)	24/44 (54,5)	14/32 (43,8)	10/12 (83,3)	0,019
Vorhofflimmern (%)	34/44 (77,3)	25/32 (78,1)	9/12 (75)	0,826
ICD (%)	9/44 (20,5)	6/32 (18,8)	3/12 (25)	0,647
Schrittmacher (%)	3/44 (6,8)	3/32 (9,4)	0/12 (0)	0,272
CRT (%)	6/44 (13,6)	3/32 (9,4)	3/12 (25)	0,179
LVEF [%]	40 (30-50)	42,5 (30-50)	32,5 (30-42,25)	0,161
logEuroSCORE	15,7 (10,4-30,5)	14,7 (10,4-33,6)	17,8 (11,2-21,3)	0,785
STS Score (mortality)	2,8 (2,1-4,8)	2,8 (2,1-5,1)	2,6 (2-4,1)	0,558
STS Score (morbidity/mortality)	24,9 (19,7-30,4)	23,8 (19,7-30,9)	25,3 (17,8-28,4)	0,948
degenerative MI (%)	20/44 (45,5)	16/32 (50)	4/12 (33,3)	0,323
funktionelle MI (%)	24/44 (54,5)	16/32 (50)	8/12 (66,7)	0,323
<i>Biomarker</i>				
Galectin-3 [ng/ml]	8,3 (6-9,7)	8 (5,5-9,1)	9,8 (8,6-11)	0,009
Galectin-3BP [ng/ml]	6377 (5285-9054)	6330 (5068-8317)	6820 (5741-10897)	0,25
GDF-15 [pg/ml]	2307 (1669-2872)	2308,7 (16200-2823)	2319 (1961,8-3400)	0,524
NT-proBNP [pg/ml]	2922 (1023-4869)	2770 (1122-4240)	3267 (944-7711)	0,657
<i>Medikation</i>				
Betablocker (%)	39/44 (88,6)	28/32 (87,5)	11/12 (91,7)	0,698
ACEIs/ARBs (%)	42/44 (95,5)	30/32 (93,8)	12/12 (100)	0,375

MRAs (%)	23/44 (52,3)	15/32 (46,9)	8/12 (66,7)	0,242
nicht Vitamin K-abhängige Antikoagulanzen (%)	4/44 (9,1)	2/32 (6,3)	2/12 (16,7)	0,284
Phenprocoumon (%)	30/44 (68,2)	22/32 (68,8)	8/12 (66,7)	0,895
ASS (%)	19/44 (43,2)	14/32 (43,8)	5/12 (41,7)	0,901
Clopidogrel (%)	33/44 (75)	25/32 (78,1)	8/12 (66,7)	0,434
Digitalis (%)	10/44 (22,7)	10/32 (31,3)	0/12 (0)	0,028
Diuretika (%)	41/44 (93,2)	29/32 (90,6)	12/12 (100)	0,272
Ivabradine (%)	1/44 (2,3)	1/32 (3,1)	0/12 (0)	0,536

Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben, soweit nicht anders gekennzeichnet. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

ACEI - Angiotensin-konvertierendes Enzym Inhibitoren; ARB – Angiotensinrezeptorantagonisten; ASS - Acetylsalicylsäure; CRT – kardiale Resynchronisationstherapie; ICD – intrakardialer Defibrillator; KHK – koronare Herzkrankheit; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI – Mitralinsuffizienz; MRA – Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

In Tabelle 4 werden nur Patienten mit „reverse remodeling“ betrachtet, und bei diesen Ausgangswerte (Baseline) dem Nachbeobachtungszeitpunkt (Follow-Up) gegenübergestellt.

Klinisch zeigt sich eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse ($p < 0,0001$) sowie eine Verbesserung der Gehstrecke, die im 6-Minuten-Gehtest absolviert werden kann (von 320 m auf 340 m, $p = 0,014$) (s. Abbildung 5).

Echokardiografisch sind nach Intervention sowohl der Grad der Mitralinsuffizienz ($p < 0,0001$) sowie der PAPsys (von 53 mmHg auf 44 mmHg, $p < 0,0001$) signifikant niedriger. Zudem lässt sich eine signifikante Verbesserung der LVEF erkennen (von 42,5 % auf 45,0 %, $p = 0,002$) (s. Abbildung 6).

Ergänzend dazu konnten die meisten hämodynamischen Parameter durch den Einsatz des MitraClips verbessert werden. Diese sind im Einzelnen: Eine

Verbesserung des HZV (von 4,2 L/min auf 5,0 L/min, $p < 0,0001$), eine Senkung des PCWP (von 13 mmHg auf 10 mmHg, $p < 0,0001$) und des meanPAP (von 28 mmHg auf 25 mmHg, $p < 0,0001$). Zusätzlich konnte der ZVD signifikant reduziert werden (von 13 mmHg auf 11 mmHg, $p = 0,024$) (s. Abbildung 7).

Bei den von uns gemessenen Biomarkern konnte keine signifikante Veränderung, in der Gruppe der Patienten mit „reverse remodeling“, durch Anbringen des MitraClips gezeigt werden.

Tabelle 4: Klinische, echokardiografische, hämodynamische Parameter und Biomarker von Patienten mit „reverse remodeling“ des linken Ventrikels zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up

	<i>Baseline</i> (n=32)	<i>Follow-Up</i> (n=32)	<i>p</i>
<i>klinische Parameter</i>			
NYHA Klasse	3 (3-3)	2 (1-2)	<0,0001
6-MWT [m]	320 (180-400)	340 (280-412,5)	0,014
<i>echokardiografische Parameter</i>			
Grad der MI	3 (3-3)	1 (1-1,5)	<0,0001
LVEF [%]	42,5 (30-50)	45 (35-55)	0,002
LVEDD [mm]	56 (55-61)	58 (53,25-62,75)	0,955
LVEDS [mm]	48 (40-53)	49 (38,5-54,5)	0,588
LA parasternal [mm]	50 (45-55)	49,5 (45,25-53,75)	0,1
LA apikal [cm ²]	30 (25-40)	29 (26-34,5)	0,067
PAPsys [mmHg]	53 (46-63)	44 (39,25-51,25)	<0,0001
Mitralanulus [mm]	42 (41-44)	40 (39-43)	0,01
GLS [%]	-12,5 (-16--10)	-15 (-20--14)	<0,0001
<i>hämodynamische Parameter</i>			
Herzzeitvolumen [L/min]	4,2 (3,25-4,85)	5 (4,1-5,7)	<0,0001
PCWP [mmHg]	13 (10-23)	10 (8-14)	<0,0001
meanPAP [mmHg]	28 (23-34)	25 (20-30)	<0,0001

ZVD [mmHg]	13 (9-17)	11 (6-13)	0,024
MAD [mmHg]	73 (63-77)	70 (63-86)	0,4
<i>Biomarker</i>			
Galectin-3 [ng/ml]	8 (5,5-9,1)	7,3 (4,9-9,1)	0,767
Galectin-3BP [ng/ml]	6330 (5068-8317)	6269 (4599-7718)	0,439
GDF-15 [pg/ml]	2309 (1620-2823)	2119 (1460-3578)	0,866
NT-proBNP [pg/ml]	2770 (1122-4240)	2112 (939-4020)	0,361

Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben, soweit nicht anders gekennzeichnet. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

6-MWT – 6-Minuten-Gehtest; GLS – „global longitudinal strain“; LA – linkes Atrium; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD – linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; MAD – mittlerer arterieller Druck; MI – Mitralinsuffizienz; NYHA – New York Heart Association; PAP - pulmonalarterieller Druck; PCWP - pulmonalkapillärer Wedge-Druck; RR – Blutdruck; ZVD – zentraler Venendruck

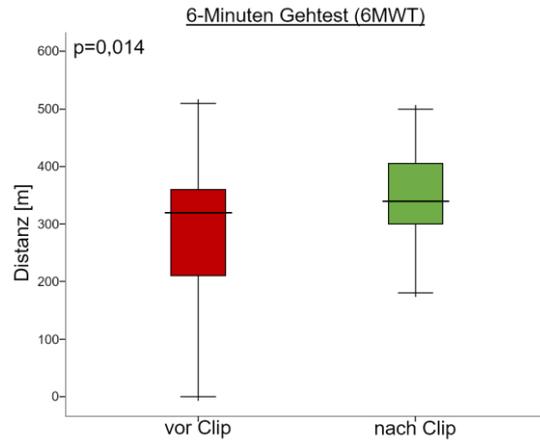
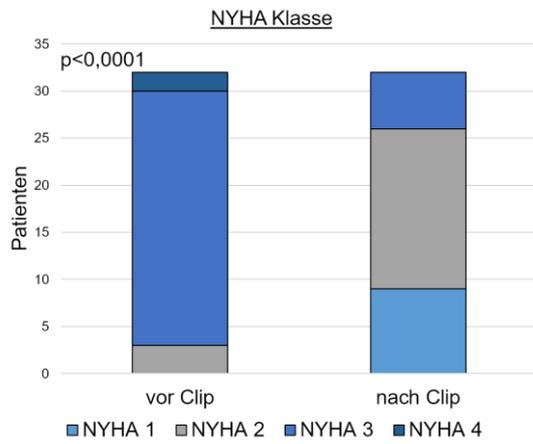


Abbildung 5: Grafische Auswertung klinischer Parameter bei Patienten mit „reverse remodeling“ des linken Ventrikels vor und nach MitraClip Implantation

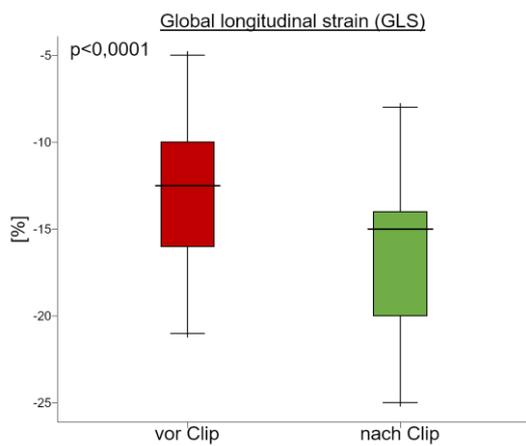
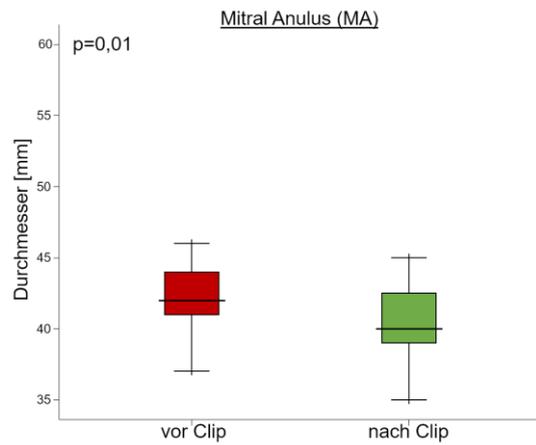
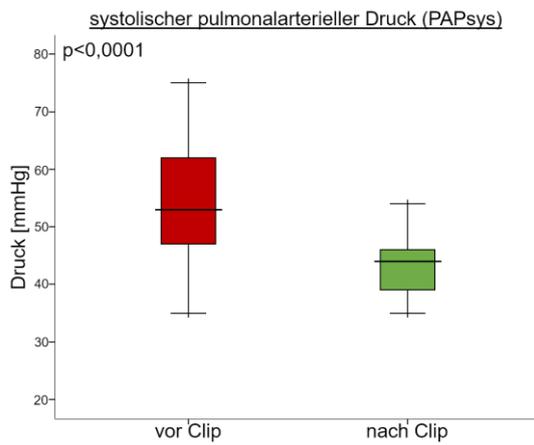
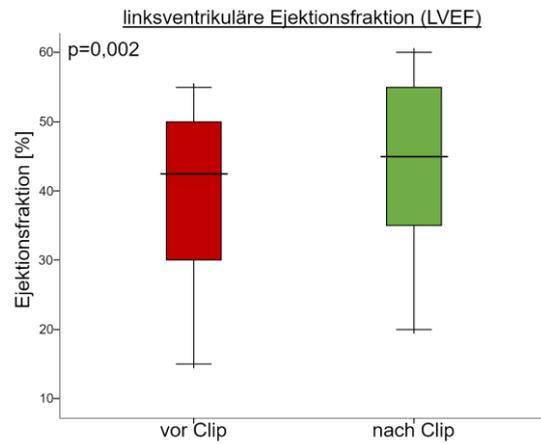
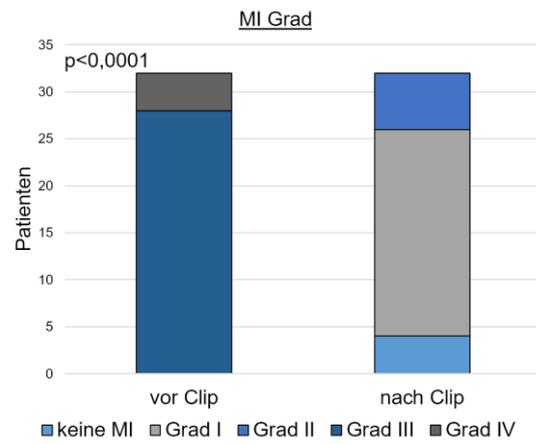


Abbildung 6: Grafische Auswertung echokardiografischer Parameter bei Patienten mit „reverse remodeling“ des linken Ventrikels vor und nach MitraClip Implantation

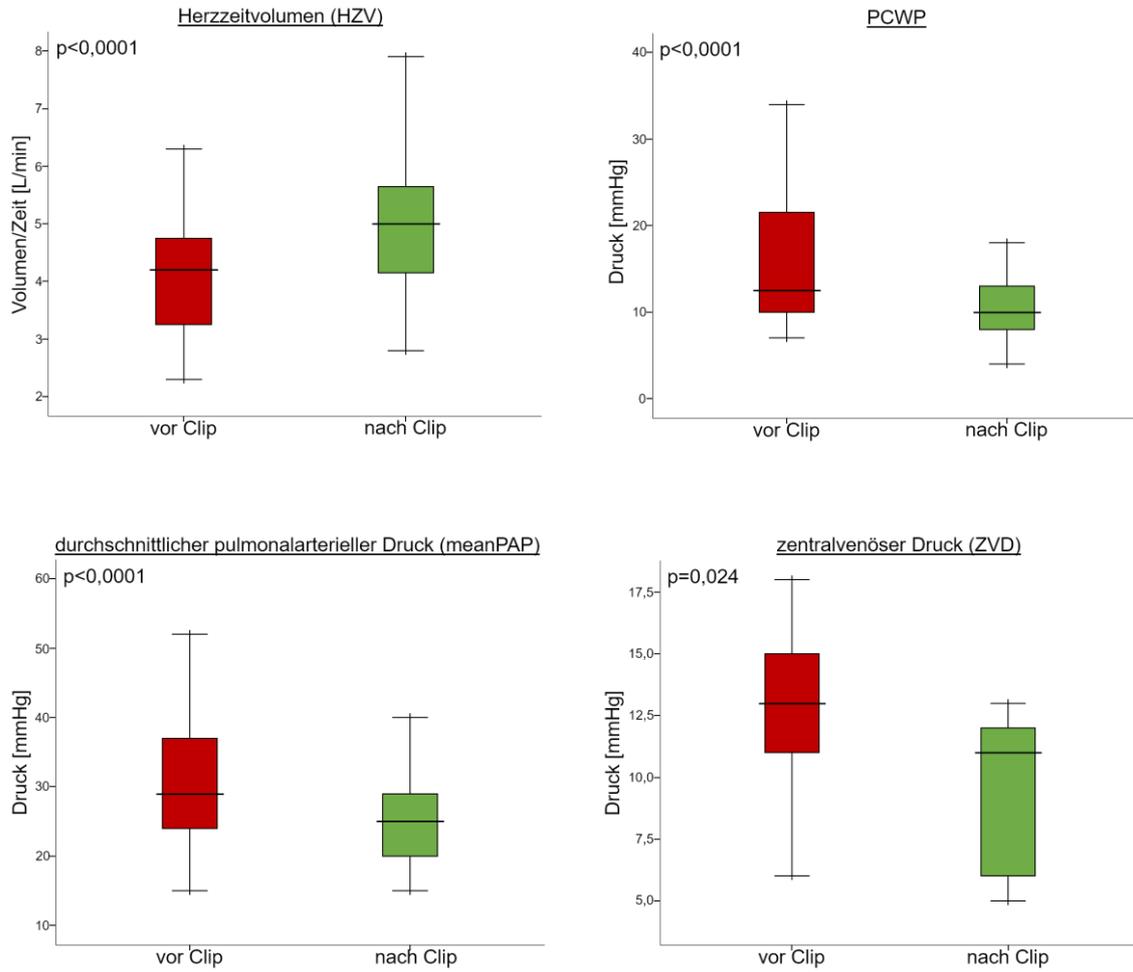


Abbildung 7: Grafische Auswertung hämodynamischer Parameter bei Patienten mit „reverse remodeling“ des linken Ventrikels vor und nach MitraClip Implantation

