

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des Universitären Herzzentrums Hamburg

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Galectin-3 als unabhängiger Prädiktor für Mortalität und linksventrikuläres *reverse remodelling* bei Patienten nach erfolgreicher MitraClip-Implantation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Matthias Alexander Meister

aus Hamburg

Hamburg 2019

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.10.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: PD Dr. Edith Lubos

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Thorsten Schinke

Inhaltsverzeichnis

Arbeitshypothese	6
Fragestellung	6
1 Einleitung	7
1.1 Mitralklappeninsuffizienz.....	7
1.2 Physiologie und Pathophysiologie der Mitralklappe.....	7
1.3 Symptome der Mitralklappeninsuffizienz	8
1.4 Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz	8
1.5 Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz	9
1.5.1 Degenerative Mitralklappeninsuffizienz	9
1.5.2 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz	10
1.6 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	11
1.6.1 Therapie der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz.....	11
1.6.2 Therapie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz	11
1.7 Operation	13
1.8 MitraClip-Implantation.....	13
1.9 Herzinsuffizienz.....	16
1.10 Die Bedeutung von Biomarkern für das Management der Herzinsuffizienz	17
1.10.1 Natriuretische Peptide.....	17
1.10.2 Galectin-3	18
1.11 Ziel der Arbeit	20
2 Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign	21
2.1.1 Einschlusskriterien	22
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	22
2.1.3 Rekrutierung	22
2.1.4 Aufklärung und Einwilligung.....	22
2.1.5 Ethik	23
2.2 MitraClip Technik	23
2.2.1 Nachsorge	24
2.2.2 Komplikationen und Sicherheit	24
2.3 Studienparameter	25
2.3.1 Allgemeine Charakteristika der Patienten	25
2.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	26

2.3.3 Kardiale Erkrankungen und Anamnese.....	26
2.3.4 Komorbiditäten.....	26
2.3.5 EuroSCORE.....	27
2.3.6 STS-Score.....	27
2.3.7 NYHA-Klasse.....	28
2.3.8 6-Minuten-Gehtest.....	28
2.3.9 <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>	29
2.3.10 Echokardiographie.....	29
2.3.11 Labordiagnostik.....	30
2.3.12 Entnahme des Materials.....	31
2.3.13 Biodatenbank.....	31
2.4 Biomarkerbestimmung.....	32
2.4.2 Galectin-3 <i>assay</i>	32
2.4.3 Testprinzip.....	33
2.4.4 Testmaterial.....	33
2.4.5 Testvorbereitung.....	34
2.4.6 Testdurchführung.....	36
2.5 Statistische Analysen.....	37
3 Ergebnisse	38
3.1 <i>Baseline</i>	38
3.1.1 <i>Baseline</i> -Charakteristika.....	41
3.2 Prozedurergebnisse.....	42
3.3 <i>Follow-up</i>	44
3.3.1 <i>Follow-up</i> nach 6 und 12 Monaten.....	45
3.4 Mortalität.....	50
3.4.1 Kaplan-Meier-Kurven.....	50
3.4.2 Risikobewertung.....	52
3.4.3 Cox Regressionen für den Endpunkt „Tod“.....	53
3.5 Rehospitalisation und Reintervention.....	55
3.5.1 Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.....	55
3.5.2 Reintervention an der Mitralklappe.....	56
3.6 Kombiniertes Endpunkt.....	57
3.6.1 Kaplan-Meier-Kurven.....	57
3.6.2 Risikobewertung.....	59
3.6.3 Cox Regressionen für den kombinierten Endpunkt.....	59

3.7 <i>Reverse remodelling</i>	62
4 Diskussion	66
4.1 Galectin-3 als Risikomarker	66
4.2 Galectin-3 im Kontext kardiovaskulärer Erkrankungen.....	67
4.3 Galectin-3 als prognostischer Marker für die Mortalität	69
4.4 Galectin-3 als prognostischer Marker für ein <i>reverse remodelling</i>	74
4.5 Konsequenzen der Galectin-3 Bestimmung	76
4.6 Mehrwert repetitiver Messungen von Galectin-3	77
4.7 Limitationen	78
4.8 Schlussfolgerungen.....	79
4.9 Ausblick.....	79
5 Zusammenfassung (in deutscher und englischer Sprache)	80
6 Anhang	81
6.1 Abkürzungsverzeichnis	81
6.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	82
6.2.1 Abbildungsverzeichnis	82
6.2.2 Tabellenverzeichnis	83
7 Literaturverzeichnis	84
8 Danksagungen	94
9 Curriculum Vitae	95
10 Eidesstattliche Versicherung	96

Arbeitshypothese

Galectin-3 ist ein unabhängiger prognostischer Marker, der nach erfolgreicher MitraClip-Implantation eine Aussage in Bezug auf die Mortalität und die Fähigkeit des linken Ventrikels zum *reverse remodelling* zulässt.

Fragestellung

Ist Galectin-3 ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität und linksventrikuläres *reverse remodelling* bei Patienten nach erfolgreicher MitraClip-Implantation und eignet sich, präinterventionell bestimmt, zur individuellen Risikobewertung?

1 Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

Die Undichtigkeit (Insuffizienz) der Mitralklappe ist nach der Stenose der Aortenklappe das häufigste Klappenitium in Europa und das häufigste Vitium in den USA (Iung et al. 2003, Nkomo et al. 2006). Man unterscheidet eine akute Form, z.B. im Rahmen eines traumatischen Sehnenfadenabrisses von einer chronischen Form. Die Prävalenz der chronischen Mitralklappeninsuffizienz zeigt eine Altersabhängigkeit mit steigender Prävalenz von 0,5% in der Gruppe der 18-44-Jährigen auf ca. 10% in der Bevölkerungsgruppe >75 Jahre. Auf die Gesamtbevölkerung bezogen wird die Prävalenz mit 1,7% angegeben (Nkomo et al. 2006). In Anbetracht einer alternden Gesellschaft und steigender Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz und deren Folgen (u.a. Ausbildung einer Herzinsuffizienz) stellt die Auseinandersetzung mit dieser Erkrankung eine wichtige Aufgabe für das Gesundheitssystem dar (Nkomo et al. 2006).

1.2 Physiologie und Pathophysiologie der Mitralklappe

Die Mitralklappe bildet den Übergang vom linken Atrium zum linken Ventrikel und verhindert den retrograden Blutfluss in das Atrium. Um diese Funktion zu erfüllen, müssen alle Bestandteile der Klappe, bestehend aus den beiden Klappensegeln, dem Klappenannulus, den Chordae tendineae, den Papillarmuskeln und dem Myokard des linken Ventrikels zusammenarbeiten (Ducas et al. 2014). Die Segel der Klappe werden während der wechselnden Druck- und Volumenverhältnisse im Rahmen der Herzaktion auf Zug gehalten (O’Gara et al. 2008).

Bei einer Mitralklappeninsuffizienz fließt das Blut während der Systole retrograd in das linke Atrium (Pendelvolumen). In der Anfangsphase kann eine Kompensation aufgrund der Volumenüberladung durch Dilatation des linken Atriums erfolgen. Bei einem weiteren Progress der Insuffizienz erschöpft sich die *compliance* (engl.) des linken Atriums mit der Konsequenz, dass das zusätzliche Volumen über die Pulmonalvenen in die Lungenstrombahn gelangt und zu einer pulmonalen Hypertension und ggf. einer Rechtsherzbelastung führt (Enriquez-Sarano et al. 1997, Ducas et al. 2014). Aufgrund der Insuffizienz über der Mitralklappe steht für die Zirkulation im systemischen Kreislauf

weniger Blutvolumen zur Verfügung. Kompensatorisch kommt es zu einer Erhöhung des Schlagvolumens und dadurch zu einer weiteren Steigerung des Pendelflusses zwischen dem linken Ventrikel und dem linken Atrium (Enriquez-Sarano et al. 2009). Auf dem Boden einer relevanten Mitralklappeninsuffizienz mit chronischer Volumenüberladung kann es zu einer exzentrischen Hypertrophie und einer Dilatation des linken Ventrikels kommen. Ursächlich ist ein myokardiales *remodelling* (engl.), welches durch den Umbau von funktionellem zu fibrotischem, funktionsunfähigem Gewebe charakterisiert ist (Lindsey et al. 2003). Der Umbau geht mit einer Vermehrung von extrazellulären Matrixproteinen einher, was letztlich zu einer Zunahme der myokardialen Steifigkeit und zu einem progredienten Verlust an Kontraktilität führt (Creemers und Pinto 2011).

1.3 Symptome der Mitralklappeninsuffizienz

Bei einer relevanten Mitralklappeninsuffizienz kommt es durch die genannten hämodynamischen Veränderungen zu einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit mit Belastungsdyspnoe, Verlust an persönlicher Autonomie und einer Reduktion der Lebensqualität (Hobbs et al. 2002).

1.4 Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz

Neben der körperlichen Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG) und Labordiagnostik besteht der Goldstandard in der (Doppler-) Echokardiographie [transthorakal (TTE), transösophageal (TEE)] (Enriquez-Sarano et al. 1999). Die in der TEE mögliche 3D-Rekonstruktion der Mitralklappe generiert zusätzliche Erkenntnisse über die Anatomie, Morphologie, Ätiologie und kann bei Therapieplanung und -durchführung von großem Nutzen sein (Quader und Rigolin 2014). Eine in körperlicher Ruhe klinisch inapparente Mitralklappeninsuffizienz kann durch eine Belastungsechokardiographie demaskiert werden. Patienten mit einem signifikanten Anstieg der Mitralklappeninsuffizienz unter Belastung weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf (Lebrun et al. 2001, Lancellotti et al. 2003, Jansen et al. 2013).

Sollte die Diagnostik eine therapiebedürftige Mitralklappeninsuffizienz ergeben, erfolgt ggf. eine Koronarangiographie zur Beurteilung der Koronararterien und ein Rechtsherzkatheter,

um die pulmonalarteriellen Drücke zu beurteilen (Bonow et al. 2006). Ein Kardio-MRT kann ergänzend durchgeführt werden (Gelfand et al. 2006).

1.5 Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Eine der ersten Einteilungen der Mitralklappeninsuffizienz, die sich an der Segelmorphologie und Beweglichkeit orientiert, wurde von Alain Carpentier im Jahre 1983 erstellt.

Tabelle 1. Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier

I	II		IIIa	IIIb
Normale Beweglichkeit	Verstärkte Beweglichkeit		Restriktive Segelbeweglichkeit in Diastole und Systole	Restriktive Segelbeweglichkeit in der Systole

(Carpentier 1983)

Daneben kann eine Klassifikation auch anhand der Ätiologie erfolgen. Es wird unterschieden zwischen einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz (DMR, primär), entspricht Carpentier I, II, IIIa, und einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (FMR, sekundär), entspricht Carpentier I, IIIb (Enriquez-Sarano et al. 2009).