In Tabelle 5 werden die Patienten betrachtet, bei denen kein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels aufgetreten ist. Diese zeigten weniger signifikante positive funktionelle und strukturelle Veränderungen beim Follow-Up gegenüber den Patienten mit „reverse remodeling“. Hier lässt sich eine signifikante Veränderung nur beim Grad der Mitralinsuffizienz ($p=0,002$), dem PAPsys (von 55 mmHg auf 42 mmHg, $p=0,043$), dem Durchmesser des Mitralanulus (von 46 mm auf 43,5 mm, $p=0,028$) und dem HZV (von 3,8 L/min auf 4,5 L/min, $p=0,004$) (s. Abbildung 8 und Abbildung 9) erkennen.

Tabelle 5: Klinische, echokardiografische, hämodynamische Parameter und Biomarker von Patienten ohne „reverse remodeling“ des linken Ventrikels zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up

	<i>Baseline</i> (n= 12)	<i>Follow-Up</i> (n= 12)	<i>p</i>
<i>klinische Parameter</i>			
NYHA Klasse	3 (3-3)	2,5 (2-3)	0,053
6-MWT [m]	160 (75-240)	240 (65-310)	0,342
<i>echokardiografische Parameter</i>			
Grad der MI	3 (3-3,5)	1 (1-1,5)	0,002
LVEF [%]	32,5 (30-42,25)	30 (30-38,5)	0,285
LVEDD [mm]	57,5 (56,25-66)	57 (54,25-62)	0,263
LVEDS [mm]	47,5 (39-53,75)	47,5 (43,5-52,5)	0,779
LA parasternal [mm]	58 (50,5-60,5)	51 (48-54,5)	0,236
LA apikal [cm ²]	31 (24,5-54,5)	31 (24,75-37,25)	0,893
PAPsys [mmHg]	55 (41-59)	42 (39-57)	0,043
Mitralanulus [mm]	46 (42,25-52,75)	43,5 (39,5-46,5)	0,028
GLS [%]	-10,5 (12--9,25)	-10 (-12,5--9)	0,07
<i>hämodynamische Parameter</i>			
Herzzeitvolumen [L/min]	3,8 (3,2-4,3)	4,5 (3,7-5,2)	0,004
PCWP [mmHg]	18 (17-25)	17 (11-20)	0,104
meanPAP [mmHg]	28 (26-32)	29 (25-33)	0,538
ZVD [mmHg]	13 (9-25)	13 (9-19)	0,414

MAD [mmHg]	66 (54-76)	71 (66-72)	0,655
<i>Biomarker</i>			
Galectin-3 [ng/ml]	9,8 (8,6-11)	8,6 (6,2-10,6)	0,424
Galectin-3BP [ng/ml]	6820 (5741-10897)	6960 (5086-10606)	0,48
GDF-15 [pg/ml]	2319 (1962-3400)	2051 (790-2978)	0,515
NT-proBNP [pg/ml]	3267 (944-7711)	3186 (855-5176)	0,534

Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben, soweit nicht anders gekennzeichnet. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

6-MWT – 6-Minuten-Gehtest; GLS – „global longitudinal strain“; LA – linkes Atrium; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD – linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; MAD – mittlerer arterieller Druck; MI – Mitralinsuffizienz; NYHA – New York Heart Association; PAP - pulmonalarterieller Druck; PCWP - pulmonalkapillärer Wedge-Druck; RR – Blutdruck; ZVD – zentraler Venendruck

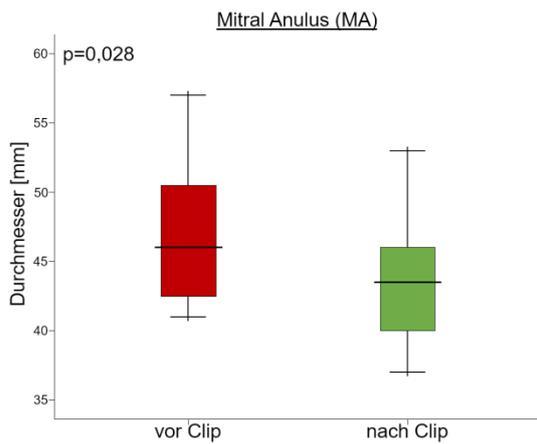
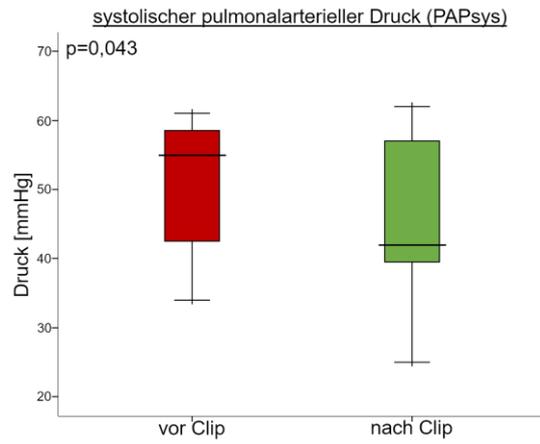
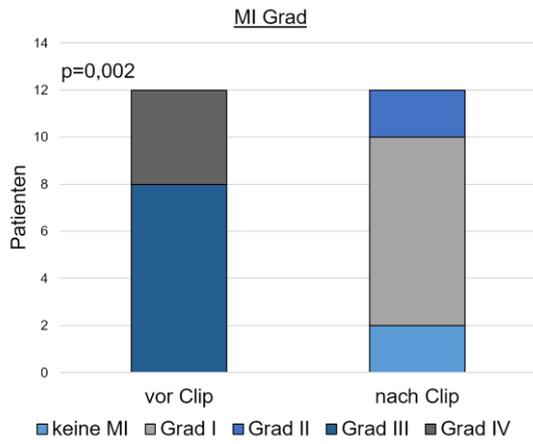


Abbildung 8: Grafische Analyse echokardiografischer Parameter bei Patienten ohne „reverse remodeling“ des linken Ventrikels vor und nach MitraClip Implantation

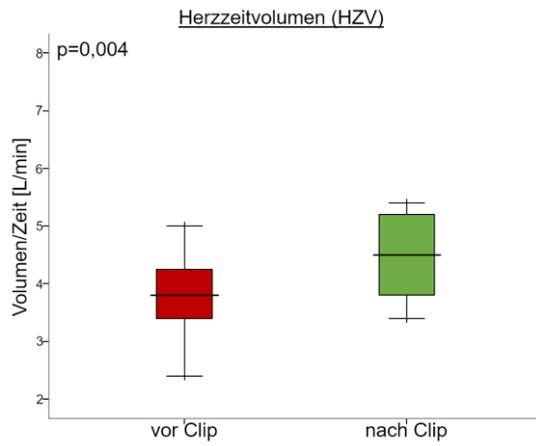


Abbildung 9: Grafische Analyse hämodynamischer Parameter bei Patienten ohne „reverse remodeling“ des linken Ventrikels vor und nach MitraClip Implantation

Tabelle 6 zeigt die klinischen Ereignisse in der Nachverfolgungsperiode differenziert nach Auftreten eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels. Als Ereignis betrachteten wir eine Rehospitalisierung auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz, das Auftreten eines Schlaganfalls oder Myokardinfarkts oder den Tod eines Patienten. Hierbei zeigt sich, dass Patienten mit „reverse remodeling“ des linken Ventrikels signifikant seltener einen Myokardinfarkt (3,1% gegenüber 25,0%, $p=0,025$) während der Nachverfolgungsperiode erlitten haben. Für den kombinierten Endpunkt aller Ereignisse konnte kein signifikanter Unterschied (53,1% gegenüber 66,7%, $p=0,419$) gezeigt werden (s. Abbildung 10).

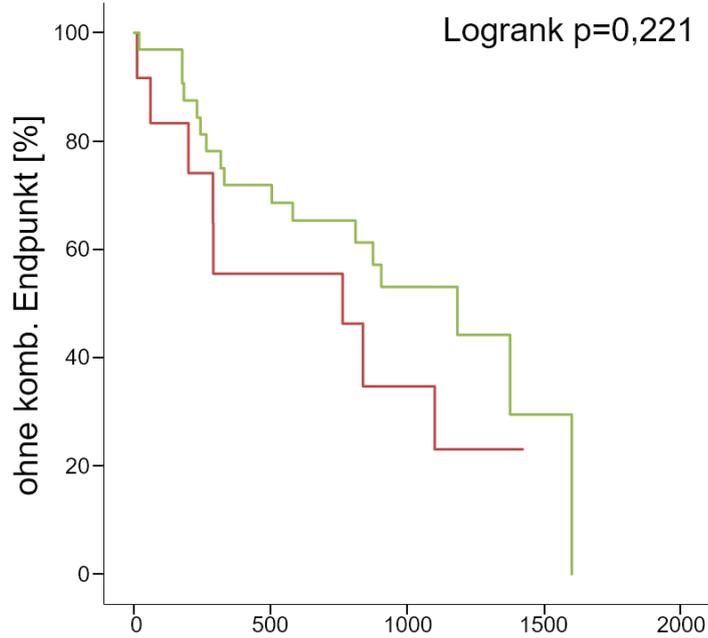
Tabelle 6: Patienten mit klinischem Ereignis im Follow-Up, aufgeteilt nach „reverse remodeling“ des linken Ventrikels

<i>Klinisches Ereignis</i>	<i>Alle Patienten (n=44)</i>	<i>Patienten mit „reverse remodeling“ (n=32)</i>	<i>Patienten ohne „reverse remodeling“ (n=12)</i>	<i>p</i>
Rehospitalisation auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz (%)	17/44 (38,6)	10/32 (31,3)	7/12 (58,3)	0,100
Schlaganfall (%)	4/44 (9,1)	4/32 (12,5)	0/12 (0)	0,199
Myokardinfarkt (%)	4/44 (9,1)	1/32 (3,1)	3/12 (25)	0,025
Tod (%)	15/44 (34,1)	13/32 (40,6)	2/12 (16,7)	0,135
komb. Endpunkt (%)	25/44 (56,8)	17/32 (53,1)	8/12 (66,7)	0,419

Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

komb. - kombiniert

Auftreten komb. Endpunkt nach Remodeling



Patientenzahl	Zeit [Tage]			
mit Remodeling	32	22	11	1
ohne Remodeling	12	6	3	0

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod) bei Patienten mit und ohne „reverse remodeling“ des linken Ventrikels

3.3 Ergebnisse Teil II: Aufteilung des Kollektivs hinsichtlich Konzentrationen von Galectin-3

In diesem Teil der Arbeit haben wir das Kollektiv erneut, analog zu Teil 3.2, in zwei Gruppen unterteilt. Diesmal hinsichtlich der Konzentration von Galectin-3 am Aufnahmetag. Als Trennwert wurde eine Galectin-3 Konzentration von 10 ng/ml gewählt.

Tabelle 7 zeigt, ähnlich Tabelle 3, alle Patienten, sowie die zwei nach dem Galectin-3 Wert unterteilten Gruppen. Es konnten 33 Patienten der Gruppe „Galectin-3 Konzentration <10 ng/ml am Aufnahmetag“ zugeordnet werden. Weitere neun Patienten wurden der Gruppe „Galectin-3 Konzentration \geq 10 ng/ml am Aufnahmetag“ zugewiesen. Für zwei Patienten konnte, mangels Proben, kein Galectin-3 Wert ermittelt werden. So liegt die Summe der Patienten bei 42 anstatt 44, wie in den restlichen Untersuchungen.

Patienten mit einem Galectin-3 Wert <10 ng/ml haben signifikant seltener eine Niereninsuffizienz (45,5% gegenüber 88,9 %, $p=0,020$), unterzogen sich seltener einer CRT (6,1 % gegenüber 44,4 %, $p=0,004$) und weisen häufiger ein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels im Follow-Up auf (81,8 % gegenüber 33,3 %, $p=0,004$).

Tabelle 7: Baseline Charakteristika aller Patienten unterteilt nach der Galectin-3 Konzentration

	alle Patienten (n=44)	Patienten mit Galectin-3 Konz. < 10 ng/ml (n=33)	Patienten mit Galectin-3 Konz. \geq 10 ng/ml (n=9)	p
<i>Demografie</i>				
Alter [Jahre]	79 (73-83)	79 (74-84)	76 (71-80)	0,171
Frauen (%)	14/42 (33,3)	13/33 (39,4)	1/9 (11,1)	0,111
Diabetes mellitus (%)	16/42 (38,1)	12/33 (36,4)	4/9 (44,4)	0,658

arterielle Hypertension (%)	33/42 (78,6)	24/33 (72,7)	9/9 (100)	0,077
KHK (%)	31/42 (73,8)	24/33 (72,7)	7/9 (77,8)	0,760
Niereninsuffizienz (%)	23/42 (54,8)	15/33 (45,5)	8/9 (88,9)	0,020
Vorhofflimmern (%)	32/42 (76,2)	25/33 (75,8)	7/9 (77,8)	0,9
ICD (%)	9/42 (21,4)	5/33 (15,2)	4/9 (44,4)	0,058
Schrittmacher (%)	2/42 (4,8)	2/33 (6,1)	0/9 (0)	0,449
CRT (%)	6/42 (14,3)	2/33 (6,1)	4/9 (44,4)	0,004
LVEF [%]	37,5 (30-50)	35 (30-50)	40 (27,5-47,5)	0,587
logEuroSCORE	16,6 (10,3-32,5)	15,5 (10,4-33,1)	19,37 (4,45-36,22)	1
STS Score (mortality)	2,8 (2-4,9)	2,8 (2,1-5)	2,78 (1,34-4,48)	0,651
STS Score (morbidity/mortality)	25,3 (19-30,6)	24,7 (19,7-30,7)	26,80 (12,67-32,48)	0,880
degenerative MI (%)	19/42 (45,2)	16/33 (48,5)	3/9 (33,3)	0,418
funktionelle MI (%)	23/42 (54,8)	17/33 (51,5)	6/9 (66,7)	0,418
„reverse remodeling“ (%)*	30/42 (71,4)	27/33 (81,8)	3/9 (33,3)	0,004
<i>Biomarker</i>				
Galectin-3BP [ng/ml]	6354 (5262-8590)	6354 (5152-9153)	6071 (5614-7172)	0,908
GDF-15 [pg/ml]	2309 (1669-2872)	2395,66 (1596-2882)	2165 (1809-3138)	0,889
NT-proBNP [pg/ml]	2922 (990-4970)	2922 (1216-4825)	2153 (665-6988)	0,668
<i>Medikation</i>				
Betablocker (%)	37/42 (88,1)	29/33 (87,9)	8/9 (88,9)	0,934
ACEIs/ARBs (%)	40/42 (95,2)	31/33 (93,9)	9/9 (100)	0,449
MRAs (%)	22/42 (52,4)	18/33 (54,5)	4/9 (44,4)	0,591

nicht Vitamin K-abhängige Antikoagulanzen (%)	4/42 (9,5)	2/33 (6)	2/9 (22,2)	0,143
Phenprocoumon (%)	28/42 (66,7)	22/33 (66,7)	6/9 (66,7)	1
ASS (%)	19/42 (45,2)	15/33 (45,5)	4/9 (44,4)	0,957
Clopidogrel (%)	32/42 (76,2)	25/33 (75,8)	7/9 (77,8)	0,9
Digitalis (%)	9/42 (21,4)	9/33 (27,3)	0/9 (0)	0,077
Diuretika (%)	39/42 (92,9)	30/33 (90,9)	9/9 (100)	0,348
Ivabradine (%)	1/42 (2,4)	1/33 (3)	0/9 (0)	0,597

Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben, soweit nicht anders gekennzeichnet. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

*"reverse remodeling" = > 10%ige Zunahme im „global longitudinal strain“ im „follow-up“ nach drei Monaten

ACEI - Angiotensin-konvertierendes Enzym Inhibitoren; ARB – Angiotensinrezeptorantagonisten; ASS - Acetylsalicylsäure; CRT – kardiale Resynchronisationstherapie; ICD – intrakardialer Defibrillator; KHK – koronare Herzkrankheit; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI – Mitralinsuffizienz; MRA – Mineralkortikoidrezeptorantagonisten

Tabelle 8 zeigt, wie sich die Parameter zwischen Baseline und Follow-Up bei Patienten mit einer Ausgangskonzentration von Galectin-3 < 10 ng/ml entwickeln.

Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration < 10 ng/ml profitierten klinisch nach dem Eingriff signifikant von einer Verbesserung der NYHA-Klasse ($p < 0,0001$) und einer Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest (240 m gegenüber 300 m, $p = 0,031$) (s. Abbildung 11).

Echokardiografisch zeigten sie eine signifikant geringere Mitralinsuffizienz ($p < 0,0001$), eine verbesserte LVEF (35,0 % gegenüber 40,0 %, $p < 0,0001$) und ein erniedrigter PAPsys (55 mmHg gegenüber 44 mmHg, $p < 0,0001$) (s. Abbildung 12).

Hämodynamisch konnten ebenfalls signifikante Verbesserungen erzielt werden. Das HZV (4,1 L/min gegenüber 5,0 L/min, $p < 0,0001$), der PCWP (14 mmHg gegenüber 10 mmHg, $p < 0,0001$), der meanPAP (28 mmHg gegenüber

25 mmHg, $p=0,002$) und der ZVD (15 mmHg gegenüber 14 mmHg, $p=0,014$) konnten jeweils durch den Eingriff signifikant verbessert werden (s. Abbildung 13).

Tabelle 8: Klinische, echokardiografische, hämodynamische Parameter und Biomarker von Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration < 10 ng/ml zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up

	<i>Baseline</i> (n=33)	<i>Follow-Up</i> (n=33)	<i>p</i>
<i>klinische Parameter</i>			
NYHA Klasse	3 (3-3)	2 (1,5-3)	< 0,0001
6-MWT [m]	240 (110-360)	300 (180-400)	0,031
<i>echokardiografische Parameter</i>			
Grad der MI	3 (3-3)	1 (1-1,5)	< 0,0001
LVEF [%]	35 (30-50)	40 (30-54)	< 0,0001
LVEDD [mm]	57 (55-62)	58 (55-63)	0,76
LVEDS [mm]	47,5 (40,75-52,25)	49 (39,75-56,25)	0,753
LA parasternal [mm]	51,5 (45,25-60)	50 (46-56,25)	0,134
LA apikal [cm ²]	32,5 (25,25-40,75)	30,5 (28-37)	0,135
PAPsys [mmHg]	55 (49-64)	44 (40-54)	< 0,0001
Mitralanulus [mm]	43 (41-46)	40 (39-43)	0,005
GLS [%]	-12 (-15,5--10)	-15 (-20--12,5)	< 0,0001
<i>hämodynamische Parameter</i>			
Herzzeitvolumen [L/min]	4,1 (3,15-4,6)	5 (3,85-5,45)	< 0,0001
PCWP [mmHg]	14 (10-21)	10 (8-14)	< 0,0001
meanPAP [mmHg]	28 (23-40)	25 (22-30)	0,002
ZVD [mmHg]	15 (12-18)	12 (8-13)	0,014
MAD [mmHg]	72 (62-77)	71 (64-81)	0,767
<i>Biomarker</i>			

Galectin-3 [ng/ml]	8 (5,4-8,7)	7,7 (5-9,2)	0,299
Galectin-3BP [ng/ml]	6354 (5152-9153)	6269 (4968-7744)	0,337
GDF-15 [pg/ml]	2396 (1596-2882)	2119 (1377-2975)	0,539
Nt-proBNP [pg/ml]	2922 (1216-4825)	2131 (1054-3991)	0,327

Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben, soweit nicht anders gekennzeichnet. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

6-MWT – 6-Minuten-Gehtest; GLS – „global longitudinal strain“; LA – linkes Atrium; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD – linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; MAD – mittlerer arterieller Druck; MI – Mitralinsuffizienz; NYHA – New York Heart Association; PAP - pulmonalarterieller Druck; PCWP - pulmonalkapillärer Wedge-Druck; RR – Blutdruck; ZVD – zentraler Venendruck

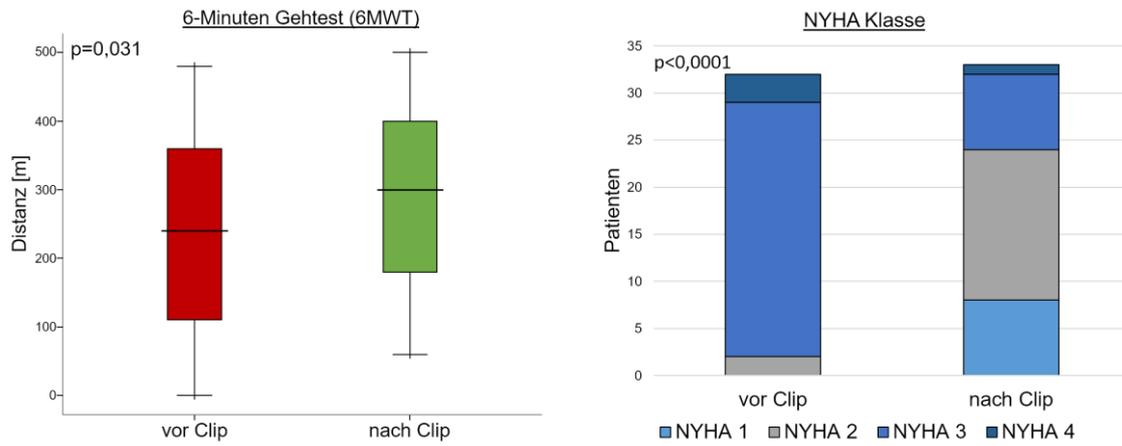


Abbildung 11: Grafische Analyse klinischer Parameter bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration <math>< 10 \text{ ng/ml}</math> vor und nach MitraClip Implantation

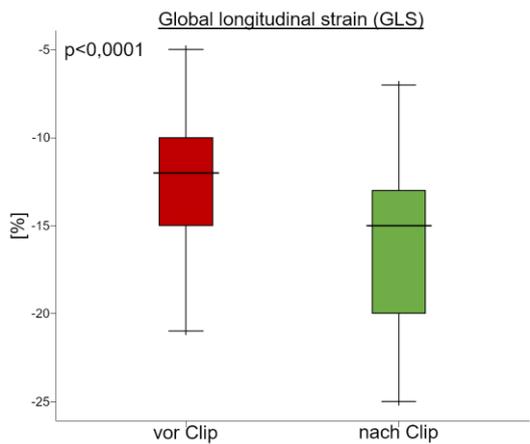
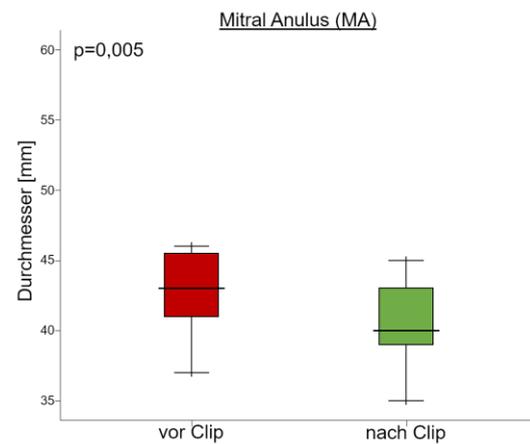
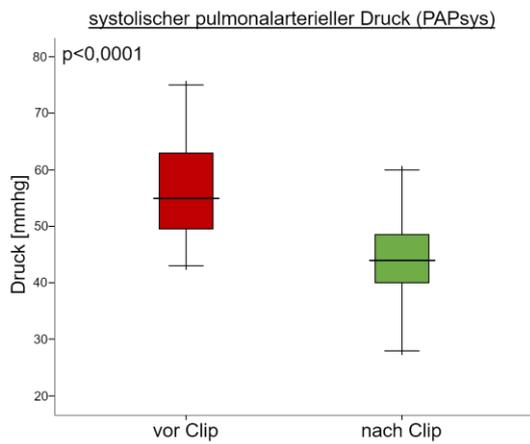
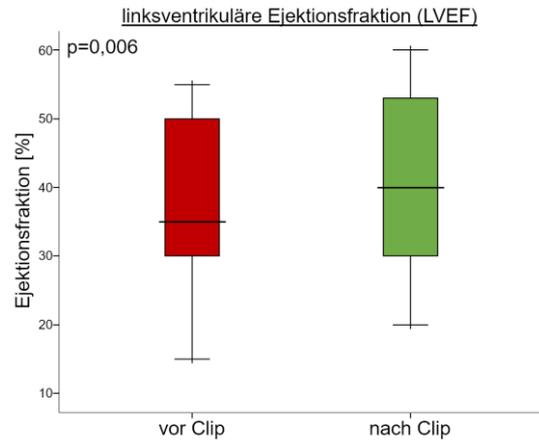
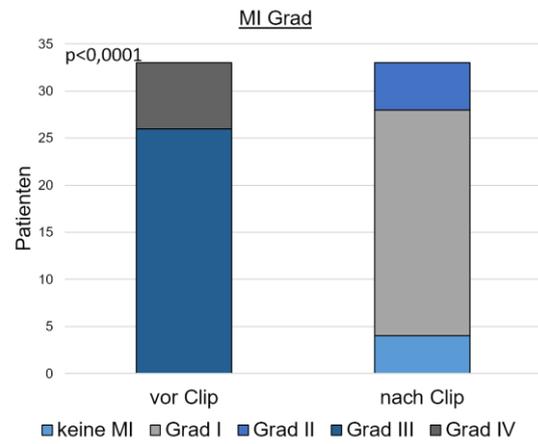


Abbildung 12: Grafische Analyse echokardiografischer Parameter bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration < 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation

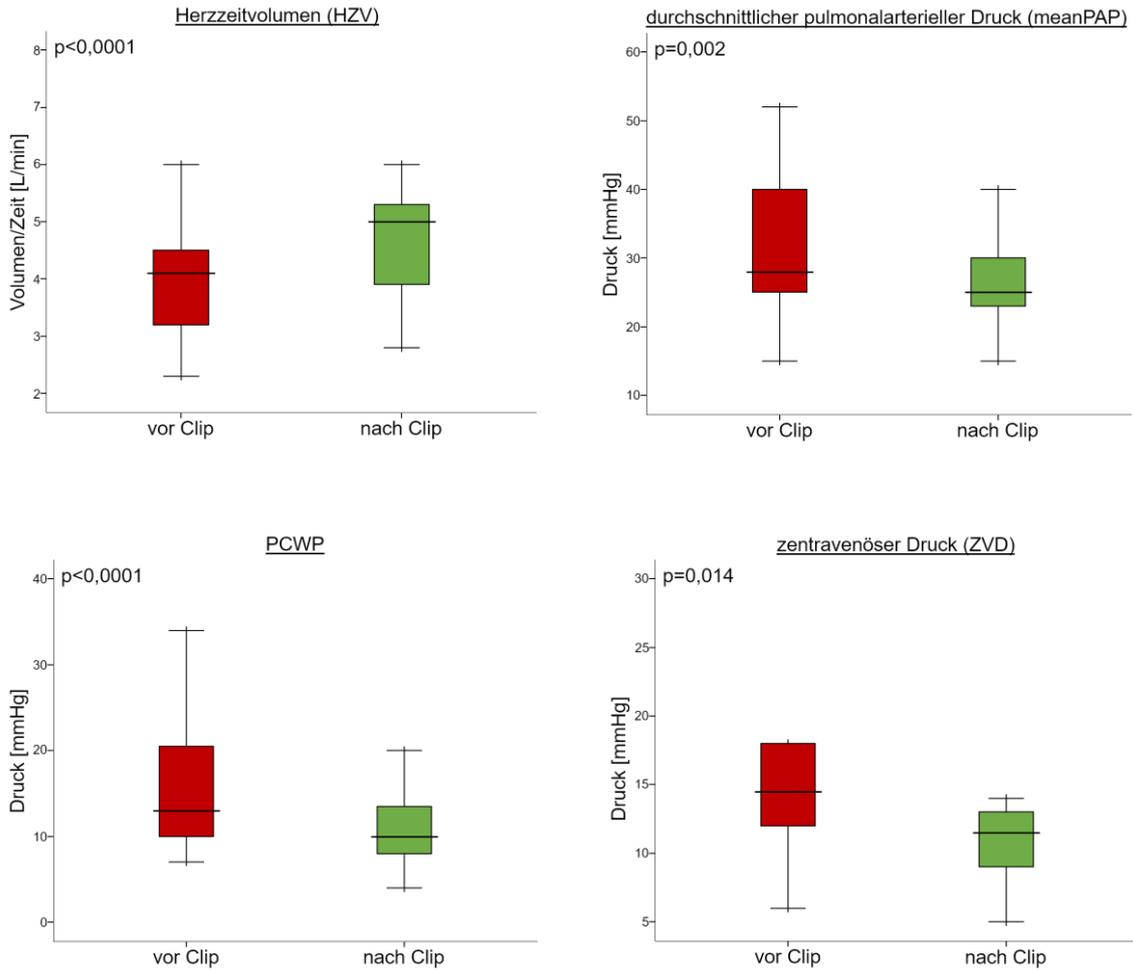


Abbildung 13: Grafische Analyse hämodynamischer Parameter bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration < 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation

In Tabelle 9 werden die Patienten dargestellt, die bei Aufnahme in die Klinik einen Galectin-3 Wert von ≥ 10 ng/ml aufwiesen. Als Zeitpunkte wurden, wie bei den anderen Vergleichen auch, Baseline und Follow-Up gewählt.