1.5.1 Degenerative Mitralklappeninsuffizienz

Bei dieser Entität führt eine strukturelle Veränderung der Segelmorphologie zu einer unzureichenden Adaptation des vorderen und hinteren Segels. Dieses wird häufig durch degenerative Erkrankungen des Bindegewebes wie dem Morbus Barlow oder dem Marfan Syndrom (Anyanwu und Adams 2007) verursacht. Der Morbus Barlow führt über vermehrte Einlagerung von Mucopolysacchariden und Kollagen zu einer Aufhebung der Segelbinnenstruktur und einer myxomatösen Verdickung des betroffenen Segels (Fornes et al. 1999). Das Marfan Syndrom bedingt eine Instabilität der bindegewebigen Strukturen, die am Aufbau der Klappe beteiligt sind. Dies beinhaltet sowohl eine Verlängerung der Segel und Chordae tendineae als auch myxomatöse Verdickungen (Fornes et al. 1999). Diese Erkrankungen ziehen eine Prolapsneigung der Klappensegel in das linke Atrium nach sich,

die mit einer systolischen Undichtigkeit einhergehen kann (Brown et al. 1975, Anyanwu und Adams 2007). Endokarditische Veränderungen an der Klappe können ebenfalls die Ursache einer DMR sein. Dies umfasst sowohl infektiöse als auch nicht infektiöse Endokarditiden, wie die Libman-Sacks-Endokarditis, die die kardiale Manifestation des systemischen Lupus erythematoses darstellt und durch bindegewebige Ablagerungen auf der Klappe hämodynamisch relevant sein kann (Moysakis et al. 2007).

Als Spätfolge eines rheumatischen Fiebers kann eine Sklerosierung der Klappe auftreten, die mit einer ausgeprägten systolischen wie diastolischen Rigidität assoziiert ist und neben einer Stenose auch zu einer Insuffizienz der Mitralklappe führen kann (Wong et al. 2001). Die Inzidenz des rheumatischen Fiebers ist eng mit der Verfügbarkeit von Antibiotika verknüpft und deshalb vor allem in Ländern mit schlechter Gesundheitsversorgung relevant (Seckeler und Hoke 2011).

Zusätzlich kann als Folge der mediastinalen Bestrahlung z.B. im Rahmen der Therapie des Morbus Hodgkin eine Mitralklappeninsuffizienz im Langzeitverlauf entstehen (Lund et al. 1996). Die kardialen Schädigung im Kontext einer Radiotherapie sind vielgestaltig und können unter anderem sowohl über eine Fibrose und Verdickung der Klappensegel, als auch durch eine strahleninduzierte myokardiale und perikardiale Fibrose mit einhergehender Rigidität zur einer Mitralklappeninsuffizienz führen (Brosius et al. 1981, Taunk et al. 2015).

1.5.2 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

Ursache einer FMR kann ein *remodelling* des linken Ventrikels im Rahmen einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie sein (Kono et al. 1991, Sabbah et al. 1992, Ducas et al. 2014). Die Mitralklappeninsuffizienz begründet sich in einer Erweiterung des Klappenannulus und des Halteapparates basierend auf einer Dilatation des Ventrikels, wobei die Segel auseinandergezogen werden. Aufgrund eines verstärkten Zuges (engl.: *tethering*) und einer Veränderung im Zugwinkel der Papillarmuskel kommt es zur Restriktion der Segelbeweglichkeit und die Klappensegel werden über der Klappenebene im linken Ventrikel aufgespannt (engl.: *tenting*) (He et al. 1997). Die Abnahme der Kontraktilität des linken Ventrikels, welche als Folge myokardialer Schädigungen auftritt, mindert zusätzlich die Kraft zum Schluss der Klappe. Auch eine Asynchronität der Myokardkontraktion kann eine Mitralklappeninsuffizienz verstärken. Dieses Wechselspiel aus linksventrikulärer Dilatation und Mitralklappeninsuffizienz kann zu einem Teufelskreis führen, der eine stete

Verschlechterung der Funktion des linken Ventrikels nach sich zieht und zu einer signifikanten Prognoseverschlechterung und reduziertem Überleben der Patienten führt (Piérard und Carabello 2010, Rossi et al. 2011).

1.6 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Das therapeutische Vorgehen unterscheidet sich je nach Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz.

1.6.1 Therapie der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz

Die operative Versorgung stellt die kausale Therapie der DMR bei symptomatischen Patienten dar (Baumgartner et al. 2017). Die Indikationsstellung zur Operation bei asymptomatischen Patienten hängt von verschiedenen Faktoren ab, für die sich gezeigt hat, dass sie, unabhängig von dem Bestehen einer Symptomatik, mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis assoziiert sind. Im Einzelnen handelt es sich um neu aufgetretenes Vorhofflimmern, eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ($\leq 60\%$), erhöhte systolische pulmonalarterielle Drücke (≥ 50 mmHg) und einen erweiterten Diameter des linken Ventrikels (≥ 45 mm). Asymptomatische Patienten, die mindestens einen der genannten Parameter aufweisen, sollten früh einer operativen Versorgung zugeführt werden. Sollten diese Veränderungen nicht nachweisbar sein, ist ein engmaschiges *follow-up* („*watchful waiting*“) (engl.) eine sichere Option (Rosenhek et al. 2006, Baumgartner et al. 2017).

1.6.2 Therapie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz

Im Vordergrund der Behandlung einer FMR steht die Therapie des linken Ventrikels (Leitlinien- und Stadiengerechte medikamentöse Herzinsuffizienz Therapie). Die Therapie umfasst den Einsatz von Inhibitoren des *angiotensin converting enzyme* (engl.) (ACE), Betablockern, Diuretika und Aldosteronantagonisten (Nickenig et al. 2013, Ducas et al. 2014). Ziel ist es, die Symptome der Herzinsuffizienz zu mildern und einer Volumenüberladung des linken Ventrikels entgegen zu wirken (Ducas et al. 2014). Für

ACE-Hemmer und Betablocker konnte ein direkter positiver Effekt auf den Verlauf der Mitralklappeninsuffizienz und der ventrikulären Erholung nachgewiesen werden (Seneviratne et al. 1994, Capomolla et al. 2000). Zusätzlich kann beim Vorliegen einer myokardialen Asynchronität die Implantation eines CRT-Systems (engl.: *cardiac resynchronization therapy*) indiziert sein, welches zu einer Reduktion des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz und damit zu einer Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit führen kann (Madaric et al. 2007).

Laut den 2017 von der *European Society of Cardiology* (ESC) veröffentlichten Empfehlungen für die Behandlung valvulärer Erkrankungen kommt der operativen Versorgung der FMR eine untergeordnete Rolle zu. Diese ist nur dann indiziert, wenn gleichzeitig eine operative koronare Revaskularisation durchgeführt wird. Für eine alleinige operative Versorgung des Vitiums gibt es nur eine schwache Empfehlung für Patienten mit ausgeprägter Symptomatik und nach Ausschöpfung aller medikamentösen und elektrophysiologischen therapeutischen Optionen. Die Klasse I Empfehlung für die kombinierte Klappen- und Revaskularisationsoperation ist an eine LVEF von >30% geknüpft (Baumgartner et al. 2017). Schon vorher konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer ischämischen FMR von einer kombinierten Intervention profitieren. Durch die Behebung der Klappenpathologie wurde ein *reverse remodelling* des linken Ventrikels induziert, welches mit einer Besserung der Symptomatik einherging (Bax et al. 2004). Zudem zeigt sich, dass Patienten mit ischämischer FMR allein durch eine operative Revaskularisation via koronarchirurgischer Bypassoperation ohne Intervention an der Klappe profitieren (Tolis et al. 2002). Die Kombination aus Bypassversorgung und Mitralklappenoperation zeigte zumindest im kurzfristigen Verlauf einen größeren Vorteil als die alleinige Bypassoperation (Mihaljevic et al. 2007, Chan et al. 2012). Den richtigen Zeitpunkt für die Operation gilt es nicht zu verpassen, da der Erfolg der Operation von der Schwere der myokardialen Schädigung abhängt, die im Krankheitsverlauf progredient ist. So zeigte sich, dass das enddiastolische Volumen vor der Operation ein wichtiger Prädiktor für die postoperative linksventrikuläre Erholung ist (Braun et al. 2005). Hohes Alter, eingeschränkte Nierenfunktion und eine deutlich reduzierte LVEF (<30%) zeigten sich als wichtigste Prädiktoren für einen erhöhte perioperative Letalität (Haan et al. 2004). Patient mit hohem perioperativem Risiko und fortgeschrittener myokardialer Schädigung bedürfen einer individuellen Risikoabwägung und einer leitliniengerechten Behandlung (Bonow et al. 2006, Baumgartner et al. 2017).

1.7 Operation

Für die operative Versorgung der Mitralklappeninsuffizienz stehen die Rekonstruktion der nativen Klappe und der Ersatz der Klappe (biologisch, mechanisch) zur Verfügung. Die Anuloplastie mittels Ring geht auf Alain Carpentier zurück (Carpentier 1983). Bei diesem Eingriff wird ein Teil des vorrangig zur Insuffizienz beitragenden Segments des vorderen (engl.: *anterior mitral leaflet* [AML]) oder des hinteren Mitralklappensegels (engl.: *posterior mitral leaflet* [PML]) triangulär oder quadrangulär reseziert, anschließend werden die Schnittkanten mittels Naht adaptiert und damit die Segel gerafft. Zur Stabilisierung des Klappenanulus wird ein Ring (Carpentier-Ring) oder ein Band in den Anulus eingenäht. Die Rekonstruktion, wenn möglich (Kontraindikation bei stark vorangeschrittener Verkalkung oder ausgeprägter Segeldestruktion), zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zum Klappenersatz (Enriquez-Sarano et al. 1995, Moss et al. 2003, Jokinen et al. 2007).

1.8 MitraClip-Implantation

Für Patienten, die ein erhöhtes operatives Risiko (u.a. hohes Alter, relevante Komorbiditäten, stark eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, hoher EuroSCORE) haben, steht seit einigen Jahren die perkutane Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip® der Firma Abbott als Therapieoption zur Verfügung (Treede et al. 2012, Baumgartner et al. 2017). Angelehnt an die kardiochirurgische *edge-to-edge* (engl.) Technik, die zuerst von Alfieri et al. beschrieben wurde, erfolgt die Implantation des Clips am Punkt der größten Insuffizienz und es entsteht das sogenannte *double orifice* (engl.) (Alfieri et al. 1998). Es konnte gezeigt werden, dass die mit der MitraClip-Behandlung einhergehende Mortalität bei diesem Risikokollektiv deutlich niedriger ist, als es der EuroSCORE für diese Patienten bei klassischer kardiochirurgischer Intervention prognostiziert hätte (Wiebe et al. 2014).

Die Entscheidung für eine MitraClip-Implantation erfolgt interdisziplinär im *Heart Team* bestehend aus Kardiochirurgen, interventionellen Kardiologen, Kardioanästhesisten und in der Echokardiographie versierten Kardiologen (Treede et al. 2012).