Eine signifikante Verbesserung zeigte sich klinisch bei der NYHA Klasse ($p=0,023$) (s. Abbildung 14).

Echokardiografisch gemessene Parameter konnten ebenfalls verbessert werden. Diese sind die Mitralsuffizienz ($p=0,007$) sowie der PAPsys (44 mmHg gegenüber 40 mmHg, $p=0,028$) (s. Abbildung 15).

Des Weiteren konnte das HZV (3,9 L/min gegenüber 4,4 L/min, $p=0,018$) signifikant gesteigert und der PCWP (18 mmHg gegenüber 16 mmHg, $p=0,042$) signifikant gesenkt werden (s. Abbildung 16).

Interessanterweise zeigte sich bei dieser Patientengruppe auch eine signifikante Reduktion der Galectin-3 Konzentration beim Follow-Up (10,9 ng/ml gegenüber 6,8 ng/ml, $p=0,008$) (s. Abbildung 17).

Tabelle 9: Klinische, echokardiografische, hämodynamische Parameter und Biomarker von Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration ≥ 10 ng/ml zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up

	<i>Baseline</i> (n=9)	<i>Follow-Up</i> (n=9)	<i>p</i>
<i>klinische Parameter</i>			
NYHA Klasse	3 (3-3)	2 (1,5-2,5)	0,023
6-MWT [m]	240 (200-412,5)	360 (240-442,5)	0,141
<i>echokardiografische Parameter</i>			
Grad der MI	3 (3-3)	1 (1-2)	0,007
LVEF [%]	40 (27,5-47,5)	35 (30-47,5)	0,655
LVEDD [mm]	57,5 (56-65,75)	58 (53-62)	0,208
LVEDS [mm]	51,5 (39-54,75)	48 (44-51)	1
LA parasternal [mm]	52 (45-57,5)	51 (36,5-54)	0,176
LA apikal [cm ²]	29 (21,25-34,25)	27 (21,25-34)	0,528

PAPsys [mmHg]	44 (36-58)	40 (31-60)	0,028
Mitralanulus [mm]	43 (41,25-52,75)	43 (39-46,5)	0,075
GLS [%]	-12 (-13--9)	-11 (-14--8,5)	0,268
<i>hämodynamische Parameter</i>			
Herzzeitvolumen [L/min]	3,9 (3,23-4,88)	4,4 (3,6-5,4)	0,018
PCWP [mmHg]	18 (12-25)	16 (11-18)	0,042
meanPAP [mmHg]	27 (25-30)	25 (19-30)	0,172
<i>Biomarker</i>			
Galectin-3 [ng/ml]	10,9 (10,2-11,6)	6,8 (6,1-9,3)	0,008
Galectin-3BP [ng/ml]	6071 (5614-7172)	6311,02 (4290-8908)	0,889
GDF-15 [pg/ml]	2165 (1809-3138)	2067 (917-3590)	1
NT-proBNP [pg/ml]	2153 (665-6988)	2994 (349-6830)	0,575

Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben, soweit nicht anders gekennzeichnet. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

6-MWT – 6-Minuten-Gehtest; GLS – „global longitudinal strain“; LA – linkes Atrium; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD – linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; MAD – mittlerer arterieller Druck; MI – Mitralinsuffizienz; NYHA – New York Heart Association; PAP - pulmonalarterieller Druck; PCWP - pulmonalkapillärer Wedge-Druck; RR – Blutdruck; ZVD – zentraler Venendruck

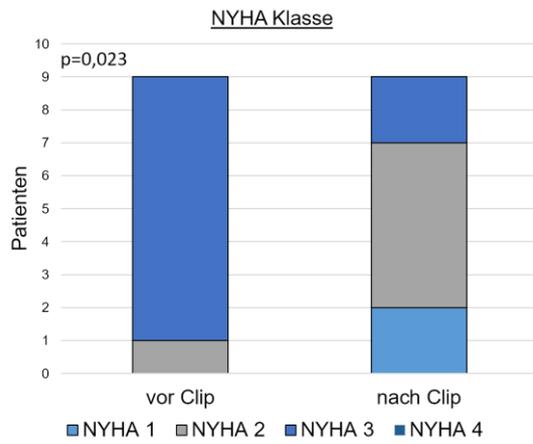


Abbildung 14: Grafische Analyse der NYHA-Klasse bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration ≥ 10 ng/ml, vor und nach MitraClip Implantation

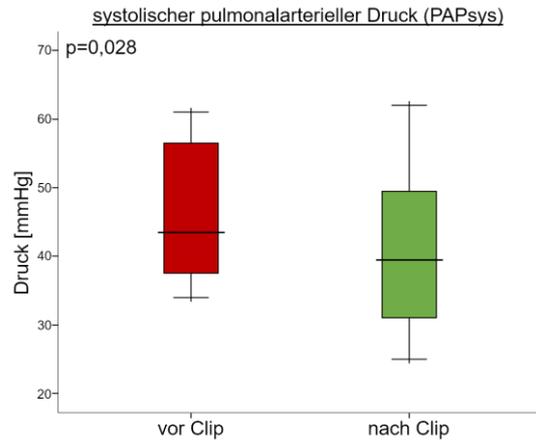
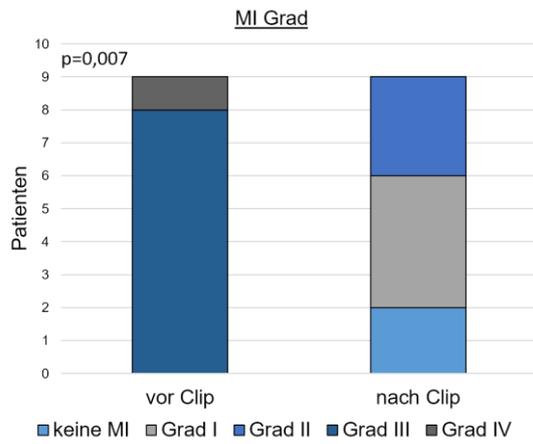


Abbildung 15: Grafische Analyse echokardiografischer Parameter bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration ≥ 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation

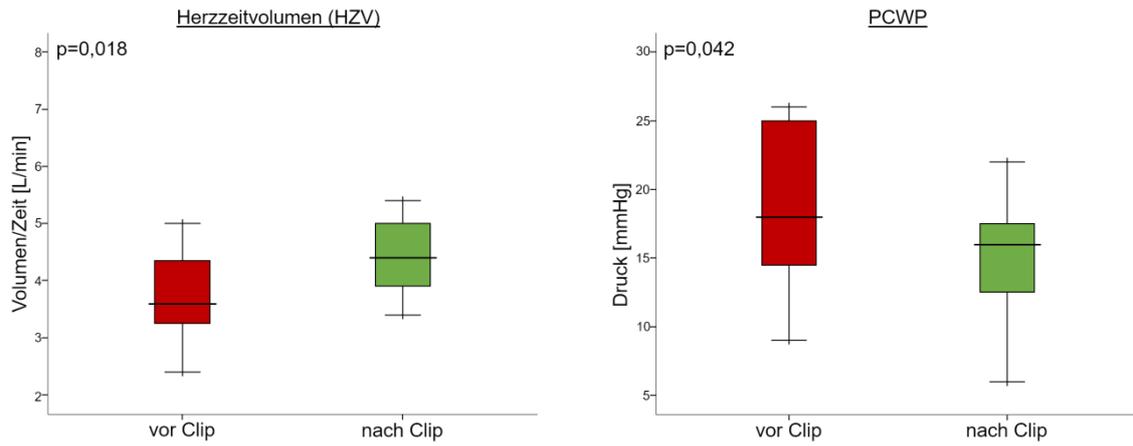


Abbildung 16: Grafische Analyse hämodynamischer Parameter bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration ≥ 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation

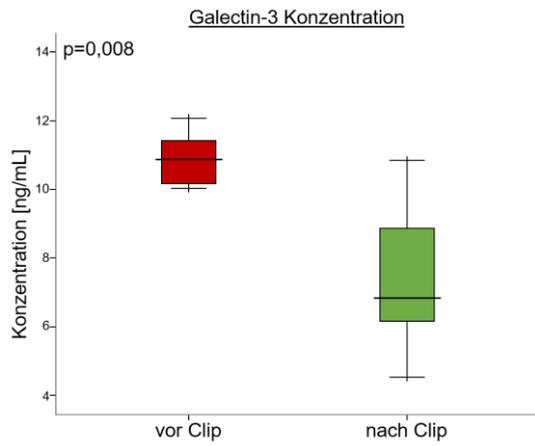


Abbildung 17: Grafische Analyse von Galectin-3 bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration ≥ 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation

Tabelle 10 zeigt das Auftreten von klinischen Ereignissen bei Patienten, unterteilt nach der Konzentration von Galectin-3 bei Aufnahme.

Es stellt sich dar, dass Patienten, die am Aufnahmetag eine Galectin-3 Konzentration von ≥ 10 ng/ml aufweisen, in der Nachverfolgungsperiode signifikant häufiger von einer Rehospitalisation auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz (77,8 % gegenüber 27,3 %, $p=0,006$) betroffen waren. Sie erlitten auch häufiger einen Myokardinfarkt (22,2 % gegenüber 3,0 %, $p=0,048$). Außerdem erreichten sie häufiger den kombinierten Endpunkt als Patienten mit einer niedrigeren Konzentration von Galectin-3 (100,0 % Patienten gegenüber 45,0 % der Patienten, $p=0,003$) (s. Abbildung 18).

Tabelle 10: Patienten mit klinischem Ereignis im Follow-Up, unterteilt nach Galectin-3 Konzentration

<i>Klinisches Ereignis</i>	<i>Alle Patienten (n=44)</i>	<i>Patienten mit Galectin-3 Konz. < 10 ng/ml (n=33)</i>	<i>Patienten mit Galectin-3 Konz. ≥ 10 ng/ml (n=9)</i>	<i>p</i>
Rehospitalisation auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz (%)	17/44 (38,6)	9/33 (27,3)	7/9 (77,8)	0,006
Schlaganfall (%)	4/44 (9,1)	3/33 (9,1)	1/9 (11,1)	0,855
Myokardinfarkt (%)	4/44 (9,1)	1/33 (3)	2/9 (22,2)	0,048
Tod (%)	15/44 (34,1)	11/33 (33,3)	4/9 (44,4)	0,537
komb. Endpunkt (%)	25/44 (56,8)	15/33 (45,5)	9/9 (100)	0,003

Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

komb. - kombinierter

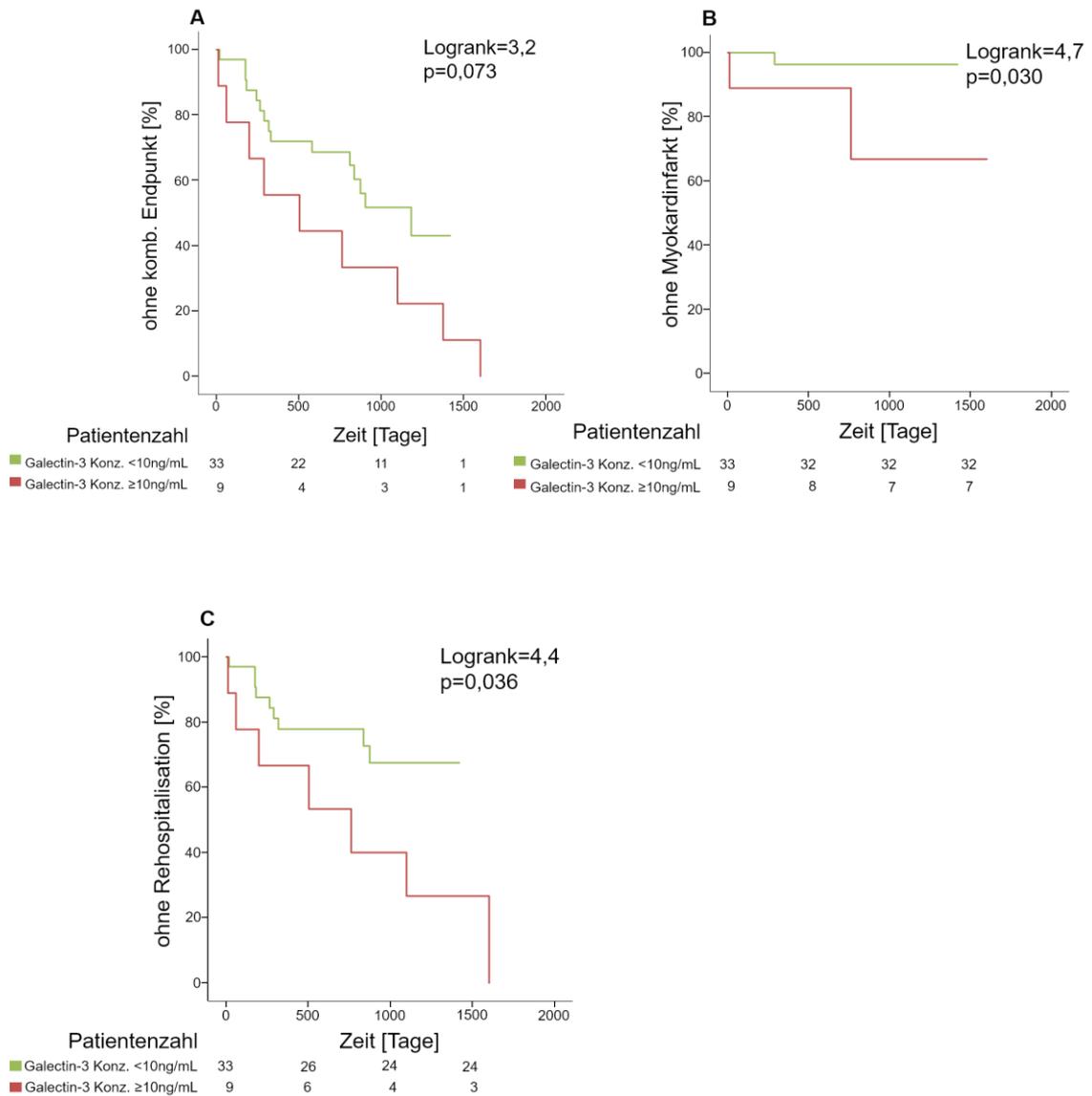


Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenskurven unterteilt nach prä-interventioneller Galectin-3 Konzentration [ng/ml] für das Ausbleiben (A) des kombinierten Endpunkts, (B) eines Myokardinfarktes und (C) einer Rehospitalisation auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz; ähnlich bereits an anderer Stelle veröffentlicht [1]

3.4 Korrelationen diverser Parameter

Tabelle 11 zeigt die Korrelationen zwischen dem Galectin-3 Wert vor der Intervention und verschiedenen klinischen Variablen.

Je höher die Galectin-3 Konzentration präinterventionell ist, desto geringer ist der Rückgang des LVEDD beim Follow-Up (Korrelationskoeffizient $r=-0,372$, $p=0,039$). Ein höherer Galectin-3 Wert bei Aufnahme korreliert auch mit einer geringeren Differenz des GLS beim Follow-Up (Korrelationskoeffizient $r=-0,372$, $p=0,015$) (s. Abbildung 19). Somit weisen Patienten mit erhöhtem Galectin-3 Wert vor MitraClip Implantation bei der Nachuntersuchung geringere Verbesserungen des GLS auf.

Tabelle 11: Univariate Korrelation zwischen dem Galectin-3 Wert vor Intervention und verschiedenen klinischen, echokardiografischen und hämodynamischen Parametern sowie Biomarkern und klinischen Scores

<i>Parameter</i>	<i>r (Spearman)</i>	<i>p</i>
<i>klinische Parameter</i>		
NYHA Klasse	-0,165	0,298
6-MWT	0,102	0,553
<i>echokardiografische Parameter</i>		
Grad der MI	0,200	0,203
LVEF	0,014	0,931
LVEF Differenz	-0,200	0,204
LVEDD	0,056	0,764
LVEDD Differenz	-0,372	0,039
LVESD	0,092	0,628
LVESD Differenz	0,071	0,709
LA parasternal	-0,186	0,309
LA apikal	-0,163	0,371
PAPsys	-0,045	0,779
Mitralanulus	0,133	0,508
GLS	0,136	0,390

GLS Differenz	-0,372	0,015
<i>hämodynamische Parameter</i>		
Herzzeitvolumen	0,143	0,391
PCWP	0,041	0,828
meanPAP	-0,085	0,606
ZVD	-0,354	0,236
MAD	-0,137	0,688
<i>Biomarker</i>		
Galectin-3BP	0,175	0,275
GDF-15	-0,012	0,944
<i>klinische Scores</i>		
STS (mortality)	0,027	0,866
STS (morbidity/mortality)	0,122	0,480
logEuroSCORE	0,001	0,996

Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

6-MWT – 6-Minuten-Gehtest; GLS – „global longitudinal strain“; LA – linkes Atrium; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD – linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; MAD – mittlerer arterieller Druck; mean – durchschnittlich; MI – Mitralinsuffizienz; NYHA – New York Heart Association; PAP - pulmonalarterieller Druck; PCWP - pulmonalkapillärer Wedge-Druck; RR – Blutdruck; sys – systolisch; ZVD – zentraler Venendruck

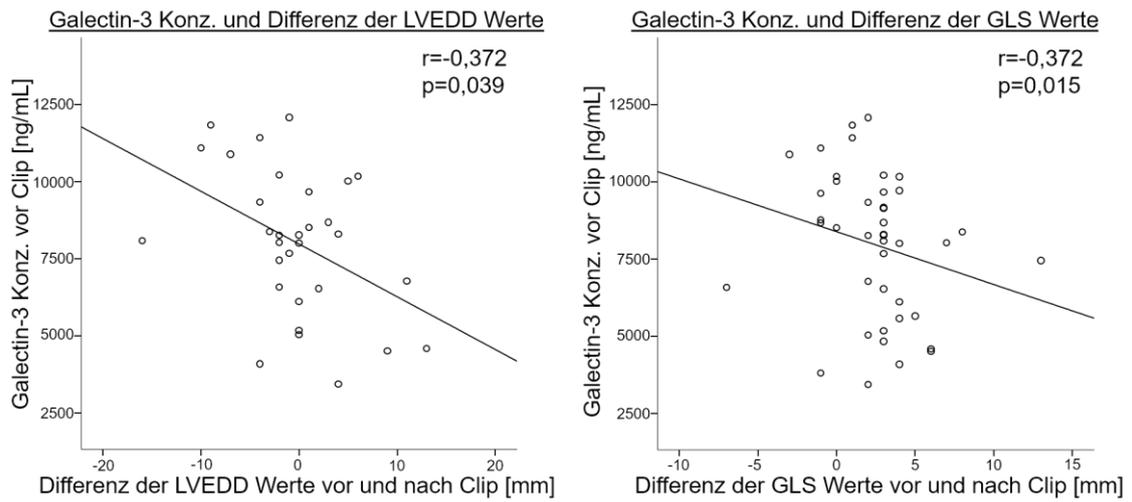


Abbildung 19: Grafische Analyse der Korrelation zwischen der Galectin-3 Konzentration bei Aufnahme und der Differenz des linksventrikulären enddiastolischen Diameters sowie des „global longitudinal strain“

Die Korrelation von GDF-15 mit verschiedenen Parametern wurde ebenfalls untersucht, jedoch hier nicht tabellarisch dargestellt. Signifikant korrelierte die präinterventionelle Konzentration von GDF-15 mit dem NT-proBNP Wert vor MitraClip Implantation (Korrelationskoeffizient $r=0,529$, $p=0,001$), jedoch nicht mit der LVEF (Korrelationskoeffizient $r=0,056$, $p=0,726$).

In Tabelle 12 wird der Versuch dargestellt, mittels uni- und multivariater binärer logistischer Regressionsanalyse mögliche prädiktive Faktoren für das Auftreten eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels zu identifizieren. Es konnten hierbei zwei abhängige und ein unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden.

Als abhängige prognostische Faktoren konnten die Abwesenheit einer Niereninsuffizienz (Hazard Ratio (HR) 6,4 (95 % Konfidenzintervall (KI) 1,2-34,2), $p=0,029$) sowie ein Galectin-3 Wert < 10 ng/ml bei Aufnahme (HR 9,0 (95 % KI 1,7-46,6), $p=0,009$) identifiziert werden. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass ein präinterventioneller Galectin-3 Wert < 10 ng/ml einen unabhängigen Prädiktor für ein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels darstellt (HR 10,5 (95 % KI 1,3-84,1), $p=0,027$) (s. ebenfalls auch Abbildung 20).

Tabelle 12: Uni- und multivariate binäre logistische Regressionsanalyse zur Identifizierung von prognostischen Faktoren für ein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels nach MitraClip Implantation; ähnlich bereits an anderer Stelle veröffentlicht [1]

	univariate Analyse			multivariate Analyse		
	Hazard Ratio	95 % KI	p	Hazard Ratio	95 % KI	p
normale Nierenfunktion*	6,4	1,2-34,2	0,029	3,2	0,5-20,3	0,228
Galectin-3 Konzentration < 10 ng/ml	9,0	1,7-46,6	0,009	10,5	1,3-84,1	0,027
Alter	1,0	0,9-1,1	0,478	1,0	0,9-1,1	0,850

Geschlecht	1,4	0,4-5,3	0,655	3,6	0,5-24,7	0,187
NT-proBNP	1,0	1,0-1,0	0,419			
LVEF	1,0	0,9-1,0	0,163			
Galectin-3BP	1,0	1,0-1,0	0,217			
GDF-15	1,0	1,0-1,0	0,733			
logEuroSCORE	1,0	1,0-1,0	0,953			
STS Score [†]	0,9	0,7-1,2	0,519			

Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

*GFR \geq 60 ml/min/1.73m²; [†]STS Score (mortality)

KI – Konfidenzintervall; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Galectin-3 Konz. als Prädiktor für das reverse remodeling

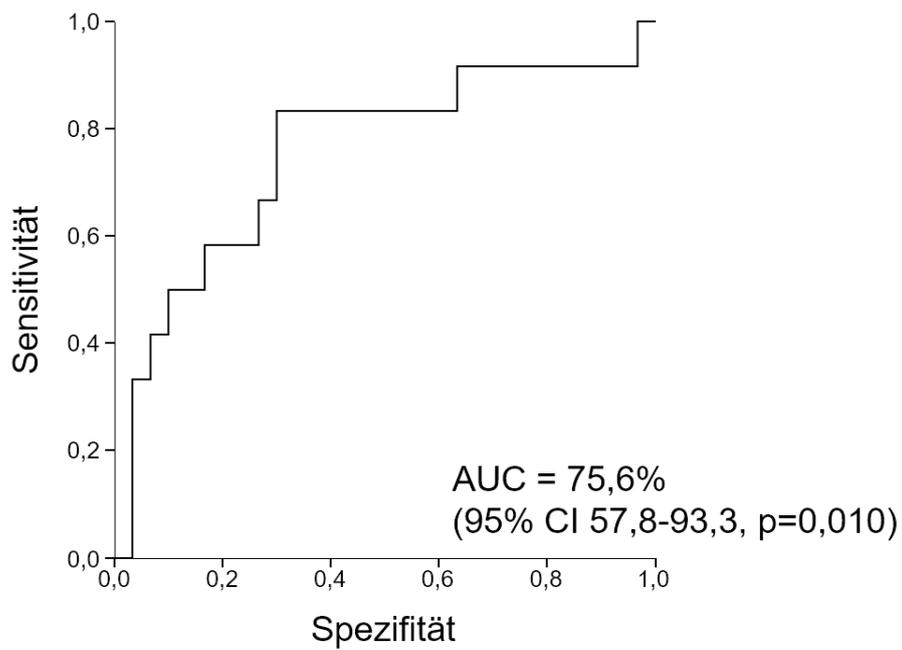


Abbildung 20: ROC-Kurve (Receiver-operator characteristic curve) der präinterventionellen Galectin-3-Konzentration zur Vorhersage eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels

In Tabelle 13 werden verschiedene Parameter in Hinblick auf ihre prognostische Wertigkeit hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus Rehospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod, hin untersucht. Es konnten drei abhängige Risikofaktoren in der univariaten Analyse identifiziert werden. Diese sind ein manifester Diabetes mellitus (HR 3,9 (95 % KI 1,6-9,3), $p=0,002$), ein erhöhter STS (morbidity/mortality) Score (HR 1,1 (95 % KI 1,0-1,1), $p=0,021$) sowie eine erhöhte Konzentration von GDF-15 (über dem Median von 2309 pg/ml (HR 2,7 (95 % KI 1,1-6,6), $p=0,029$). Die Galectin-3 Konzentration bei Aufnahme konnte weder als abhängiger noch als unabhängiger Risikofaktor für den kombinierten Endpunkt identifiziert werden. In der multivariaten Analyse konnte kein Parameter als unabhängiger Faktor identifiziert werden (s. auch Abbildung 21).

Tabelle 13: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Identifizierung von prognostischen Faktoren für den kombinierten Endpunkt nach MitraClip Implantation; ähnlich bereits an anderer Stelle veröffentlicht [1]

	univariate Analyse			multivariate Analyse		
	Hazard ratio	95 % KI	p	Hazard ratio	95 % KI	p
Diabetes mellitus	3,9	1,6-9,3	0,002	2,4	0,7-8,3	0,161
STS Score [†]	1,1	1,0-1,1	0,021	1,0	1,0-1,1	0,222
Alter	1,0	0,9-1,0	0,744	0,9	0,9-1,0	0,071
Geschlecht	0,5	0,2-1,3	0,140	0,6	0,2-1,6	0,290
NT-proBNP ≥ Median	2,0	0,8-4,6	0,123			
6MWT ≥ Median	1,1	0,5-2,5	0,897			
NYHA Klasse ≥ Median	0,9	0,2-4,1	0,942			
LVEF ≥ Median	0,9	0,4-2,0	0,744			
Galectin-3 ≥ 10 ng/ml	2,2	0,9-5,2	0,080			
Galectin-3BP ≥ Median	1,6	0,7-3,9	0,274			
GDF15 ≥ Median	2,7	1,1-6,6	0,029	1,7	0,5-5,3	0,364
STS Score [†] ≥ Median	2,2	0,9-5,2	0,069			

logEuroSCORE	1,7	0,8-3,9	0,201			
≥Median						

Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

†STS Score (morbidity/mortality)

6-MWT – 6-Minuten-Gehtest; KI – Konfidenzintervall; LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA – New York Heart Association

Galectin-3 Konz. als Prädiktor für einen komb. Endpunkt

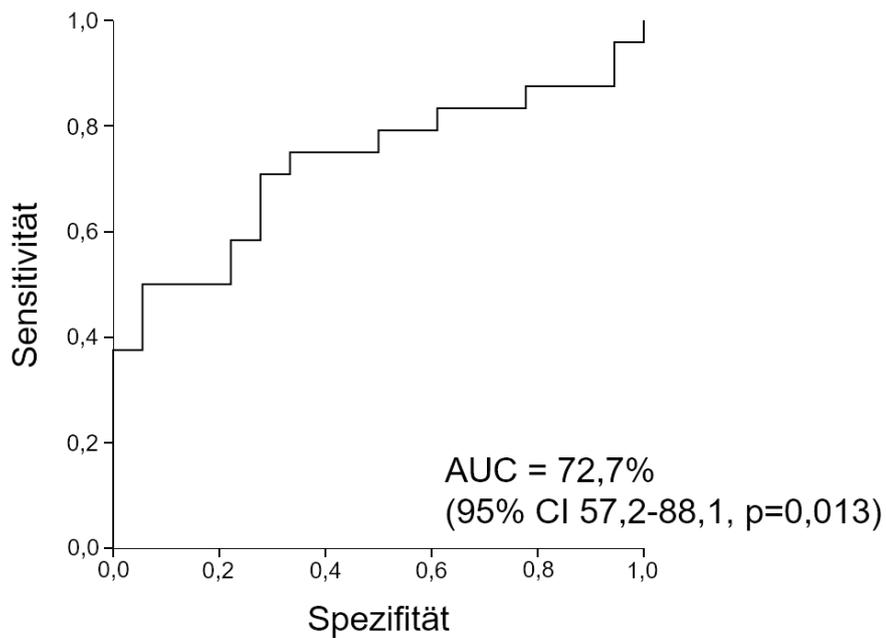


Abbildung 21: ROC-Kurve (Receiver-operator characteristic curve) der präinterventionellen Galectin-3-Konzentration zur Vorhersage des kombinierten Endpunkts (Rehospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod)

4 Diskussion

Das Hauptergebnis dieser Arbeit lässt sich wie folgt zusammenfassen: Wir konnten darlegen, dass ein niedriger präinterventioneller Galectin-3 Spiegel (<10 ng/ml) einen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels nach drei Monaten bei Patienten mit symptomatischer mittel- bis hochgradiger Mitralinsuffizienz, die eine perkutane Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip erhalten haben, darstellt. Außerdem erreichen Patienten mit erhöhtem präinterventionellen Galectin-3 Spiegel signifikant häufiger den kombinierten klinischen Endpunkt (Rehospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod) nach MitraClip Implantation, sowie auch die Einzelendpunkte Myokardinfarkt und Rehospitalisation auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz.