Mit der *Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study I* (EVEREST) Studie wurde eine erste Machbarkeitsanalyse erstellt (Feldman et al. 2009). Die EVEREST II Studie ist die erste

prospektiv-randomisierte Studie zu dem Thema. Im Zeitraum von 2005-2008 wurden an 37 Studienzentren 279 Patienten mit mittel- oder hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zur Behandlung mittels MitraClip-Implantation oder der klassischen Mitralklappenchirurgie randomisiert. Die Eigenschaften des Patientenkollektivs waren eine LVEF von ca. 60%, ein relativ junges Alter im Mittel von 67 Jahren, ein niedriges operatives Risiko und überwiegend degenerative Genese des Vitiums. Der kombinierte primäre Endpunkt nach einem Jahr umfasste die Freiheit von Tod, der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs an der Mitralklappe oder Mitralklappeninsuffizienz von $\geq 3+$. Nach 12 Monaten erreichten 55% der MitraClip-Patienten und 73% der Patienten der chirurgischen Gruppe den oben genannten Endpunkt. In der MitraClip-Gruppe blieb bei 19% der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz $\geq 3+$ zurück, im Vergleich zu 4% in der chirurgischen Gruppe. Die MitraClip-Implantation erwies sich als sicherer. So zeigten sich hier 30 Tage nach der Intervention in 15% *major adverse events* (engl.) im Vergleich zu 48% bei der Vergleichsgruppe. Als *major adverse events* wurden Tod, Reoperation, Schlaganfall und weitere medizinische Komplikationen inklusive Erythrozytentransfusion von zwei oder mehr Einheiten definiert.

Die Besserung der klinischen Symptomatik nach MitraClip-Implantation war mit der nach chirurgischer Versorgung vergleichbar, obwohl die MitraClip-Implantation die Insuffizienz, nach echokardiographischen Gesichtspunkten, weniger effektiv behoben hat.

Eine Subgruppenanalyse konnte zeigen, dass die perkutane der chirurgischen Behandlung bei Patienten über 75 Jahre, FMR und reduzierter LVEF überlegen ist (Feldman et al. 2011). Rudolph et al. zeigten für 104 Patienten, die nicht für eine operative Versorgung der Mitralklappeninsuffizienz zugänglich waren und sich in Alter, Komorbiditäten, der Klassifizierung der Herzinsuffizienz nach der *New York Heart Association* (NYHA) und dem vermehrten Vorliegen einer FMR grundsätzlich von der EVEREST II Kohorte unterschieden, einen Prozedurerfolg in 92% und eine Reduktion der NYHA-Klasse auf II oder besser in 69% der Fälle (Rudolph et al. 2011).

In Deutschland wurde zwischen 2010 und 2013 das *German Transcatheter Mitral Valve Interventions Registry* (TRAMI) etabliert. Hierbei handelt es sich um eine prospektive, multizentrische Registerstudie, in die 828 Patienten aus 21 deutschen Zentren eingeschlossen wurden. Ziel dieser Studie ist es, den Einsatz der MitraClip-Implantation im klinischen Alltag genauer zu untersuchen (Puls et al. 2015). Auch hier unterschied sich das behandelte Kollektiv von dem der EVEREST II Studie. In einem Auszug des TRAMI-Registers aus dem Jahre 2012 von Baldus et al. wird dieser Unterschied deutlich. Die

Patienten waren im Mittel 75 Jahre alt, zu 93% lagen NYHA-Klasse III/IV vor, 36% präsentierten eine Niereninsuffizienz und bei einem Drittel lag eine LVEF <30% vor. Der Prozedurerfolg lag bei 94%, die Sterblichkeit im Krankenhaus betrug 2,5% und nach Entlassung 12,5% innerhalb einer medianen Nachbeobachtungszeit von 85 Tagen (43 Tage; 186 Tage). Trotz des Unterschiedes in den klinischen Charakteristika der Patienten zeigte sich ein mit EVEREST II vergleichbares Risiko- und Erfolgsprofil (Baldus et al. 2012). Ähnliche Erkenntnisse lieferte die „*MitraClip Therapy Economic and Clinical Outcomes Study Europe*“ (ACCESS-Europe), eine europäische Registerstudie, die 567 Patienten in 14 Zentren untersucht (Maisano et al. 2013).

Verschiedene Autoren postulierten in der Vergangenheit einen Vorteil der MitraClip-Implantation beim Bestehen einer FMR (Feldman et al. 2011, Rudolph et al. 2011). Studien, die nach den Kriterien der *evidence-based medicine* (engl.) die MitraClip-Implantation gegen eine medikamentöse Therapie testeten, standen lange aus.

Ende 2018 wurde zwei Arbeiten im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht, die sich mit der Frage beschäftigen ob Patienten, die an einer FMR mit ausgeprägten Symptomen der Herzinsuffizienz leiden, von einer MitraClip-Implantation im Vergleich zu einer maximalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie profitieren. Beide Arbeiten haben ein prospektives, randomisiertes, multizentrisches und kontrolliertes Design (Obadia et al. 2018, Stone et al. 2018). Obadia et al. verglichen in der MITRA-FR Studie (*Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation*) 152 Patienten in jedem Arm. Kombiniertes Endpunkt nach einem Jahr war Tod jeglicher Ursache und ungeplante Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Die Autoren konnten weder bei der Sterblichkeit noch bei der Notwendigkeit einer erneuten Hospitalisierung einen Vorteil einer der Gruppen zeigen. Zur Erklärung dieses Effektes wurde unter anderem vermutet, dass das Auftreten einer FMR auf der Basis einer Kardiomyopathie eher die Schwere der Erkrankung anzeige, als dass es einen Einfluss auf die Pathophysiologie habe (Obadia et al. 2018).

Zu einem anderen Ergebnis kommt die ebenfalls 2018 veröffentlichte COAPT Studie (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation*). Es wurden 302 Patienten, die eine MitraClip-Implantation erhalten haben mit 312 Patienten in der medikamentösen Kontrollgruppe verglichen. Nach 24 Monaten zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der MitraClip-Implantation bezüglich der Endpunkte Tod jeglicher Ursache und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Anders als in der MITRA-FR Studie

wurden Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit miterhoben. Für beide Parameter präsentierten die Autoren nach 24 Monaten signifikant bessere Werte für die mit der MitraClip-Implantation behandelten Patienten (Stone et al. 2018).

Mehrere monozentrische Studien unterstrichen in den letzten Jahren die Bedeutung und die Chancen der MitraClip-Implantation in der Versorgung von Hochrisikopatienten (Foster et al. 2013, Taramasso et al. 2014).

In Anbetracht der Tatsache, dass es sich nach europäischen Maßstäben bei der Behandlung mit dem MitraClip-System um eine Therapie für schwer kranke und alte Patienten handelt und diese laut Eggebrecht et al. vermehrt prognostisch schlechte Komplikationen erleiden, ist die Auswahl der Patienten für dieses Verfahren mit großer Sorgfalt zu treffen (Eggebrecht et al. 2015, Baumgartner et al. 2017).

Das individuelle *outcome* (engl.) eines Patienten lässt sich präinterventionell nur ungenau vorhersagen. Von Nutzen wäre ein Parameter oder etablierter Risikoscore, der es erlaubt, allein oder in Zusammenschau mit anderen Werten das individuelle Risiko und die myokardiale Erholungskapazität des Patienten abzuschätzen und so die Patientensicherheit zu verbessern.

1.9 Herzinsuffizienz

Erkrankungen der Herzklappen und im Speziellen die Mitralklappeninsuffizienz haben aufgrund ihrer hohen Prävalenz einen großen Stellenwert im Kontext der Herzinsuffizienz (Nkomo et al. 2006). Zudem nimmt die Mitralklappeninsuffizienz eine Sonderstellung ein, da sie sowohl Folge als auch Ursache einer Herzinsuffizienz sein kann (Hayek et al. 2005, Asgar et al. 2015).

Die Herzinsuffizienz (engl.: *heart failure*) bezeichnet ein klinisches Syndrom, dem verschiedene systemische und kardiale Ursachen zugrunde liegen können. Eine Herzinsuffizienz ist definiert als die Unfähigkeit des Herzens dem systemischen Kreislauf bedarfsadaptiert ausreichend oxygeniertes Blut zur Verfügung zu stellen. Aus diesem Unvermögen des Herzens resultieren die typischen Symptome der Patienten, wie eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe, periphere Ödeme, Nykturie, pleurale Ergüsse und eine deutliche Reduktion der Lebensqualität (Hobbs et al. 2002, McMurray et al. 2012). Für die betroffenen Patienten geht die Diagnose einer Herzinsuffizienz mit einer schlechten Prognose einher. Dies beinhaltet, neben den genannten Symptomen eine reduzierte

Lebensqualität, häufige Hospitalisierungen und nicht zuletzt eine deutlich erhöhte Mortalität, die von einigen Autoren ähnlich derer maligner Erkrankungen gewertet wird (Stewart et al. 2001).

In der westlichen Welt ist eine Herzinsuffizienz sehr häufig Folge einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (Fox et al. 2001). Allerdings können auch arterielle Hypertonie, Klappenvitien, primäre Kardiomyopathien oder kardiotoxische Medikamente zu diesem Syndrom führen (Mosterd und Hoes 2007).

1.10 Die Bedeutung von Biomarkern für das Management der Herzinsuffizienz

Biomarker haben in den letzten Jahren einen großen Stellenwert im klinischen Management vieler kardiologischer Erkrankungen bekommen, da sie sich sowohl zur Diagnostik als auch zur prognostischen Einschätzung oder/und Stadieneinteilung eignen. Als Biomarker kommen verschiedene Proteine, Enzyme oder Peptide zum Einsatz. In der Diagnostik der akuten ischämischen Myokardschädigung sind vor allem die Troponine relevant. Für die Diagnostik, Verlaufsbeurteilung und Prognoseabschätzung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz haben sich im klinischen Alltag insbesondere die natriuretischen Peptide als ein wichtiges Werkzeug zur Entscheidungsfindung etabliert (McMurray et al. 2012).

1.10.1 Natriuretische Peptide

Zu den natriuretischen Peptiden gehören das *atrial natriuretic peptide* (ANP) und die *brain natriuretic peptides* (BNP), sowie deren Vorläufer- bzw. Spaltprodukte NT-proBNP und proBNP. Die Namensgebung geht zurück auf den Erstnachweis, da diese Peptide initial in Schweinegehirnen isoliert werden konnten. Weitere Untersuchungen konnten nachweisen, dass Kardiomyozyten der Hauptexpressionsort sind (Sudoh et al. 1988, Hino et al. 1990).

Die Sekretion dieser Peptide erfolgt über das Myokard bei erhöhter Wandspannung und Stress, wie sie bei ventrikulärer Volumenüberladung im Rahmen einer Herzinsuffizienz auftritt. Es konnte gezeigt werden, dass die myokardiale Expression von BNP positiv mit der ventrikulären Überladung assoziiert ist und als eine Art „Notfallhormon“ des Herzens fungiert (Nakagawa et al. 1995). Die natriuretischen Peptide bewirken über verschiedene Mechanismen eine Vor- und Nachlastsenkung des Herzens. Dieses wird realisiert über eine Flüssigkeitsverlagerung von intravasal in das Interstitium durch eine Erhöhung der

kapillären Permeabilität. Zugleich setzt eine diuretische Wirkung ein, die durch Vasodilatation am Vas afferens und Vasokonstriktion am Vas efferens der Niere vermittelt wird (Marin-Grez et al. 1986, Wijeyaratne und Moulton 1993). Maisel et al. untersuchten den diagnostischen Wert von BNP bei 1.586 Patienten, die sich aufgrund von akuter Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellten. Es zeigte sich, dass Patienten mit kardialer Dekompensation signifikant höhere BNP-Werte aufwiesen als Patienten mit nicht-kardialer Genese der Dyspnoe (Maisel et al. 2002). Die B-Typ natriuretischen Peptide besitzen in ihrem absoluten Wert, aber vor allem in der Dynamik der Serumkonzentration einen hohen prognostischen Wert in Bezug auf kardiale Ereignisse und Tod bei herzinsuffizienten Patienten (Berger et al. 2002, Doust et al. 2005). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass durch eine serielle Bestimmung dieser Peptide die Herzinsuffizienztherapie besser gesteuert werden kann als durch eine Therapie, die sich an den klinischen Symptomen des Patienten orientiert (Felker et al. 2009, Januzzi et al. 2011, Troughton et al. 2014).

1.10.2 Galectin-3

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung der Herzinsuffizienz mit Blick auf Prävalenz, Morbidität und Mortalität sowie nicht zuletzt aufgrund der steigenden Kosten für herzinsuffiziente Patienten wurden in den letzten Jahren verschiedene neue Marker für die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung dieser Erkrankung erforscht. Für viele dieser Marker ist noch nicht abschließend geklärt, welchen Stellenwert sie in der klinischen Praxis haben werden.

Eines der vielversprechenden Markerproteine ist Galectin-3 (Gal-3), welches von aktivierten Makrophagen überall im Organismus sezerniert wird und eine essentielle Bedeutung für die Funktion der physiologischen Phagozytose hat (Cooper 2002, Sano et al. 2003). Es ist bei vielen systemischen Prozessen (Inflammationen oder Fibrosierung) beteiligt. Erhöhte Gal-3 Werte konnten nicht nur bei der Herzinsuffizienz, sondern auch bei Leber- und Nierenfibrose gemessen werden (Henderson et al. 2006, Henderson et al. 2008, de Boer et al. 2009)

Experimente am Rattenmodell zeigten, dass Gal-3 ein Risikomarker für die Manifestation einer Herzinsuffizienz ist und, dass exogen perikardial eingebrachtes Gal-3 eine kardiale Fibrose induzieren kann (Sharma et al. 2004).

Galectin-3 nimmt eine Schlüsselrolle bei Umbauprozessen des linken Ventrikels, dem myokardialen *remodelling*, ein (de Boer et al. 2009). Lok et al. konnten bei der Untersuchung

von 240 herzinsuffizienten Patienten zeigen, dass erhöhte *baseline* (engl.) Gal-3 Werte mit einem stärker ausgeprägten linksventrikulären *remodelling* assoziiert und zudem prädiktiv für eine erhöhte Mortalität im Langzeitverlauf der Patienten waren (Lok et al. 2013). Kortekaas et al. publizierten, dass der präoperative Gal-3 Spiegel im Serum ein unabhängiger Prädiktor für die Kapazität des Herzens zum *reverse remodelling* nach chirurgischer Mitralklappenrekonstruktion ist (Kortekaas et al. 2013).

Klinische Studien liefern ein heterogenes Bild in Bezug auf die Eigenschaft von Gal-3 als unabhängiges Markerprotein. Das ubiquitäre Vorkommen dieses Proteins im Gesunden wie im Kranken scheint die Interpretation der gemessenen Konzentrationen zu erschweren.

Studien deuten an, dass der prädiktive Charakter von Gal-3 in Bezug auf die Mortalität unter Berücksichtigung anderer Parameter wie NT-proBNP relativiert wird und einer multivarianten Testung nicht standhält (Felker et al. 2012). Allerdings scheint die Kombination aus Gal-3 und NT-proBNP mehr Aussagekraft zu besitzen als jeder der Werte für sich genommen (van Kimmenade et al. 2006). Andere Autoren zeigten, dass unter Mitbetrachtung der Nierenleistung Gal-3 an Aussagekraft in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko einbüßt (Zamora et al. 2014).

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2014 untersuchte 27 Originalarbeiten, die sich mit dem prognostischen Wert von Gal-3 beschäftigten und kam zu dem Schluss, dass die Aussagekraft in Bezug auf die Langzeit-Sterblichkeit von Gal-3 durch die Berücksichtigung von Faktoren wie der Nierenleistung, NT-proBNP und LVEF geschmälert wird.

In einem Kollektiv von 3.353 Teilnehmern der Framingham-Studie zeigte sich Gal-3 als Prädiktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und war positiv mit erhöhten Mortalitätsraten assoziiert (Ho et al. 2012).

Galectin-3 ist ein Marker mit dem Potential das klinische Management von herzinsuffizienten Patienten zu optimieren, indem Patienten, die einem besonderen Risiko ausgesetzt sind, frühzeitig erkannt und einer speziellen, individualisierten Verlaufskontrolle zugeführt werden können. Die bis jetzt verfügbaren Forschungsergebnisse zeichnen ein uneinheitliches und zum Teil widersprüchliches Bild über den Stellenwert von Gal-3 in der Praxis, sodass weitere Untersuchungen in diesem Bereich unabdingbar sind.

1.11 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es, die Hypothese zu prüfen, ob Gal-3 als prognostischer Marker nach erfolgreicher MitraClip-Implantation eine statistisch signifikante Aussage in Bezug auf die Mortalität und die Fähigkeit des linken Ventrikels zum *reverse remodelling* zulässt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der MitraClip-Studie handelt es sich um eine monozentrische Kohortenstudie des Universitären Herzzentrums Hamburg-Eppendorf (UHZ).

Ziel der Studie ist es, Patienten, die mittels MitraClip-Implantation behandelt wurden, im Langzeitverlauf zu beobachten. Neben der Erfassung von Mortalität, Rehospitalisierungen und Reinterventionsraten liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Erfassung echokardiographischer Daten, laborchemischer Parameter sowie der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität der Patienten im Langzeitverlauf.

Die Datenerhebung unterteilt sich in die Zeit des stationären Aufenthalts und in eine *follow-up*-Phase (engl.). Während des stationären Aufenthalts werden zu verschiedenen Messzeitpunkten Daten erhoben (vollständige Statuserhebung vor dem Eingriff und intraprozedurale Messungen (z.B. Prozedurdauer und Anzahl der implantierten Clips). Die *follow-up*-Periode umfasst insgesamt fünf Jahre. Die Patienten kommen zur ambulanten Wiedervorstellungen in die Klappensprechstunde 6 und 12 Monate nach dem Eingriff und dann jährlich bis einschließlich 5 Jahre post implantationem. Für den Fall, dass Patienten nicht zum *follow-up* erscheinen konnten oder wollten, erfolgte ein standardisiertes Telefon *follow-up*.

Im Rahmen der MitraClip-Studie erfolgte zusätzlich zur laborchemischen Bestimmung von Routineparametern die Etablierung einer „Biodatenbank“. Die Biodatenbank umfasst zusätzlich abgenommene Blut- und Urinproben sowie Materialien zu Untersuchungen auf genomischer Ebene, die für spätere Analysen speziell aufbereitet und archiviert werden. Die Entnahme und systematische Archivierung des biologischen Materials der Patienten erfolgte erst nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung insbesondere für genetische Untersuchungen und nach der Vorlage einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten. Aus diesem Umstand ergibt sich, dass nicht für alle behandelten Patienten Proben in der Biodatenbank hinterlegt sind.

Für die Teilnahme an der Studie wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

2.1.1 Einschlusskriterien

- Geplante MitraClip-Implantation nach Beschlussfassung des therapeutischen Konzepts im interdisziplinären *Heart Team*
- Vorliegende Geschäftsfähigkeit und unterschriebene Einverständniserklärung nach ärztlicher Aufklärung des Patienten
- Alter über 18 Jahre

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Nicht vorliegende Einwilligungserklärung und/oder Geschäftsfähigkeit
- Unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache
- Medizinische Gründe, die gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen

Das MitraClip-Patientenkollektiv ist Teil der *Clinical Cohorts* des UHZ. Es handelt sich dabei um Kohortenstudien zu verschiedenen kardialen Krankheitsbildern, die getrennt untersucht und nachbeobachtet werden.

2.1.3 Rekrutierung

Sofern kein Ausschlusskriterium vorlag, wurden alle für eine MitraClip-Implantation vorgesehenen Patienten, die im UHZ behandelt wurden, über die Möglichkeit der Studienteilnahme informiert.

2.1.4 Aufklärung und Einwilligung

Bei Bereitschaft zur Teilnahme wurden die Patienten in einem ärztlichen Aufklärungsgespräch über Art, Bedeutung, Umfang und Risiken der Studie aufgeklärt. In diesem Rahmen wurden die Patienten auch darauf hingewiesen, dass eine Beendigung der Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich ist. Das Einwilligungsgespräch wurde schriftlich dokumentiert. Auf Wunsch wurde eine Kopie des Aufklärungsbogens an

den Patienten ausgehändigt. Nach erfolgreichem Einschluss wurde dem Patienten ein Studienpseudonym zugewiesen.

2.1.5 Ethik

Ein positives Votum der Ethikkommission Hamburg liegt vor. Sämtliche Praktiken sind im Einklang mit den Regeln der *good clinical practice* (GCP) und den Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

2.2 MitraClip Technik

Die Prozedur findet in Vollnarkose im Hybrid-Operationsaal oder Herzkatheterlabor unter kardiochirurgischer Bereitschaft statt. Der Eingriff wird am UHZ durch ein Team von interventionellen Kardiologen durchgeführt. Als bildgebende Verfahren kommen während des Eingriffs sowohl die TEE als auch die Fluoroskopie zum Einsatz (Feldman et al. 2011). Die Fluoroskopie stellt das röntgendichte MitraClip-System dar. Die Zusammenschau von TEE und Fluoroskopie ermöglicht eine genaue Echtzeitdarstellung des MitraClip-Systems in Relation zu kardialen Strukturen und somit eine exakte Positionierung des Implantats in der Klappe.

Das MitraClip-System besteht aus folgenden Teilen:

- Der Steuereinheit
- Dem beweglichen Führungskatheter (*clip delivery system*)
- Dem eigentlichen Implantat, „Clip“, das später im Patienten verbleibt

Bei der kathetergestützten Weiterentwicklung des *Alfieri-Stitch* wird ein Kobalt-Chrom Clip via Applikationssystem transvenös zum Herzen vorgebracht. Unter echokardiographischer Kontrolle erfolgt die atriale transseptale Punktion im Bereich der Fossa ovalis. Nach Dilatation der transseptalen Punktionsstelle wird der 22 French starke Applikationskatheter mit dem Clip eingeführt. Nach erfolgreicher transseptaler Punktion wird systemisch unfractioniertes Heparin appliziert. Zur Steuerung der Heparintherapie wird die *activated clotting time* (ACT) als *point of care testing* (engl.) durchgeführt. Der Zielbereich der ACT

liegt zwischen 250-300 Sekunden (Boekstegers et al. 2013). Das eigentliche Implantat besteht aus einer 4mm Kobalt Chrom „Klammer“ mit zwei beweglichen Armen. Dieses Implantat befindet sich an der Spitze des Applikationssystems und wird im geöffneten Zustand vom linken Atrium in den linken Ventrikel vorgeschoben. Über dem Punkt der größten Insuffizienz (engl: *regurgitation*) wird der Applikationskatheter zurückgezogen und mittels der beweglichen Arme werden AML und PML gegriffen und adaptiert, es entsteht das *double orifice*. Der Eingriff wird als Erfolg gewertet, wenn die verbleibende Mitralklappeninsuffizienz als maximal leicht- bis mittelgradig eingestuft werden kann. Sollte eine noch nicht ausreichende Reduktion der Insuffizienz gegeben sein, besteht die Möglichkeit, den Clip neu zu positionieren oder weitere Clips zu implantieren. Zudem gilt es mittels TEE eine iatrogene Mitralklappenstenose auszuschließen. Ist das Ergebnis zufriedenstellend, wird das Applikationskatheter gelöst und das Implantat verbleibt in der Klappe (Feldman et al. 2009).