Frühere Studien konnten bereits darlegen, dass eine perkutane Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip Verfahren bei Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen Mitralinsuffizienz zu einer besseren klinischen und hämodynamischen Situation führt. Zusätzlich konnten strukturelle und funktionelle Parameter des linken Ventrikels durch den Eingriff signifikant verbessert werden. [87, 89-91] Weiterhin liegen einige wenige Studien vor, die einen Überlebensvorteil von Patienten, welche eine perkutane Mitralklappenrekonstruktion erhalten haben, gegenüber rein medikamentös therapierten Patienten sehen, auch wenn eine randomisierte Studie hierzu aktuell noch aussteht. [92]

Wir konnten analog zu früheren Studien einen direkten positiven Effekt der MitraClip Implantation auf hämodynamische Parameter in unserer Gesamtkohorte beobachten. [93] Das HZV wurde signifikant gesteigert und der PCWP, PAPsys und meanPAP konnten signifikant reduziert werden. Im Nachuntersuchungszeitraum konnten zusätzlich Verbesserungen der Herzfunktion sowie der -struktur dargestellt werden. So zeigte sich eine signifikante Reduktion des Durchmessers des LA und des Mitralanulus. Die LVEF konnte signifikant verbessert werden. Des Weiteren konnten der GLS

reduziert und somit verbessert werden, was zu einem „reverse remodeling“ des linken Ventrikels bei einem signifikanten Anteil der Patienten führte. Außerdem fand sich, wie in anderen Studien bereits bestätigt, eine Besserung des klinischen Status (NYHA Klasse und Ergebnis im 6-Minuten-Gehtest) im Mittel drei Monate nach MitraClip Implantation.

Das „reverse remodeling“ des linken Ventrikels wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Es lässt sich aus der Datenlage ableiten, dass Patienten, welche bereits eine deutlich eingeschränkte Herzfunktion und -struktur, sowie einen höheren Grad an Fibrose und Inflammation zeigen, weniger oft ein „reverse remodeling“ nach Eingriffen entwickeln. [22, 94, 95] Somit kommt den Prädiktoren für ein „reverse remodeling“ eine besondere Bedeutung im klinischen Alltag zu, da man hierdurch Patienten schon vor dem Eingriff identifizieren kann, welche von diesem wiederum besonders gut profitieren können. Es lässt sich somit eine verbesserte Nutzen-Risiko-Abwägung treffen. Es liegt nahe, Biomarker als solche Prädiktoren einzusetzen, welche man auch in der klinischen Routine erfassen könnte. Das Auftreten eines „reverse remodeling“ nach Interventionen bei Patienten mit Herzklappenfehlern ist laut Studienlage durchweg mit einer guten Prognose assoziiert. [21]

Galectin-3 ist ein Marker, welcher mit Inflammation, Fibrose und kardialen „remodeling“ in Verbindung gebracht werden konnte. Er ist essentiell für die Entwicklung und das Voranschreiten einer Herzinsuffizienz. [57, 62, 96] Eine erhöhte Konzentration an Galectin-3 bei Patienten mit Herzinsuffizienz hat einen negativen prognostischen Wert in diesem Patientenkollektiv. [60, 97] Das gleiche konnte bei Patienten, die einen transarteriellen Aortenklappenersatz (TAVI) erhalten haben, gezeigt werden. [59] Eine erhöhte Galectin-3 Konzentration bei Aufnahme in die Klinik konnte bereits bei Patienten mit einer operativen Mitralklappenrekonstruktion mit einem Ausbleiben eines „reverse remodeling“ in Verbindung gebracht werden. [58] Für die perkutane Mitralklappenrekonstruktion ist dieser Zusammenhang jedoch bislang noch nicht untersucht worden.

In dieser Arbeit zeigten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung etwa 73 % des Patientenkollektivs ein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels, wie in Kapitel

2.4.3 definiert. Dieser Anteil des Patientenkollektivs wies zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik eine signifikant geringere Konzentration von Galectin-3 auf. Zudem verfügten diese Patienten über eine signifikant bessere Nierenfunktion. Der Zusammenhang zwischen erhöhter Galectin-3 Konzentration und schlechter Nierenfunktion ist bereits bekannt. [98] In unserem Fall könnte dies bedeuten, dass eine vorhandene Niereninsuffizienz ein Risikofaktor dafür sein kann, dass kein „reverse remodeling“ nach Intervention entsteht. Die Niereninsuffizienz konnte zudem bereits in einer anderen Arbeit als unabhängiger Prädiktor für das Ergebnis nach MitraClip Implantation identifiziert werden. [90] Patienten mit „reverse remodeling“ nahmen ebenfalls signifikant häufiger Digitalispräparate ein. Dies legt die Hypothese nahe, dass bei besserer Frequenzkontrolle mittels Digitalis eine Myokardschädigung durch Tachykardiomyopathie ausbleibt oder gemildert werden kann und diese Patienten dann folglich ein „reverse remodeling“ entwickeln können. Allerdings gibt es bislang keine Studien, die einen positiven Effekt von Digitalispräparaten auf den Prozess des „reverse remodeling“ nahelegen, im Gegensatz zu beispielsweise ACE-Hemmern. [21, 99] Es liegt nahe, dass Patienten, bei denen ein „reverse remodeling“ ausbleibt, einen höheren Grad an Fibrose und Inflammation aufweisen, welcher sich durch eine höhere präinterventionelle Konzentration an Galectin-3 in unseren Messungen widerspiegelt.

Zum Nachuntersuchungszeitpunkt wiesen Patienten mit „reverse remodeling“ eine deutliche Besserung der Mitralinsuffizienz und ein signifikant höheres HZV als Patienten ohne ein „reverse remodeling“ auf. Zusätzlich zeigten sich signifikante Verbesserungen hinsichtlich der NYHA Klasse, des 6-Minuten-Gehtests und der LVEF, sowie signifikante Reduktionen des PCWP, PAPsys und ZVD bei Patienten mit „reverse remodeling“ gegenüber den Patienten ohne ein „reverse remodeling“. Diese signifikanten Änderungen der Werte gegenüber den Ausgangswerten legen erneut nahe, dass Patienten, welche nach dem Eingriff ein „reverse remodeling“ zeigen, auch anderweitig messbar und statistisch darstellbar von der Intervention profitieren. Daraus lässt sich auch ableiten, dass Patienten mit einem „reverse remodeling“ vor dem Eingriff unter einer weniger schweren Herzinsuffizienz litten und damit ein besseres Ansprechen auf die

Therapie zeigten. Dies konnte durch eine signifikante Verbesserung der klinischen, echokardiografischen und hämodynamischen Parameter dargestellt werden.

Die Tatsache, dass sich bei Patienten ohne „reverse remodeling“ weniger Parameter signifikant verbessern (s. Tabelle 5), nämlich nur der Grad der Mitralinsuffizienz, der PAPsys, der Durchmesser des Mitralanulus und das HZV, stärkt die Annahme, dass diese Patienten in der Summe ein weniger gutes Ansprechen auf die Therapie mittels MitraClip zeigen. Dies scheint kohärent, da ein „reverse remodeling“ eine Erholung des Herzmuskels darstellt, also eine generelle Verbesserung der kardialen Situation für den Patienten. [77]

In unserer Studie hatten etwa 79 % der Patienten einen niedrigen Galectin-3 Wert (<10 ng/ml) bei Aufnahme. Bei diesen Patienten handelte es sich um die durchschnittlich gesündere Gruppe, die seltener eine Niereninsuffizienz und seltener eine CRT aufwies. Außerdem konnte bei diesen Patienten signifikant häufiger ein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels in der Nachuntersuchung beobachtet werden. Dies stützt die weiter oben im Text getroffene Aussage, dass es einen Zusammenhang zwischen der präinterventionellen Galectin-3 Konzentration und dem Auftreten eines „reverse remodeling“ nach perkutaner Mitralklappenrekonstruktion gibt. Passend dazu lassen sich auch die Korrelationen aus Kapitel 3.4 betrachten, in denen eine signifikante negative univariate Korrelation zwischen dem präinterventionellem Galectin-3 Wert und der Differenz des LVEDD und der Differenz des GLS (s. Tabelle 11) dargelegt wird. Eine erhöhte Galectin-3 Konzentration lässt sich mit einer geringeren Änderung dieser beiden Parameter assoziieren. Da die Änderung des GLS für die Definition des „reverse remodeling“ herangezogen wird, lässt sich aus diesen Ergebnissen ein Zusammenhang zwischen Galectin-3 Konzentration und Auftreten eines „reverse remodeling“ aufzeigen. Die geringere Differenz des LVEDD bei erhöhten Galectin-3 Werten passt ebenfalls ins Bild, da sie für eine weniger gute Regeneration des Herzgewebes nach Clip Implantation stehen kann. Ein direkter Zusammenhang zwischen Galectin-3 Konzentration und „reverse remodeling“ kann an dieser Stelle aber noch nicht gezeigt werden.

In der Gruppe der Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration von <10 ng/ml traten häufiger klinische und strukturelle Veränderungen beim Follow-Up auf als bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration von ≥ 10 ng/ml. Zu den Veränderungen bei der Gruppe mit einer niedrigeren Galectin-3 Konzentration gehörten klinisch die Verbesserung der NYHA Klasse und des 6-Minuten-Gehtests. Echokardiografisch zeigten sie ebenfalls einige signifikante Verbesserungen gegenüber den Werten vor Intervention (Grad der Mitralinsuffizienz, LVEF, PAPsys). Auch hämodynamische Parameter verbesserten sich signifikant (HZV, PCWP, meanPAP und ZVD). In der Gruppe der Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration von ≥ 10 ng/ml zeigten sich weniger signifikante Verbesserungen nach Intervention. Dazu gehörten Verbesserungen der NYHA Klasse, dem Grad der Mitralinsuffizienz und den Parametern PAPsys, HZV und PCWP. Die Galectin-3 Konzentration ging ebenfalls signifikant zurück. Da die Gruppe der Patienten mit einer initial niedrigeren Galectin-3 Konzentration mehr signifikantere Verbesserungen bei diversen Parametern aufwies, kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass diese Gruppe ein höheres Potential besitzt, sich nach der MitraClip Implantation von den Folgen der Mitralinsuffizienz zu erholen. Liegt vor Intervention ein erhöhter Galectin-3 Spiegel vor, kann sich die Galectin-3 Konzentration im Verlauf deutlicher verbessern. Daraus lässt sich die, im Gegensatz zur Gruppe mit initial niedrigerer Galectin-3 Konzentration, signifikant niedrigere Galectin-3 Konzentration nach Intervention erklären. In der Zusammenschau kann man folgern, dass es sich bei den Patienten mit niedrigerer Galectin-3 Konzentration vor Einsatz des MitraClips um die gesünderen Patienten handelt, die ebenfalls ein besseres Regenerationspotential aufweisen.

Als ein wesentliches Ergebnis unserer Studie lässt sich festhalten, dass präinterventionell niedrige Galectin-3 Spiegel unabhängig mit einem „reverse remodeling“ des linken Ventrikels nach MitraClip Implantation assoziiert sind. In der multivariaten Analyse, welche alters- und geschlechtsadjustiert war, stellte sich ein präinterventioneller Galectin-3 Spiegel von <10 ng/ml als ein unabhängiger Prädiktor für ein „reverse remodeling“ des linken Ventrikels drei Monate nach der Intervention heraus. Der Galectin-3 Spiegel war hier

unabhängig vom Fehlen einer Niereninsuffizienz, welche in der univariaten Analyse ebenfalls mit dem „reverse remodeling“ signifikant assoziiert war. Der prognostische Wert der Galectin-3 Konzentration (beispielsweise bei Patienten nach TAVI, als Fibrose- und Prognosemarker bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz sowie als prädiktiver Faktor für ein Nierenversagen und das Überleben bei Patienten mit Herzinsuffizienz), unabhängig vom Vorliegen einer Niereninsuffizienz, konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden. [59, 60, 100, 101]

Im Nachuntersuchungszeitraum von etwa zwei Jahren zeigte sich eine hohe Zahl an klinischen Ereignissen bei den Patienten unseres Studienkollektivs. Dies lässt sich aus der Auswahl der für das MitraClip Verfahren in Frage kommenden Patienten ableiten. Die Patienten sind oft alt, haben diverse Komorbiditäten und wurden von einem sogenannten „Heart Team“ als ungeeignet für eine offene operative Korrektur der Mitralinsuffizienz eingestuft. Zwei Drittel der Todesfälle waren auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen, wobei jedoch nur 20 % der Todesfälle in den ersten sechs Monaten nach MitraClip Implantation auftraten. Wie bereits oben erwähnt, haben viele Patienten gemäß Studienlage nach MitraClip Implantation eine signifikante Verbesserung der klinischen, echokardiografischen und hämodynamischen Parameter zu erwarten. Daraus lässt sich ebenso eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz für die verbleibende Lebenszeit nach Intervention ableiten.

Diese Arbeit untersucht als erste Studie die Möglichkeit, die präinterventionelle Konzentration von Galectin-3 als Prädiktor für klinische Ereignisse bei Patienten nach perkutaner Mitralklappenrekonstruktion zu verwenden. Präinterventionelle Galectin-3 Konzentrationen von ≥ 10 ng/ml führten signifikant häufiger zu einer erneuten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, einem Myokardinfarkt oder dem kombinierten Endpunkt während des Nachverfolgungszeitraums. Zudem wiesen Patienten ohne „reverse remodeling“ signifikant häufiger Myokardinfarkte im Nachbeobachtungszeitraum auf, was als eine Folge des sich weiter verschlechternden kardialen Zustands gewertet werden kann. Als einen signifikanten Prädiktor für den kombinierten Endpunkt wurde der Diabetes

mellitus identifiziert, was gut dadurch erklärbar ist, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit zahlreichen, auch kardiovaskulären, Komorbiditäten und Folgeerkrankungen einhergeht. Galectin-3 Konzentrationen von ≥ 10 ng/ml waren nicht signifikant mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert. In einer anderen Studie, die ebenfalls die Vorhersagekraft einzelner Biomarker für einen kombinierten Endpunkt bei Patienten mit perkutaner Mitralklappenrekonstruktion untersuchte, konnte für Galectin-3 ebenfalls keine Signifikanz als Risikofaktor hinsichtlich des Ergebnisses für die Patienten gezeigt werden. [102] Möglicherweise eignet sich der Biomarker Galectin-3 eher zur Voraussage kurzfristiger Veränderungen wie einem „reverse remodeling“ und nicht langfristiger klinischer Ereignisse. Weiterhin konnten ein erhöhter STS (morbidity/mortality) Score und eine präinterventionell erhöhte Konzentration von GDF-15 als abhängige Prädiktoren eines kombinierten Endpunkts identifiziert werden. Dies ist zum einen schlüssig, da ein erhöhter STS (morbidity/mortality) Score genau diesen Umstand beschreibt. Eine erhöhte GDF-15 Konzentration wurde ebenfalls als negativer prognostischer Wert bei Patienten mit Herzinsuffizienz beschrieben. [75] Dies konnten wir in unserer Arbeit bestätigen.

Als Nebenergebnis lässt sich darlegen, dass die GDF-15 Konzentration vor der MitraClip Implantation signifikant mit dem NT-proBNP Wert vor dem Eingriff korreliert, jedoch nicht mit der LVEF. Dieser, in vorherigen Studien gezeigte Zusammenhang [103], konnte in unserem Studienkollektiv nicht reproduziert werden. Als eine mögliche Ursache hierfür kann die geringe Fallzahl angeführt werden, die es unter Umständen nicht vermag, sämtliche signifikanten Korrelationen aufzudecken.