2.2.1 Nachsorge

Im Anschluss an die Implantation wird der Patient in der Regel für eine Nacht auf einer Monitorstation überwacht. Für die kommenden 4 Wochen bis 3 Monate sollte eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit 100mg ASS und Clopidogrel 75mg täglich erfolgen, im Anschluss daran ASS 100mg als Monotherapie (Boekstegers et al. 2013). Einmalig kurz vor Entlassung erfolgt eine echokardiographische Verlaufskontrolle.

2.2.2 Komplikationen und Sicherheit

Die MitraClip-Implantation gilt seit der EVEREST II Studie, auch im Vergleich zur klassischen offen-chirurgischen Mitralklappenversorgung, als sicheres Verfahren (Feldman et al. 2011). Aktuelle Studienergebnisse bestätigen diese Annahme, auch wenn das Auftreten von Komplikationen und die dadurch für den Patienten entstehenden Folgen nicht unterschätzt werden dürfen (Feldman et al. 2011, Eggebrecht et al. 2015). Die häufigsten Komplikationen der MitraClip-Implantation sind nach einem Auszug aus dem TRAMI Register relevante Blutungen aus der Punktionsstelle in der Leiste mit 7,4% der 828 untersuchten Patienten. Prozedur-assoziierte Komplikationen erlebten 25,9% der Patienten, davon waren 60% Blutungen. Tod, Myokardinfarkt oder Apoplex während des

Krankenhausaufenthaltes sind selten und waren nur bei 2,7% der Patienten zu verzeichnen. Der Eingriff wurde in 96% als Erfolg gewertet (Eggebrecht et al. 2015).

2.3 Studienparameter

Für die Erhebung eines umfassenden Patientenstatus und des Therapieerfolges wurden zu allen erwähnten Untersuchungszeitpunkten von uns verschiedene klinische und apparative diagnostische Verfahren durchgeführt. Die körperliche Belastbarkeit wurde mit Hilfe des 6-Minuten-Gehtests und der Erhebung der NYHA-Klasse ermittelt. Neben der körperlichen Belastbarkeit steht die subjektiv empfundene krankheitsbezogene Lebensqualität für den Patienten im Mittelpunkt des Empfindens. Diese Qualität wurde durch den *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) erfasst. Echokardiographische Parameter wurden mittels TTE und TEE nach einem standardisierten Protokoll gemessen. Für die Hauptstudie wurden Laborparameter durch das Routinelabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) bestimmt. Ergänzt wurde diese Diagnostik durch die manuelle Messung von Gal-3 aus der Biodatenbank.

Bei Einschluss in die Studie haben wir zudem einmalig die Charakteristika und die Anamnese des Patienten in Bezug auf relevante kardiale und nicht kardiale Erkrankungen, sowie auf das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben. Für die Erfassung des individuellen kardiochirurgischen Risikos haben wir zwei etablierte Risikoscores berechnet.

2.3.1 Allgemeine Charakteristika der Patienten

Wir haben das Alter und Geschlecht der Patienten dokumentiert. Es wurde „männlich“ und „weiblich“ unterschieden, die Erhebung eines dritten Geschlechtes fand nicht statt. Des Weiteren wurde der *Body-Mass-Index* (BMI) bestimmt, der das Gewicht (kg) der Patienten in Relation zu ihrer Körperoberfläche (m²) setzt.

2.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Für die Erhebung des kardiovaskulären Risikoprofils haben wir unser Kollektiv auf das Vorliegen der folgenden Parameter untersucht:

- Arterieller Hypertonus
- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie
- Nikotinabusus

Es handelt sich hierbei um anerkannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, die in der Leitlinie der ESC zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen aus dem Jahre 2016 Erwähnung finden (Piepoli et al. 2016).

2.3.3 Kardiale Erkrankungen und Anamnese

Bei den bestehenden kardialen Erkrankungen lag unser Augenmerk auf dem Vorliegen einer KHK und dem Bestehen einer Kardiomyopathie. Sollte eine Kardiomyopathie diagnostiziert worden sein, haben wir zudem deren Entität miterfasst. Wir haben nach ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie unterschieden. In einer dritten Gruppe wurden die hypertroph-obstruktive und nicht-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM, HNOCM), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVCM), sowie die Tako-Tsubo Kardiomyopathie zusammengefasst.

In der weiteren kardialen Anamnese haben wir stattgehabte oder aktuell bestehende Zustände und Erkrankungen dokumentiert. Im Einzelnen waren diese ein Myokardinfarkt, eine koronarchirurgische Behandlung in der Anamnese, die Implantation eines CRT-Systems zur elektrophysiologischen Resynchronisationstherapie oder das Vorliegen eines Vorhofflimmerns.

2.3.4 Komorbiditäten

Zur weiteren Komplettierung des Gesundheitszustandes unserer Patienten haben wir eine Reihe relevanter Begleiterkrankungen zu dem Zeitpunkt der initialen Datenerhebung miterfasst. Wir haben vaskuläre Erkrankungen wie eine periphere arterielle

Verschlusskrankheit (pAVK), einen pulmonal arteriellen Hypertonus, sowie einen stattgehabten cerebralen Insult dokumentiert. Als pulmonale Erkrankung wurde eine *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) erhoben. Das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz wurde ebenfalls mit aufgenommen.

2.3.5 EuroSCORE

Im Jahre 1999 wurde eine Studie veröffentlicht, die das europaweite herzchirurgische Risiko für 19030 Patienten untersuchte. Es handelt sich um das *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE). Es gelang den Autoren 17 Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität nach herzchirurgischen Operationen zu identifizieren (Roques et al. 1999). Der EuroSCORE erlaubt eine Abschätzung der 30-Tage Mortalität nach einer herzchirurgischen Operation. Initial war er als ein rein additiver Score verfügbar, in dem die verschieden gewichteten Faktoren summiert wurden. 2003 wurde als Ergänzung zu dem bisherigen Model eine logistische Regression des EuroSCOREs vorgestellt. Der logistische (log) EuroSCORE ermöglicht eine genauere Risikoabschätzung als die additive Rechnung (Roques et al. 2003). Je höher der ermittelte Prozentwert, desto höher ist die 30-Tage Mortalität. Für unsere Analysen haben wir den logistischen EuroSCORE bestimmt (<http://www.euroscore.org/calce.html>). Eine Berechnung des 2012 publizierten EuroSCORE II ist nicht erfolgt (Nashef et al. 2012).

2.3.6 STS-Score

Die *Society of Thoracic Surgeons* (STS) initiierte 1989 eine Datenbank zur systematischen Erfassung von Risikofaktoren in der Herzchirurgie (Clark 1989). Der auf dieser Datenbank basierende Score erlaubt ebenfalls die Abschätzung der 30-Tage Mortalität nach herzchirurgischen Operationen. Je höher die Punktzahl, desto höher die 30-Tage Mortalität (Puskas et al. 2012, Thourani et al. 2017).

2.3.7 NYHA-Klasse

Die NYHA veröffentlichte 1994 eine Klassifikation zur Einteilung der klinischen Präsentation von Patienten im Rahmen von Herzerkrankungen. Diese Klassifikation hat vier Stufen, die sich von NYHA I (Herzerkrankung ohne inadäquate Leistungsminderung) bis NYHA IV (Bettlägerigkeit, Sprechdyspnoe) steigert (Dolgin 1994).

2.3.8 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein einfach durchzuführender Belastungstest, bei dem Patienten versuchen, innerhalb von 6 Minuten möglichst viel Strecke zu gehen. Der Test findet im submaximalen Belastungsniveau statt und korreliert deshalb gut mit den Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Fähigkeit, sich ohne fremde Hilfe fortzubewegen ist ein wichtiger Bestandteil der persönlichen Autonomie und Lebensqualität. Dieser Test ist auch für Kranke und gebrechliche Personen zugänglich, die nicht mehr in der Lage sind, an anderen Belastungsuntersuchungen, wie etwa der Spiroergometrie, teilzunehmen. Die Patienten werden angewiesen eine definierte gerade Strecke so oft wie möglich ohne Begleitung in 6 Minuten hin und her zu gehen, ohne dabei zu rennen. Sollten während des Tests Beschwerden wie Dyspnoe, Müdigkeit, pektanginöse Symptome, Beinschmerzen oder ähnliches auftreten, so darf der Test unterbrochen werden. Die Patienten sind angehalten, den Test sobald wie möglich fortzusetzen. Das Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests ist nicht spezifisch für eine Erkrankung, sondern vermittelt einen Gesamteindruck über die Ressourcen des Patienten zur autonomen Fortbewegung. Die zurückgelegte Strecke kann durch viele Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen kardiale, pulmonale, muskuloskelettale oder neurologische Erkrankungen, aber auch Motivationslage, Trainingszustand und die Beinlänge des Probanden (Crapo et al. 2002, Enright 2003). Enright und Sherrill untersuchten zur Etablierung von Referenzwerten von gesunden Erwachsenen für den 6-Minuten-Gehtest 117 Männer und 173 Frauen im Alter zwischen 40 und 80 Jahren. Die medianen Distanzen betragen für Männer 576m und für Frauen 494m. Ältere und schwerere Individuen erreichten signifikant niedrigere Testergebnisse (Enright und Sherrill 1998). Im Kontext der Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass eine Gehstrecke unter 300m mit einem erhöhten Risiko für Tod kardialer Genese einhergeht (Rostagno et al. 2003).

2.3.9 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Die krankheitsbezogene Lebensqualität der an Herzinsuffizienz leidenden Patienten besitzt in der Nachsorge einen großen Stellenwert. Der Erfolg einer Behandlung lässt sich nicht ausschließlich in einer Besserung von echokardiographischen oder laborchemischen Daten festmachen. Auch die psychosoziale Situation gilt es zu bedenken. So konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte krankheitsbezogene Lebensqualität bei herzinsuffizienten Patienten mit Hospitalisierung und Tod assoziiert ist (Rodríguez-Artalejo et al. 2005). Thomas Rector entwickelte 1987 mit dem *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) einen speziell auf herzinsuffiziente Patienten zugeschnittenen Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität. Der Test besteht aus 21 Fragen, die jeweils mit einer Likert-Skala (0-5; „trifft nicht zu“- „trifft absolut zu“) beantwortet werden. Die Auswertung erfolgt durch Summation der Punktwerte der einzelnen Fragen. Je höher der summierte Punktwert, desto schlechter wird die Lebensqualität bewertet. Es werden Fragen zu krankheitsspezifischen Symptomen, zu Aspekten der individuellen Autonomie, der psychischen Verfassung und auch zu der Beziehung zum sozialen Umfeld gestellt. Zusätzlich werden Belastungen, hervorgerufen durch Nebenwirkungen von Medikamenten und durch finanzielle Aufwendungen, die für die Behandlung geleistet werden mussten, erfasst. Der Test weist eine gute Reliabilität und Validität auf (Rector und Cohn 1992, Naveiro-Rilo et al. 2010).

2.3.10 Echokardiographie

Mittels TTE und TEE ist eine detaillierte Beurteilung der Mitralklappenmorphologie und der Klappenfunktion möglich. Da es sich bei der Mitralklappeninsuffizienz um ein dynamisches Vitium handelt sind Umgebungsfaktoren wie Blutdruck, Herzfrequenz, Herzrhythmus und Einflüsse durch Narkosemittel oder Katecholamine zur berücksichtigen. Die Mitralklappeninsuffizienz wurde in den „frühen“ MitraClip-Studien beispielsweise der EVEREST II aus dem Jahre 2011, in vier Schweregraden eingeteilt (Feldman et al. 2011). Aktuelle Leitlinien empfehlen hingegen eine Einteilung in drei Schweregrade (leichtgradig, mittelgradig, hochgradig). In unseren Analysen haben wir eine Einteilung in vier Schweregrade vorgenommen. Für die Einteilung des Schweregrades wurden die Vena contracta (in 2D-Technik) und die *effective regurgitant orifice area* (EROA) im TEE und

TTE bestimmt. Mitberücksichtigt wurden zudem semiquantitative und qualitative Gesichtspunkte (Volumetrie des linken Vorhofs, *pulsed wave*-Dopplermessung (engl.) der Pulmonalvenen für die Bestimmung des pulmonalarteriellen Drucks (mmHg), visuelle Beurteilung des Farbdoppler-Jets, Anzahl der Jets, Exzentrizität der vorhandenen Mitralklappeninsuffizienz). Zudem haben wir das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen (LVEDV, LVESV) (ml) gemessen. Die Differenz aus LVEDV und LVESV ist das Schlagvolumen (SV). Der prozentuale Anteil des SV am LVEDV ist die LVEF. Die LVEF haben wir nach drei Subgruppen aufgeteilt: LVEF >50%, LVEF ≤ 50% & LVEF ≥ 30% (%), LVEF <30%. Veränderungen des LVESV über die Zeit haben wir als Grundlage für die Berechnung des *reverse remodelling* genommen. Für die Entscheidung, ob ein Patient mittels MitraClip-Implantation behandelt werden kann, muss auch eine morphologische Beurteilung der Klappe, insbesondere im TEE erfolgen (Kalzifizierung des Klappenannulus und der Klappensegel, Mobilität der Segel, Koaptationstiefe der Segel). Hieraus ergibt sich letztlich auch die Differenzierung zwischen einer DMR und FMR. Zudem sollte die Mitralklappenöffnungsfläche bestimmt werden, um abschätzen zu können, ob die verbleibende Öffnungsfläche nach MitraClip-Implantation ausreichend ist. Neben der Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz erfolgt standardmäßig auch eine Beurteilung der übrigen Klappenfunktion und -morphologie sowie der rechtsventrikulären Funktion.

2.3.11 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik im Rahmen der MitraClip-Hauptstudie umfasste Parameter, die die Nierenleistung und den myokardialen Stress abbilden. Hierzu haben wir aus dem Serum der Patienten Kreatinin (mg/dl) und Cystatin C (mg/L) bestimmt. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mittels der „*The Modification of Diet in Renal Disease*“ -Formel (MDRD) bestimmt (Levey et al. 1999). Als laborchemisches Korrelat für myokardialen Stress bei Volumenüberladung im Rahmen der Herzinsuffizienz haben wir NT-proBNP im Serum gemessen (siehe hierzu 1.10.1). Die Bestimmungen der Parameter wurden vom Routinelabor des UKE durchgeführt.

2.3.12 Entnahme des Materials

Die Blutabnahme fand lege artis unter aseptischen Kautelen nach vorheriger explizierter Einwilligung des Patienten aus einer peripheren Vene des Unterarms statt.

Abgenommen wurden in Monovetten der Firma *Sarstedt*. Die Monovetten, die für die Verarbeitung im Routinelabor bestimmt waren, wurden direkt im Anschluss an die Abnahme mittels Rohrpost dorthin versandt. Die Ergebnisse der Messungen wurden anschließend aus der elektronischen Patientenakte entnommen, dem Studienpseudonym des Patienten zugeordnet und in die Studiendatenbank eingepflegt.

Zur Etablierung der Biodatenbank wurden verschiedene Blut- und Urinproben gewonnen und archiviert. Eine genaue Aufstellung der Proben, die für jeden Patienten archiviert wurden, zeigt Tabelle 2

Tabelle 2: Material für die Biodatenbank je Patient

Anzahl	Probentyp
3	EDTA-Plasma(9ml)
2	Serum (7,5ml)
3	Citrat-Plasma (2,9ml)
1	Monovette mit Mittelstrahlurin (10ml)
1	„PAXgene“-Röhrchen (2,5ml) (PreAnalytiX GmbH) für RNA Untersuchungen

EDTA: Ethylendiaminotetraacetat, RNA: Ribonucleic acid

2.3.13 Biodatenbank

Nach der Abnahme wurden die Proben für die Biodatenbank binnen 30 Minuten in das Labor des UHZ transportiert und dort umgehend bei 4000 Umdrehungen/Minute und 4°C für 10 Minuten zentrifugiert.

Der Überstand aus Serum, Ethylendiaminotetraacetat-Plasma (EDTA) und Citrat-Plasma wurde in verschließbare Reagenzgefäße zu je 500µl pipettiert.

Aus einer EDTA-Monovette wurden vor der Zentrifugation 4 x 500µl Vollblut entnommen, um daraus gewaschene Erythrozyten für immunologische Untersuchungen zu gewinnen. Hierzu wurden 4 Reaktionsgefäße mit je 500µl Vollblut bei 3600 Umdrehungen/Minute für

4 Minuten zentrifugiert und der Überstand verworfen. Daraufhin wurde je 500µl NaCl 0,9% in die Gefäße gegeben, um die korpuskulären Bestandteile zu suspendieren, es folgt eine erneute Zentrifugation und das Verwerfen des Überstandes. Nach 4 Waschzyklen wurden 250µl der gewaschenen Erythrozyten mit 250µl NaCl 0,9% suspendiert und in die Gefäße zur Archivierung überführt.

Der Mittelstrahlurin wurde direkt zu je 500µl in 5 Reaktionsgefäße pipettiert.

Die Reaktionsgefäße für die Archivierung wurden mit der, zuvor dem Patienten zugewiesenen, pseudonymisierten Laboridentifikationsnummer versehen und bei -80°C archiviert.

Das korpuskuläre Sediment der beiden EDTA-Monovetten, die nicht für die Gewinnung von gewaschenen Erythrozyten verwendet wurden, wurde ebenfalls archiviert, um aus den darin enthaltenen Leukozyten *deoxyribonucleic acid* (DNA) isolieren zu können. Das „PAXgene“-Röhrchen zur *ribonucleic acid* (RNA) Isolation wurde nach 24 Stunden Inkubationszeit bei Zimmertemperatur erst auf -18°C für 2 Tage runtergekühlt und anschließend in einen -80°C Kühlschrank überführt.

2.4 Biomarkerbestimmung

Aus den gesammelten Patientenproben wurden im Biomarkerlabor des UHZ verschiedene Parameter bestimmt. Der Schwerpunkt dieser Arbeit war die Bestimmung und Bewertung von Gal-3 als kardialem Marker im Kontext der MitraClip-Implantation.

2.4.2 Galectin-3 assay

Galectin-3 ist ein vielversprechender neuer Marker für Inflammation und Fibrose, der von aktivierten Makrophagen sezerniert wird (Cooper 2002).

Die Bestimmung von Gal-3 wurde mit einem standardisierten *assay-kit* (engl.) der Firma *BG Medicine, Inc.* durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein *sandwich* (engl.) *enzyme linked immunosorbent assay*“ (ELISA) zur quantitativen Messung von Gal-3 aus Plasma oder Serum, der auf einer *96-well* (engl.) Microtiterplatte durchgeführt wird. In der vorliegenden Untersuchung wurde auf 108 zuvor archivierte Proben des Patientenkollektivs zurückgegriffen. Der Test hat eine untere Nachweisgrenze von 1,4ng/ml und eine obere von 94,8ng/ml.

2.4.3 Testprinzip

Der *sandwich*-ELISA basiert auf einer Fixierung des zu messenden Moleküls mit Hilfe zweier Antikörper mit anschließendem enzymatischem Farbumschlag. Die dann gemessene Absorption bei einer definierten Wellenlänge ist proportional zur Substratkonzentration im Serum.

Der Boden jedes Reaktionsgefäßes der 96-*well*-Microtiterplatte ist mit monoklonalen anti-Gal-3 Antikörpern beschichtet. Im ersten Schritt wird das Patientenserum in den Reaktionsgefäßen inkubiert. Dabei geht das im Serum befindliche Gal-3 eine Antigen-Antikörper Bindung mit den auf den Böden der Gefäße fixierten Antikörpern ein. Anschließend wird das Serum aus den Gefäßen gewaschen. Im darauffolgenden Schritt werden die Reaktionsgefäße mit einem sich in Lösung befindlichen anti-Gal-3 Antikörper beschickt, an den eine Meerrettich-Peroxidase gekoppelt ist, dem sogenannten *tracer*-Antikörper (engl.). Der *tracer*-Antikörper bindet nun an das auf der Platte gebundene Gal-3: Es entsteht eine Antikörper-Antigen-Antikörper Verbindung. Überschüssiger Tracer-Antikörper wird ausgewaschen. Nun wird Tetramethylbenzidin (TMB), das Substrat der Meerrettich-Peroxidase, hinzugegeben. Diese Reaktion wird nach 20 Minuten durch Hinzufügen von Schwefelsäure gestoppt, es folgt ein Farbumschlag ins Blaue. Direkt im Anschluss wird die Absorption bei 450nm gemessen. Die Absorption verhält sich proportional zu den Gal-3 Konzentrationen im Serum. Das Ergebnis wird an der testspezifischen Standardkurve abgelesen. Dabei handelt es sich um eine serielle Verdünnungsreihe bekannter Gal-3 Konzentrationen, die auf der Microtiterplatte mitgemessen wird. Die Absorptionswerte der seriellen Verdünnungsreihe werden in Form einer Geraden aufgetragen. Auf diese Weise lässt sich für jede Absorption, die sich zwischen kleinster und größter Standardabsorption befindet, eine dazugehörige Konzentration ermitteln.