Abschließend lässt sich feststellen, dass es klinisch sinnvoll sein kann, die Galectin-3 Konzentration bei Patienten, die sich einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion unterziehen, präinterventionell zu bestimmen, um abschätzen zu können, wie die Chancen auf ein „reverse remodeling“ und somit auf einen Nutzen durch den Eingriff stehen. Patienten, die eine hohe präinterventionelle Galectin-3 Konzentration vor perkutaner Mitralklappenrekonstruktion, der einzigen breit verfügbaren interventionellen Therapie für inoperable Patienten mit symptomatischer Mitralinsuffizienz,

aufweisen, erfahren anhand unserer Daten seltener ein „reverse remodeling“ und erleiden häufiger klinische Ereignisse. Möglicherweise könnte diese Patientengruppe von engmaschigeren klinischen Nachkontrollen und einer intensivierten medikamentösen Therapie profitieren. Diese Hypothesen müssen jedoch in größeren Studien überprüft werden.

Als Limitation unserer Studie lässt sich festhalten, dass das Studienkollektiv mit 44 Patienten klein war. Allerdings zeigt die im Statistikteil dargelegte Fallzahlschätzung, dass die Anzahl der Patienten zur Untersuchung unserer Hypothese adäquat war. Auch wurden sämtliche Interventionen in unserer Klinik durchgeführt, sodass der Vergleich mit anderen Zentren nicht möglich ist. Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten müssen den prädikativen Wert der Galectin-3 Konzentration für ein „reverse remodeling“ und für das Ergebnis nach perkutaner Mitralklappenrekonstruktion bestätigen. Des Weiteren haben wir in unseren Analysen auf eine Differenzierung zwischen Patienten mit funktioneller und degenerativer Mitralinsuffizienz verzichtet, da eine Subgruppenanalyse bei solch kleinen Patientenzahlen statistisch nicht aussagekräftig wäre. Zudem wäre eine Verifizierung und gegebenenfalls Anpassung des Grenzwertes für präinterventionelles Galectin-3 in einem Kollektiv von MitraClip-Patienten in größeren Studien erstrebenswert.

Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die eine Assoziation von präinterventionellen Galectin-3 Werten mit dem Auftreten eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels nach drei Monaten bei Patienten mit perkutaner Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip herstellt. Galectin-3 Konzentrationen von ≥ 10 ng/ml vor dem Eingriff führten zu einem signifikant schlechteren Ergebnis für die Patienten nach zwei Jahren, sodass eine Bestimmung dieses Biomarkers im klinischen Alltag sinnvoll sein kann, um eine Prognose über den Erfolg der Intervention für diese Patienten abzuschätzen.

5 Zusammenfassung

Die Mitralsuffizienz ist eine häufige Erkrankung in einer alternden Bevölkerung und weist eine vielfältige Genese auf. Therapeutisch stehen verschiedene Ansätze, von medikamentös bis operativ, zur Verfügung. Eine Möglichkeit ist die minimalinvasive Therapie der Mitralsuffizienz mit Hilfe des MitraClip Verfahrens. Dieses Verfahren kommt insbesondere für Patienten in Frage, die für eine operative Versorgung, beispielsweise durch ihren allgemeinen Gesundheitszustand, nicht infrage kommen. Die perkutane Mitralklappenrekonstruktion ist seit dem Jahr 2008 im Einsatz und erlebte seitdem eine rasche Verbreitung.

In unserer Studie haben wir prospektiv 44 konsekutive Patienten betrachtet, die sich einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip in unserer Klinik unterzogen haben. Wir bestimmten aus Blutproben vor der Intervention und im Mittel nach drei Monaten die Biomarker Galectin-3, Galectin-3BP und GDF-15. Wir untersuchten die Fragestellung, ob wir durch Biomarkeranalyse herausfinden können, welche Patienten nach perkutaner Mitralklappenrekonstruktion ein „reverse“ linksventrikuläres „remodeling“ erfahren beziehungsweise klinische Ereignisse aufweisen. Das „reverse“ linksventrikuläre „remodeling“ definierten wir durch eine mindestens 10%ige Verbesserung des „global longitudinal strain“. Nach im Mittel zwei Jahren führten wir eine telefonische Nachverfolgung durch, um die Endpunkte Rehospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod zu erfassen. Standardmäßig wurden weitere klinische, echokardiografische und hämodynamische Parameter vor und nach der Intervention erfasst.

Wir teilten das Studienkollektiv nach dem Auftreten eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels auf. Es zeigte sich, dass Patienten, bei denen ein „reverse remodeling“ nach Intervention auftrat, im Schnitt gesünder waren. Sie litten seltener an einer Niereninsuffizienz und wiesen geringere präinterventionelle Galectin-3 Werte auf.

Zum anderen teilten wir die Studienpopulation nach der präinterventionellen Galectin-3 Konzentration ($<$ und ≥ 10 ng/ml) auf. Hier zeigte sich, dass die Patienten mit einer initial niedrigeren Konzentration dieses Biomarkers, die gesündere Gruppe darstellen (bessere Nierenfunktion, weniger CRT) und sich von dem Eingriff und der vorausgegangenen Mitralsuffizienz hinsichtlich eines „reverse remodeling“ besser erholen. Es konnte dargelegt werden, dass eine niedrige präinterventionelle Galectin-3 Konzentration (von < 10 ng/ml) einen unabhängigen Prädiktor für das „reverse remodeling“ drei Monate nach MitraClip Implantation darstellt. Außerdem erlitten Patienten mit erhöhtem Galectin-3 Spiegel signifikant häufiger den klinischen kombinierten Endpunkt im Nachverfolgungszeitraum. Als Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt konnten wir in der univariaten Analyse das Vorliegen eines Diabetes mellitus, den STS (morbidity/mortality) Score und eine erhöhte Konzentration von GDF-15 identifizieren.

Die Ergebnisse unserer Arbeit bedürfen selbstverständlich einer Überprüfung in weiteren Studien mit einer größeren Patientenpopulation. Dennoch kann festgehalten werden, dass wir Galectin-3 als einen vielversprechenden Biomarker identifizieren konnten, der sich zur Risikostratifizierung von Patienten, die sich einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip unterziehen, eignen könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Zuern, C.S., et al., *Galectin-3 is associated with left ventricular reverse remodeling and outcome after percutaneous mitral valve repair*. Int J Cardiol, 2018. **263**: p. 104-110.
2. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
3. Klein, A.L., et al., *Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers*. J Am Soc Echocardiogr, 1990. **3**(1): p. 54-63.
4. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(22): p. e57-e185.
5. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2007. **28**(2): p. 230-68.
6. Carpentier, A., *Cardiac valve surgery--the "French correction"*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **86**(3): p. 323-37.
7. Carpentier, A.F., et al., *The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(5): p. 1177-85; discussion 1185-6.
8. Bonow, R.O., et al., *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. Circulation, 2006. **114**(5): p. e84-231.
9. Enriquez-Sarano, M., C.W. Akins, and A. Vahanian, *Mitral regurgitation*. Lancet, 2009. **373**(9672): p. 1382-94.
10. Enriquez-Sarano, M., et al., *Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(4): p. 1129-36.
11. Gisbert, A., et al., *Dynamic quantitative echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in the operating department*. J Am Soc Echocardiogr, 2006. **19**(2): p. 140-6.
12. Monin, J.L., et al., *Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(2): p. 302-9.
13. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2451-96.

14. Gelfand, E.V., et al., *Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography.* J Cardiovasc Magn Reson, 2006. **8**(3): p. 503-7.
15. Detaint, D., et al., *B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome.* Circulation, 2005. **111**(18): p. 2391-7.
16. Klaar, U., et al., *Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation.* Eur J Heart Fail, 2011. **13**(2): p. 163-9.
17. Sutton, T.M., et al., *Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(12): p. 2280-7.
18. Dao, Q., et al., *Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting.* Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(2): p. 379-385.
19. Gustafsson, F., et al., *Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure.* J Card Fail, 2005. **11**(5 Suppl): p. S15-20.
20. Nielsen, L.S., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea.* Eur J Heart Fail, 2004. **6**(1): p. 63-70.
21. Reis, J.R.d.A.R., et al., *Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure.* Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2015. **104**(6): p. 502-506.
22. Braun, J., et al., *Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation.* Eur J Cardiothorac Surg, 2005. **27**(5): p. 847-53.
23. Enriquez-Sarano, M., et al., *Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis.* Circulation, 1995. **91**(4): p. 1022-8.
24. Jokinen, J.J., et al., *Mitral valve replacement versus repair: propensity-adjusted survival and quality-of-life analysis.* Ann Thorac Surg, 2007. **84**(2): p. 451-8.
25. Moss, R.R., et al., *Outcome of mitral valve repair or replacement: a comparison by propensity score analysis.* Circulation, 2003. **108 Suppl 1**: p. li90-7.
26. Adams, D.H., R. Rosenhek, and V. Falk, *Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution.* European Heart Journal, 2010. **31**(16): p. 1958-1966.
27. Bolling, S.F., et al., *Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors.* Ann Thorac Surg, 2010. **90**(6): p. 1904-11; discussion 1912.
28. Vassileva, C.M., et al., *Impact of hospital annual mitral procedural volume on mitral valve repair rates and mortality.* J Heart Valve Dis, 2012. **21**(1): p. 41-7.
29. Mirabel, M., et al., *What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?* Eur Heart J, 2007. **28**(11): p. 1358-65.

30. Khattar, R.S., *Effects of ACE-inhibitors and beta-blockers on left ventricular remodeling in chronic heart failure*. *Minerva Cardioangiol*, 2003. **51**(2): p. 143-54.
31. Cleland, J.G., et al., *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(15): p. 1539-49.
32. Dickstein, K., et al., *2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association*. *Eur J Heart Fail*, 2010. **12**(11): p. 1143-53.
33. St John Sutton, M., et al., *Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Cardiac Remodeling and Contractile Function: Results From Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE)*. *J Am Heart Assoc*, 2015. **4**(9): p. e002054.
34. Feldman, T., et al., *Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(8): p. 686-94.
35. Maisano, F., et al., *Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(12): p. 1052-61.
36. Nickenig, G., et al., *Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(9): p. 875-84.
37. Schillinger, W., et al., *Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry*. *EuroIntervention*, 2013. **9**(1): p. 84-90.
38. Paranskaya, L., et al., *Residual mitral valve regurgitation after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip(R) system is a risk factor for adverse one-year outcome*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013. **81**(4): p. 609-17.
39. Nishimura, R.A., et al., *Mitral valve disease--current management and future challenges*. *Lancet*, 2016. **387**(10025): p. 1324-34.
40. Rogers, J.H. and O. Franzen, *Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(19): p. 2350-7.
41. Feldman, T., et al., *Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(11): p. 2134-40.
42. Mauri, L., et al., *4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(4): p. 317-28.
43. Hirabayashi, J. and K. Kasai, *The family of metazoan metal-independent beta-galactoside-binding lectins: structure, function and molecular evolution*. *Glycobiology*, 1993. **3**(4): p. 297-304.

44. Barondes, S.H., et al., *Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins*. J Biol Chem, 1994. **269**(33): p. 20807-10.
45. Henderson, N.C. and T. Sethi, *The regulation of inflammation by galectin-3*. Immunological Reviews, 2009. **230**(1): p. 160-171.
46. Cooper, D.N., *Galectinomics: finding themes in complexity*. Biochim Biophys Acta, 2002. **1572**(2-3): p. 209-31.
47. Liu, F.T., R.J. Patterson, and J.L. Wang, *Intracellular functions of galectins*. Biochim Biophys Acta, 2002. **1572**(2-3): p. 263-73.
48. Domic, J., S. Dabelic, and M. Flogel, *Galectin-3: an open-ended story*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1760**(4): p. 616-35.
49. Yang, R.Y., G.A. Rabinovich, and F.T. Liu, *Galectins: structure, function and therapeutic potential*. Expert Rev Mol Med, 2008. **10**: p. e17.
50. Leffler, H., et al., *Introduction to galectins*. Glycoconj J, 2004. **19**(7-9): p. 433-40.
51. Raimond, J., et al., *Mapping of the galectin-3 gene (LGALS3) to human chromosome 14 at region 14q21-22*. Mamm Genome, 1997. **8**(9): p. 706-7.
52. de Oliveira, F.L., et al., *Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases*. Exp Biol Med (Maywood), 2015. **240**(8): p. 1019-28.
53. Pugliese, G., et al., *Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications*. Glycobiology, 2015. **25**(2): p. 136-50.
54. Xin, M., X.W. Dong, and X.L. Guo, *Role of the interaction between galectin-3 and cell adhesion molecules in cancer metastasis*. Biomed Pharmacother, 2015. **69**: p. 179-85.
55. Henderson, N.C., et al., *Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(13): p. 5060-5.
56. Henderson, N.C., et al., *Galectin-3 Expression and Secretion Links Macrophages to the Promotion of Renal Fibrosis*. Am J Pathol, 2008. **172**(2): p. 288-98.
57. Sharma, U.C., et al., *Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction*. Circulation, 2004. **110**(19): p. 3121-8.
58. Kortekaas, K.A., et al., *Galectin-3 and left ventricular reverse remodelling after surgical mitral valve repair*. Eur J Heart Fail, 2013. **15**(9): p. 1011-8.
59. Baldenhofer, G., et al., *Galectin-3 predicts short- and long-term outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI)*. International Journal of Cardiology, 2014. **177**(3): p. 912-917.
60. Lok, D.J., et al., *Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study*. Clin Res Cardiol, 2010. **99**(5): p. 323-8.
61. van Kimmenade, R.R., et al., *Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(6): p. 1217-24.
62. de Boer, R.A., et al., *Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression*. Eur J Heart Fail, 2009. **11**(9): p. 811-7.
63. Calabrese, G., et al., *The gene (LGALS3BP) encoding the serum protein 90K, associated with cancer and infection by the human immunodeficiency virus, maps at 17q25*. Cytogenet Cell Genet, 1995. **69**(3-4): p. 223-5.