2.4.4 Testmaterial

Im *assay-kit* enthalten sind:

- 96-*well*-Microtiterplatte, beschichtet mit anti-Gal-3 Antikörpern
- *assay*-Puffer (45ml)
- Tetramethylbenzidin (TMB) (15ml)
- Schwefelsäure (10ml, 0,5 molar)

- Waschpuffer (100ml, 10-fach konzentriert)
- *tracer*-Antikörper (0,45ml)
- Gal-3 Standard (12ng)
- Qualitätskontrolle niedrig
- Qualitätskontrolle hoch
- Folie zum Abdecken der Microtiterplatte

Zusätzlich wurde folgende Materialien benötigt, die nicht im *kit* enthalten sind:

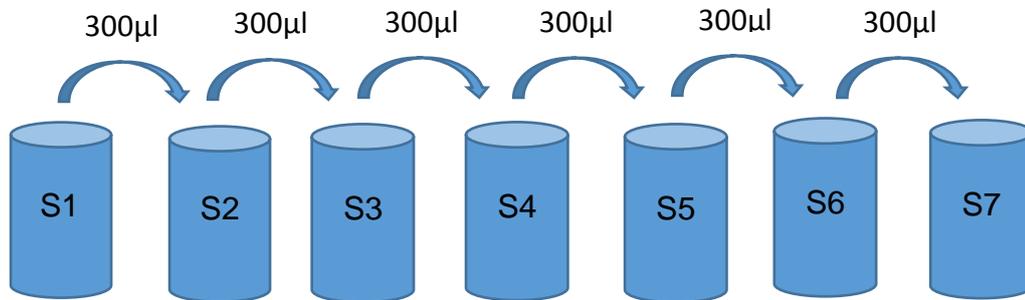
- Deionisiertes Wasser
- Pipetten für Volumina von 30-900µl (zzgl. Pipettenspitzen)
- 8-Kanal-Pipette (zzgl. Pipettenspitzen)
- 96-*well*-Microtiterplatte für Verdünnungen
- Kleine Reaktionsgefäße zur seriellen Verdünnung
- Zellstoff
- Microtiterplatten Waschautomat
- Lesegerät für Microtiterplatten bei einer Wellenlänge von 450nm
- Software zur Auswertung der Messergebnisse

2.4.5 Testvorbereitung

Vor Testbeginn müssen alle Reagenzien gebrauchsfertig gemacht werden. Dazu gehören folgende Schritte: Das Waschpufferkonzentrat wird mit deionisiertem Wasser im Verhältnis 1:10 verdünnt. Die dem *assay-kit* beiliegenden Gal-3 Qualitätskontrollen besitzen eine Gal-3 Konzentration von 17,00ng/ml und von 70,00ng/ml. Diese Qualitätskontrollen bilden je einen Wert am unteren, beziehungsweise am oberen Ende der Standardreferenzkurve ab und erhöhen so die Testgenauigkeit. Die Qualitätskontrollen liegen als Trockensubstanz vor und werden mit 250µl deionisiertem Wasser in Lösung gebracht.

Der Gal-3 Standard liegt ebenfalls als Trockensubstanz vor und wird durch Zugabe von 300µl deionisiertem Wasser und 900µl *assay*-Puffer wiederhergestellt. Die so hergestellte Standard Stammlösung (S1) mit einer Gal-3 Konzentration von 10ng/ml wird anschließend seriell verdünnt. Es werden 6 Reaktionsgefäße (S2-S7) mit je 300µl *assay*-Puffer gefüllt und anschließend je 300µl aufsteigend von Gefäß zu Gefäß, von S1 ausgehend, nach dem unten zu sehenden Schema (Abbildung 1) pipettiert. Vor jedem Verdünnungsschritt sind die Gefäße gut zu schütteln.

Abbildung 1: Serielle Verdünnungsreihe



Im nächsten Schritt werden alle zu messenden Proben im Verhältnis 1:10 mit *assay*-Puffer verdünnt, dies beinhaltet sowohl das Patientenserum als auch die Qualitätskontrollen. Dazu wird auf der antikörperbeschichteten Microtiterplatte die Position jeder Probe genau definiert. Die Verdünnung der Proben findet nicht in der beschichteten *assay*-Platte statt, sondern in einer unbeschichteten 96-*well* Microtiterplatte, in die die Proben nach analogem Schema, wie vorher für die beschichtete Platte festgelegt, pipettiert werden. Es werden je 30µl Patientenserum/Qualitätskontrolle mit 270µl *assay*-Puffer verdünnt.

Für die Testdurchführung wurde folgendes Pipettierschema angesetzt:

Tabelle 4: Pipettierschema

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Bl	Bl	High	High	Low	Low	Pool	Pool	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.
B	S1	S1	Pat.									
C	S2	S2	Pat.									
D	S3	S3	Pat.									
E	S4	S4	Pat.									
F	S5	S5	Pat.									
G	S6	S6	Pat.									
H	S7	S7	Pat.									

Bl: *blank*, Pat.: Patienten

An den Positionen A1; A2 wurde als Leerabgleich (*blank* [engl.], Bl) der *assay*-Puffer gemessen, die Absorption des Puffers wird in der Testauswertung von den übrigen

Ergebnissen abgezogen. Als zusätzliche Qualitätskontrolle wurde an den Position A7; A8 gepooltes Patienten Serum gemessen.

Pro 96-*well* Mikrotiterplatte konnten 74 Patientenproben gemessen werden. Insgesamt wurden 108 Serumproben analysiert. Auf die empfohlene Doppelbestimmung musste aufgrund limitierter *assay*-Kapazitäten verzichtet werden.

2.4.6 Testdurchführung

Nachdem alle Reagenzien vorbereitet sind und die zu messenden Proben fertig verdünnt in der zweiten unbeschichteten Microtiterplatte vorliegen, beginnt der Test mit dem Transfer von je 100µl der Proben, Standards und Kontrollen, nach dem oben gezeigten Schema auf die antikörperbeschichtete Microtiterplatte. Zum Transfer der Patientenproben von einer zur anderen Platte kommt eine 8-Kanal Pipette der Firma *Eppendorf* zum Einsatz. Die Platte wird mit einer Folie abgedeckt und für 60 Minuten inkubiert. Anschließend wird in einem Microtiterplatten Waschautomaten jedes *well* in 4 Zyklen mit je 400µl Waschpuffer gewaschen. Verbleibende Waschpufferreste werden durch Ausklopfen der Platte auf Zellstoff entfernt.

Im nächsten Schritt folgt die Inkubation mit dem *tracer*-Antikörper. Dieser liegt in konzentrierter Form vor und muss zuerst 1:30 mit *assay*-Puffer verdünnt werden. Von der verdünnten *tracer*-Antikörper-Lösung werden je 100µl mit der 8-Kanal Pipette in jedes *well* gegeben und die abgedeckte Platte für 60 Minuten inkubiert. Im Anschluss folgt ein wie oben beschriebener Waschschrift.

Im nächsten Schritt werden in jedes *well* 100µl TMB pipettiert und für 20 Minuten im Dunkeln inkubiert. Die enzymatische Aktivität der Meerrettich-Peroxidase wird nach Ablauf der Inkubationszeit durch Zugabe von 50µl Schwefelsäure je *well* gestoppt. Es kommt zu einem Farbumschlag vom Gelben ins Blaue. Die Absorption wird bei 450nm gemessen. Die anhand der Standardkurve ermittelte Konzentration muss aufgrund der initialen Verdünnung mit dem Faktor 10 multipliziert werden.

2.5 Statistische Analysen

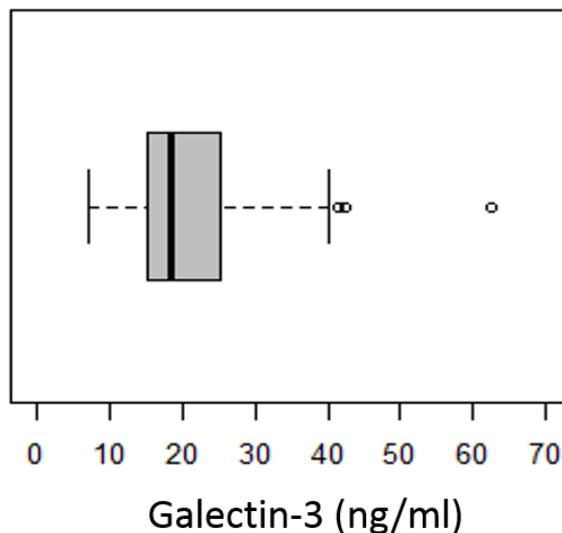
Das untersuchte Patientenkollektiv wurde mittels hierarchischer Clusteranalyse in drei Subgruppen unterteilt, die für alle weiteren Untersuchungen beibehalten wurden. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder als Median inkl. der *interquartile range* (engl.) (IQR) angegeben. Kategoriale Variablen wurden als absolute Zahlen in Kombination mit ihrer relativen Häufigkeit in Prozent angegeben. Vergleiche von kontinuierlichen Variablen zwischen Patientengruppen wurden mittels t-Test oder alternativ bei nicht normalverteilten Parametern mittels Mann-Whitney-U-Test angestellt. Kategoriale Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Kaplan-Meier-Analysen erfolgten für den Endpunkt „Tod“ und für das Auftreten eines kombinierten Endpunktes aus Tod oder Rehospitalisierung oder Reintervention. Die Überlebensverteilung der jeweiligen Gal-3 Subgruppen wurde mittels Log-Rank-Test paarweise verglichen. Alle p-Werte des paarweisen Vergleiches wurden gemäß der Hochberg-Korrektur für multiple Tests adjustiert. Weiterführende Analysen bzgl. Tod und des kombinierten Endpunktes erfolgten mittels univariabler und multivariabler Cox-Regression. Eine Adjustierung erfolgte für die folgenden Variablen: Alter, Geschlecht, log EuroSCORE, NYHA-Klasse, NT-proBNP, LVEF, FMR, GFR. Bei allen statistischen Tests wurde $p < 0.05$ als signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit „R Software“, Version 3.5.0 (www.R-Project.org) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline

Für 108 Patienten lagen Gal-3 Bestimmungen vor. Die Messwerte verteilten sich zwischen 7,1 und 62,42 ng/ml, wobei es sich bei dem angegebenen Maximum um einen isoliert stark erhöhten Wert handelt, der in den weiteren Analysen nicht weiter berücksichtigt wird. Der Median betrug 18,49 ng/ml mit einer Standardabweichung von 9,13 ng/ml. Der Bereich zwischen der 25. und der 75. Perzentile betrug 15,08-25,22 ng/ml (Abbildung 2).

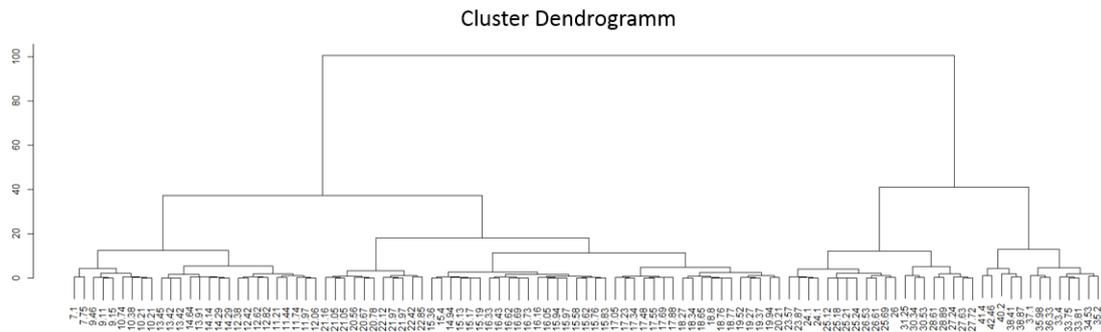
Abbildung 2: Boxplot zur Darstellung der Galectin-3 Verteilung



Um eine sinnvolle Gliederung des vorliegenden Datensatzes zu erzeugen, wurden Subgruppen erstellt, in denen Patienten mit ähnlichen Gal-3 Serumkonzentrationen zusammengefasst sind. Die Bildung dieser Subgruppen erfolgte durch eine hierarchische Clusteranalyse.