64. Nonaka, M., et al., *Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN) recognizes a novel ligand, Mac-2-binding protein, characteristically expressed on human colorectal carcinomas.* J Biol Chem, 2011. **286**(25): p. 22403-13.
65. Ullrich, A., et al., *The secreted tumor-associated antigen 90K is a potent immune stimulator.* J Biol Chem, 1994. **269**(28): p. 18401-7.
66. Koths, K., et al., *Cloning and characterization of a human Mac-2-binding protein, a new member of the superfamily defined by the macrophage scavenger receptor cysteine-rich domain.* J Biol Chem, 1993. **268**(19): p. 14245-9.
67. Piccolo, E., et al., *Prognostic relevance of LGALS3BP in human colorectal carcinoma.* J Transl Med, 2015. **13**.
68. Hepojoki, J., et al., *Acute hantavirus infection induces galectin-3-binding protein.* J Gen Virol, 2014. **95**(Pt 11): p. 2356-64.
69. Grassadonia, A., et al., *90K (Mac-2 BP) and galectins in tumor progression and metastasis.* Glycoconj J, 2004. **19**(7-9): p. 551-6.
70. Bootcov, M.R., et al., *MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(21): p. 11514-9.
71. Hsiao, E.C., et al., *Characterization of growth-differentiation factor 15, a transforming growth factor beta superfamily member induced following liver injury.* Mol Cell Biol, 2000. **20**(10): p. 3742-51.
72. Zimmers, T.A., et al., *Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury.* Shock, 2005. **23**(6): p. 543-8.
73. Zhu, Z.D. and T. Sun, *Association between growth differentiation factor-15 and chronic heart failure in coronary atherosclerosis patients.* Genet Mol Res, 2015. **14**(1): p. 2225-33.
74. Cotter, G., et al., *Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study.* Eur J Heart Fail, 2015. **17**(11): p. 1133-43.
75. Lok, D.J., et al., *Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure.* Am J Cardiol, 2013. **112**(6): p. 831-7.
76. Mueller, T., et al., *Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases.* Clin Chim Acta, 2015. **445**: p. 155-60.
77. Mann, D.L., P.M. Barger, and D. Burkhoff, *Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target?* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(24): p. 2465-72.
78. Shahian, D.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery.* Ann Thorac Surg, 2009. **88**(1 Suppl): p. S2-22.
79. O'Brien, S.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery.* Ann Thorac Surg, 2009. **88**(1 Suppl): p. S23-42.

80. Roques, F., et al., *The logistic EuroSCORE*. European Heart Journal, 2003. **24**(9): p. 882-882.
81. Samer A M Nashef, F.R., Philippe Michel, Tony Goldstone. *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*. [cited 2018 22.04.2018]; Available from: <http://www.euroscore.org/>.
82. (STS), T.S.o.T.S. *Online STS Adult Cardiac Surgery Risk Calculator*. [cited 2018 22.04.2018]; Available from: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc>.
83. Lancellotti, P., et al., *European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease)*. Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(4): p. 307-32.
84. Wu, H., W. Zhu, and J. Xu, [*Evaluation of echocardiography for determining left ventricular function*]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 1994. **16**(1): p. 48-53.
85. Feigenbaum, H., *Role of M-mode technique in today's echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(3): p. 240-57; 335-7.
86. Mondillo, S., et al., *Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function*. J Ultrasound Med, 2011. **30**(1): p. 71-83.
87. Zuern, C.S., et al., *Reverse left ventricular remodeling after percutaneous mitral valve repair: strain analysis by speckle tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging*. Int J Cardiol, 2013. **168**(5): p. 4983-5.
88. Dhand, N.K.K. *M.S. statulator: An online statistical calculator. Sample size calculator for comparing two independent means*. [cited 2018 22.04.2018]; Available from: <http://statulatorcom/SampleSize>.
89. Feldman, T., et al., *Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(25): p. 2844-2854.
90. Zuern, C.S., et al., *Influence of non-cardiac comorbidities on outcome after percutaneous mitral valve repair: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(12): p. 1044-53.
91. Krumm, P., et al., *Cardiac magnetic resonance imaging in patients undergoing percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system*. Clin Res Cardiol, 2014. **103**(5): p. 397-404.
92. Velazquez, E.J., et al., *The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: A propensity-matched comparison*. Am Heart J, 2015. **170**(5): p. 1050-1059.e3.
93. Zuern, C.S., et al., *Percutaneous mitral valve repair using the MitraClip in acute cardiogenic shock*. Clin Res Cardiol, 2011. **100**(8): p. 719-21.
94. Cohn, J.N., R. Ferrari, and N. Sharpe, *Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(3): p. 569-82.

95. Mann, D.L. and J.B. Young, *Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines*. Chest, 1994. **105**(3): p. 897-904.
96. de Boer, R.A., L. Yu, and D.J. van Veldhuisen, *Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure*. Curr Heart Fail Rep, 2010. **7**(1): p. 1-8.
97. Shah, R.V., et al., *Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure*. Eur J Heart Fail, 2010. **12**(8): p. 826-32.
98. Drechsler, C., et al., *Galectin-3, Renal Function, and Clinical Outcomes: Results from the LURIC and 4D Studies*. Journal of the American Society of Nephrology, 2015.
99. Sullebarger, J.T., et al., *Effect of Digoxin on Ventricular Remodeling and Responsiveness of beta-Adrenoceptors in Chronic Volume Overload*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 1998. **3**(4): p. 281-290.
100. Felker, G.M., et al., *Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study*. Circ Heart Fail, 2012. **5**(1): p. 72-8.
101. Tang, W.H., et al., *Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival*. Am J Cardiol, 2011. **108**(3): p. 385-90.
102. Wohrle, J., et al., *Midregional-proAtrial Natriuretic Peptide and High Sensitive Troponin T Strongly Predict Adverse Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Repair of Mitral Valve Regurgitation*. PLoS One, 2015. **10**(9): p. e0137464.
103. Li, Y., et al., *[Plasma concentration of growth-differentiation factor-15 in children with congenital heart disease: relation ship to heart function and diagnostic value in heart failure]*. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2013. **15**(2): p. 95-8.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: (A) MitraClip (B) dreidimensionales Bild einer Mitralklappe vom linken Atrium aus, welches die Verbindung beider Segel durch den MitraClip zeigt (C) Echobild während der Systole mit MitraClip (Pfeil). (D) Echobild mit Farbdoppler, welches die residuale Mitralinsuffizienz zeigt (rot); modifiziert nach: [39].....	6
Abbildung 2: Grafische Auswertung des 6-Minuten-Gehtests und der NYHA-Klasse aller Patienten, vor und nach MitraClip Implantation	25
Abbildung 3: Grafische Auswertung echokardiografischer Parameter aller Patienten, vor und nach MitraClip Implantation	26
Abbildung 4: Grafische Auswertung hämodynamischer Parameter aller Patienten, vor und nach MitraClip Implantation	27
Abbildung 5: Grafische Auswertung klinischer Parameter bei Patienten mit „reverse remodeling“ des linken Ventrikels vor und nach MitraClip Implantation	33
Abbildung 6: Grafische Auswertung echokardiografischer Parameter bei Patienten mit „reverse remodeling“ des linken Ventrikels vor und nach MitraClip Implantation	34
Abbildung 7: Grafische Auswertung hämodynamischer Parameter bei Patienten mit „reverse remodeling“ des linken Ventrikels vor und nach MitraClip Implantation	35
Abbildung 8: Grafische Analyse echokardiografischer Parameter bei Patienten ohne „reverse remodeling“ des linken Ventrikels vor und nach MitraClip Implantation	38
Abbildung 9: Grafische Analyse hämodynamischer Parameter bei Patienten ohne „reverse remodeling“ des linken Ventrikels vor und nach MitraClip Implantation	39
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod) bei Patienten mit und ohne „reverse remodeling“ des linken Ventrikels.....	41

Abbildung 11: Grafische Analyse klinischer Parameter bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration < 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation	47
Abbildung 12: Grafische Analyse echokardiografischer Parameter bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration < 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation	48
Abbildung 13: Grafische Analyse hämodynamischer Parameter bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration < 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation	49
Abbildung 14: Grafische Analyse der NYHA-Klasse bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration \geq 10 ng/ml, vor und nach MitraClip Implantation	52
Abbildung 15: Grafische Analyse echokardiografischer Parameter bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration \geq 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation	53
Abbildung 16: Grafische Analyse hämodynamischer Parameter bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration \geq 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation	54
Abbildung 17: Grafische Analyse von Galectin-3 bei Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration \geq 10 ng/ml vor und nach MitraClip Implantation	55
Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenskurven unterteilt nach prä-interventioneller Galectin-3 Konzentration [ng/ml] für das Ausbleiben (A) des kombinierten Endpunkts, (B) eines Myokardinfarktes und (C) einer Rehospitalisation auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz; ähnlich bereits an anderer Stelle veröffentlicht [1]	57
Abbildung 19: Grafische Analyse der Korrelation zwischen der Galectin-3 Konzentration bei Aufnahme und der Differenz des linksventrikulären enddiastolischen Diameters sowie des „global longitudinal strain“	60
Abbildung 20: ROC-Kurve (Receiver-operator characteristic curve) der präinterventionellen Galectin-3-Konzentration zur Vorhersage eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels	63
Abbildung 21: ROC-Kurve (Receiver-operator characteristic curve) der präinterventionellen Galectin-3-Konzentration zur Vorhersage des kombinierten Endpunkts (Rehospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod)	66

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über das Patientenkollektiv zum Ausgangszeitpunkt (alle Patienten, n=44).....	20
Tabelle 2: Klinische, echokardiografische, hämodynamische Parameter und Biomarker aller Patienten zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up.....	23
Tabelle 3: Baseline Charakteristika der Patienten, unterteilt nach „reverse remodeling“ des linken Ventrikels; ähnlich bereits an anderer Stelle veröffentlicht [1].....	28
Tabelle 4: Klinische, echokardiografische, hämodynamische Parameter und Biomarker von Patienten mit „reverse remodeling“ des linken Ventrikels zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up.....	31
Tabelle 5: Klinische, echokardiografische, hämodynamische Parameter und Biomarker von Patienten ohne „reverse remodeling“ des linken Ventrikels zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up.....	36
Tabelle 6: Patienten mit klinischem Ereignis im Follow-Up, aufgeteilt nach „reverse remodeling“ des linken Ventrikels.....	40
Tabelle 7: Baseline Charakteristika aller Patienten unterteilt nach der Galectin-3 Konzentration.....	42
Tabelle 8: Klinische, echokardiografische, hämodynamische Parameter und Biomarker von Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration < 10 ng/ml zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up.....	45
Tabelle 9: Klinische, echokardiografische, hämodynamische Parameter und Biomarker von Patienten mit einer Galectin-3 Konzentration ≥ 10ng/ml zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up.....	50
Tabelle 10: Patienten mit klinischem Ereignis im Follow-Up, unterteilt nach Galectin-3 Konzentration.....	56
Tabelle 11: Univariate Korrelation zwischen dem Galectin-3 Wert vor Intervention und verschiedenen klinischen, echokardiografischen und hämodynamischen Parametern sowie Biomarkern und klinischen Scores.....	58
Tabelle 12: Uni- und multivariate binäre logistische Regressionsanalyse zur Identifizierung von prognostischen Faktoren für ein „reverse remodeling“ des	

linken Ventrikels nach MitraClip Implantation; ähnlich bereits an anderer Stelle veröffentlicht [1].....	61
Tabelle 13: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Identifizierung von prognostischen Faktoren für den kombinierten Endpunkt nach MitraClip Implantation; ähnlich bereits an anderer Stelle veröffentlicht [1].....	64

9 Erklärungen zum Eigenanteil

Die vorliegende Studie wurde von Frau Prof. Dr. Christine S. Meyer-Zürn konzipiert und hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung von mir, Niklas Floß, als Doktorand durchgeführt.

Die Studie beruht auf dem Patientenkollektiv von Herrn Prof. Dr. Andreas E. May, welcher in Tübingen ein prospektives MitraClip Register initiiert hat. Ich habe die Patientenliste durchgesehen und um zahlreiche Parameter, welche die hier behandelte Studie betreffen, ergänzt und erweitert. Dazu benutzte ich elektronisch hinterlegte Daten der Patienten, wie Arztbriefe, Laboreinträge oder ähnliches. Telefoninterviews wurden ebenfalls von mir persönlich durchgeführt.

Die technischen Untersuchungen, wie zum Beispiel die Echokardiografie, wurden von Frau Prof. Dr. Christine S. Meyer-Zürn durchgeführt und ausgewertet.

Die in dieser Doktorarbeit erwähnten ELISAs wurden von mir persönlich ausgesucht und im Labor durchgeführt. Eine vorausgehende Anleitung erhielt ich von den Medizinisch-technischen Laborassistentinnen Ingrid Epple und Lydia Laptev aus unserem kardiologischen Labor. Die für unsere Untersuchungen benötigten Blutproben der Patienten wurden von Ärzten der kardiologischen Klinik im Rahmen der Routinediagnostik der Patienten während ihres Aufenthaltes gewonnen und asserviert. Auf diese Proben konnte ich zurückgreifen, sodass ich keine zusätzlichen Blutentnahmen durchführen musste. Beim Bereitstellen der Proben half mir Klaudia Posavec, ebenfalls aus unserem kardiologischen Labor.

Die statistische Auswertung führte ich unter Anleitung meiner Betreuerin, Frau Prof. Dr. Christine S. Meyer-Zürn, durch. Sämtliche Abbildungen, soweit nicht anders unter den jeweiligen Abbildungen gekennzeichnet, habe ich selbst erstellt.

Die in Kapitel 10 erwähnte Veröffentlichung wurde von Frau Prof. Dr. Christine S. Meyer-Zürn und Dr. Karin Müller verfasst, ich habe bei der Erstellung von Abbildungen und Tabellen mitgeholfen. [1]

Die Arbeit wurde über die volle Zeit von Frau Prof. Dr. Christine S. Meyer-Zürn betreut und sie stand mir stets mit gutem Rat zur Seite. Ebenfalls konnte ich mich jederzeit mit Fragen an Frau Dr. Karin Müller wenden.

Den Text der vorliegenden Arbeit habe ich in vollem Umfang selbst verfasst und ausschließlich die angegebenen Quellen benutzt.

10 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Zuern CS, Floss N, Mueller II, Eick C, Duckheim M, Patzelt J, Gawaz M, May AE, Mueller KAL. *Galectin-3 is associated with left ventricular reverse remodeling and outcome after percutaneous mitral valve repair*. Int J Cardiol. 2018 Apr 7. pii: S0167-5273(17)37154-1. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.025.

11 Danksagung

Die nachfolgenden Zeilen möchte ich nutzen, um mich bei allen Personen, welche mich im Verlauf der Promotion und der Anfertigung dieser Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben, recht herzlich zu bedanken.

An erster Stelle sei selbstverständlich meine Betreuerin und Doktormutter, Christine Meyer-Zürn, erwähnt. Ich kann mit voller Überzeugung sagen, dass ich froh bin, mich für eine Promotion unter ihrer Betreuung entschieden zu haben. Die Zusammenarbeit war stets angenehm und von gegenseitigem Vertrauen geprägt. So wurde die Promotion zu einem Teil meines Studiums, an den ich gern zurückdenke. Vielen Dank dafür!

Weiter dürfen natürlich auch alle in Kapitel 9 erwähnten Personen an dieser Stelle nicht fehlen. Ohne sie wäre, das ist ziemlich sicher, meine Arbeit nicht möglich gewesen. Auch hier nochmal herzlichen Dank!

Zuallerletzt möchte ich auch allen Freundschaften, die ich während meiner Studienzeit gewonnen habe und die über diese hinweg erhalten geblieben sind, in diesen wenigen Zeilen einen Platz geben. Sie mögen zwar nicht alle ein Teil meiner Promotion gewesen sein, jedoch sollen sie trotzdem an dieser Stelle erwähnt werden. Deshalb stellvertretend für meine gesamte Studienzeit an dieser Stelle den allerbesten Dank! Ohne die vielen Freundschaften und lieben Menschen, die sich hoffentlich in diesen Worten wiederfinden, wären die letzten Jahre, und damit meine Promotion eingeschlossen, wohl nicht halb so bedeutend und prägend für mich gewesen.

Danke!