Abbildung 3 zeigt das aus unseren Daten generierte Dendrogramm, in dem die Zerlegung der gesamten Gal-3 Werte hierarchisch nach aufsteigender Serumkonzentration dargestellt ist.

Abbildung 3: Dendrogramm der hierarchischen Clusteranalyse



Aus der hierarchischen Clusteranalyse sind drei Subgruppen der Gal-3 Serumkonzentrationen hervorgegangen. Die erste Gruppe umfasst 74 Patienten (Gal-3 Werte von 7,1 bis 22,9 ng/ml). Die zweite Gruppe umfasst 20 Patienten (Gal-3 Werte von 23,6 bis 31,2 ng/ml) und die dritte Gruppe umfasst 13 Patienten (Gal-3 Werte von 33,4 bis 42,5 ng/ml).

Die beschriebene Gruppeneinteilung wurde im Weiteren beibehalten und für Vergleiche der jeweiligen Gal-3 Serumkonzentrationen herangezogen. Die nachfolgende Tabelle 4 stellt die Charakteristika unseres Kollektivs zum Beginn der Datenerhebung dar.

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika, stratifiziert nach Galectin-3 Subgruppen

	Gesamt	Galectin-3 7,1-22,9 (ng/ml)	Galectin-3 23,6-31,2 (ng/ml)	Galectin-3 33,4-42,5 (ng/ml)	p-Wert
Patienten (n)	107	74	20	13	
Alter (Jahren)	76,4(70,7; 80,5)	76,5 (70,9; 80,2)	76,6 (71,3; 83,1)	76,2 (64,6; 80,3)	0,58
Männliches Geschlecht (%)	65 (60,79)	46 (62,2)	11 (55,0)	8 (61,5)	0,84
Body mass index (kg/m ²)	25,2 (23,6; 27,5)	25,1 (23,7; 27,7)	25,0 (23,4; 27,1)	25,2 (24,0; 27,9)	0,97
Risikostratifizierung					
Log EuroSCORE (%)	16,9 (9,7; 26,5)	16,0 (9,5; 24,4)	18,9 (13,1; 27,2)	15,3 (8,7; 31,9)	0,45
STS Score (Punkte)	3,7 (2,2; 5,7)	3,0 (2,1; 5,1)	4,5 (3,1; 8,1)	4,4 (1,7; 9,3)	0,059
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Art. Hypertonie (%)	78 (72,9)	52 (70,3)	16 (80,0)	10 (76,9)	0,65
Diabetes mellitus (%)	30 (28,3)	17 (23,3)	9 (45,0)	4 (30,8)	0,16
Hyperlipidämie (%)	34 (33,0)	26 (36,6)	5 (26,3)	3 (23,1)	0,50
Nikotinabusus (%)	31 (47,0)	21 (43,8)	6 (50,0)	4 (66,7)	0,55
Kardiale Erkrankung					
Koronare Herzkrankheit (%)	66 (61,7)	42 (56,8)	15 (75,0)	9 (69,2)	0,28
Kardiomyopathie, gesamt (%)	84 (78,5)	62 (83,8)	14 (70,0)	8 (61,5)	0,12
• Dilatative Kardiomyopathie (%)	29 (27,1)	25 (33,8)	2 (10,0)	2 (15,4)	0,063

• Ischämische Kardiomyopathie (%)	53 (49,5)	36 (48,6)	11 (55,0)	6 (46,2)	0,85
•HNOCM/HOCM/Tako-Tsubo /ARVCM (%)	2 (1,9)	1 (1,4)	1 (5,0)	0 (0)	0,49
Kardiale Anamnese					
Myokardinfarkt (%)	38 (35,5)	26 (35,1)	9 (45,0)	3 (23,1)	0,43
Vorhofflimmern (%)	65 (61,3)	43 (58,9)	13 (65,0)	9 (69,2)	0,73
CRT-System (%)	15 (14,0)	12 (16,2)	1 (5,0)	2 (15,4)	0,43
Koronare Bypass-OP (%)	29 (27,1)	20 (27,0)	5 (25,0)	4 (30,8)	0,94
Komorbiditäten					
PAVK (%)	11 (10,4)	5 (6,8)	3 (15,0)	3 (23,1)	0,16
COPD (%)	16 (15,0)	10 (13,5)	4 (20,0)	2 (15,4)	0,77
Cerebraler Insult (%)	21 (19,6)	16 (21,6)	3 (15,0)	2 (15,4)	0,74
Pulmonaler Hypertonus (%)	33 (32,4)	21 (29,6)	9 (50,0)	3 (23,1)	0,19
Chronische Niereninsuffizienz (%)	57 (53,8)	26 (35,6)	18 (90,0)	13 (100)	<0,001
Echokardiographie					
FMR (%)	71 (66,4)	51 (68,9)	11 (55,0)	9 (69,2)	0,49
DMR (%)	36 (33,6)	23 (31,1)	9 (45,0)	4 (30,8)	0,49
MR III° (%)	61 (57,0)	46 (62,2)	9 (45,0)	6 (46,2)	0,27
MR IV° (%)	46 (43,0)	28 (37,8)	11 (55,0)	7 (53,8)	0,27
LVEF	37,1 (26,2; 53,8)	37,1 (26,0; 53,0)	48,4 (27,5; 59,8)	37,4 (24,8; 47,4)	0,59
LVEF > 50% (%)	33 (33,3)	22 (31,9)	9 (50,0)	2 (16,7)	0,15
LVEF ≤ 50% & LVEF ≥ 30% (%)	31 (31,3)	21 (30,4)	3 (16,7)	7 (58,3)	0,053
LVEF < 30% (%)	35 (35,4)	26 (37,7)	6 (33,3)	3 (25,0)	0,68
LV enddiastolisches Volumen (ml)	174,5 (116,6; 241,1)	178 (116,8; 246,3)	129 (105,6; 236,1)	193,6 (138,8; 234,1)	0,29
LV endsystolisches Volumen (ml)	103 (56,5; 177,2)	108,5 (57,1; 180,3)	70,4 (53,2; 173,1)	104 (78,3; 174,2)	0,41
Schlagvolumen (ml)	63 (49,0; 79,8)	64 (49,0; 81,6)	62,6 (37,6; 80,6)	61,3 (54,2; 71,2)	0,83
Pulmonalarterieller Druck (mmHg)	36 (28,0; 45,3)	35,5 (28,0; 44,1)	4 (27,0; 61,2)	32,5 (22,7; 41,3)	0,11
Klinische Präsentation					
NYHA Klasse II (%)	7 (6,6)	6 (8,2)	1 (5,0)	0 (0)	0,52
NYHA Klasse III (%)	82 (77,4)	59 (80,8)	14 (70,0)	9 (69,2)	0,45
NYHA Klasse IV (%)	17 (16,0)	8 (11,0)	5 (25,0)	4 (30,8)	0,096
6-Minuten Gehstest (m)	222 (113,3; 320,0)	280(187,5; 349,7)	185 (88,3; 240)	30 (11,7; 146,7)	<0,001
6-Minuten Gehstest nicht erhoben (%)	24 (23,8)	17 (25,0)	5 (25,0)	2 (15,4)	0,75
MLHFQ (Punkte)	38 (27,0; 47,8)	37,5 (24,2; 47,0)	37 (20,9; 48,8)	45 (36,8; 49,0)	0,24
MLHFQ nicht erhoben (%)	18 (17,8)	12 (17,6)	4 (20,0)	2 (15,4)	0,94
Laborparameter					
Kreatinin (mg/dl)	1,3 (1,0; 1,7)	1,1 (1,0; 1,5)	1,6 (1,4; 1,9)	1,7 (1,5; 2,3)	<0,001
GFR (MDRD) (mL/min for 1.73 m ²)	47,8 (36,5; 63,7)	57 (44,5; 73,6)	37,9 (32,7; 40,2)	38,6 (30,0; 44,6)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	1,3 (1,1; 1,6)	1,1 (1,0; 1,4)	1,6 (1,4; 1,7)	1,9 (1,8; 2,3)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	3297,5 (1675,4; 6503,7)	2934,5 (1546,8; 5803,4)	3939 (2577,2;6614,2)	6198 (4204,1;10897,3)	0,034
NT-proBNP nicht gemessen (%)	4 (3,8)	2 (2,8)	1 (5,3)	1 (7,7)	0,66

Art.: Arteriell, ARVCM: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Cardiomyopathie, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CRT: Cardiac resynchronisation therapy, DMR: Degenerative mitral regurgitation, FMR: Functional mitral regurgitation, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, HNOCM: Hypertrophe nicht obstruktive Cardiomyopathie, HOCM: Hypertrophe obstruktive Cardiomyopathie, Log. EuroSCORE: Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, LV: Left ventricle, LVEF: Left ventricular ejection fraction, MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MR: Mitral regurgitation, NYHA: New York Heart Association, NT-proBNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, STS-Score: Society of Thoracic Surgery Risk Score,

3.1.1 *Baseline*-Charakteristika

Das untersuchte Kollektiv war im Median 76,4 Jahre alt (70,7 Jahre; 80,5 Jahre) und zu 60,7% männlichen Geschlechts. Es findet sich eine erhebliche Anzahl an relevanten Nebenerkrankungen, die sich in einem stark erhöhten log EuroSCORE widerspiegeln (Median: 16,9% [9,7%; 26,5%]). Zum Zeitpunkt der *baseline*-Datenerhebung befanden sich 93,4% der Patienten in der NYHA-Klasse III/IV und absolvierten im 6-Minuten-Gehtest eine mediane Strecke von 222 Metern (113,3m; 320,0m). Ein relevanter Unterschied in der Lebensqualität findet sich nicht. Eine relevante Mitralklappeninsuffizienz dritten Grades bestand bei 57% und vierten Grades bei 43%. Bezüglich der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz lagen in 66,4% eine FMR und in 33,6% eine DMR vor. Bei 78,5% der Patienten lag eine Kardiomyopathie als führende kardiale Erkrankung vor, wobei die ischämische Kardiomyopathie mit 49,5% am stärksten vertreten war. Passend dazu lag bei 61,7% eine koronare Herzkrankheit vor. Ein stattgehabter Myokardinfarkt war in 35,5% der Fälle dokumentiert. Eine dilatative Kardiomyopathie fand sich in 27,1% der Patienten. Die mediane LVEF betrug 37,1% (26,2%; 53,8%) bei einem medianen LVEDV von 174,5ml (116,6ml; 241,1ml). An kardiovaskulären Risikofaktoren ist ein arterieller Hypertonus bei 72,9% der Patienten vorbestehend, ein Diabetes mellitus bei 28,3%, eine Hyperlipidämie bei 33,0% und bei 47,0% der Patienten lässt sich ein Nikotinabusus erheben. Ein relevanter Anteil unserer Patienten ist an multiplen Pathologien des kardiovaskulären Systems erkrankt. Vorhofflimmern findet sich bei 61,3% der Patienten. Einen Schlaganfall weisen in ihrer Anamnese 19,6% der Patienten auf. Eine pAVK besteht bei 10,4%. An weiteren Vorerkrankungen sind die COPD mit 15% der Patienten und im Besonderen die chronische Niereninsuffizienz zu nennen, die bei 53,8% der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung diagnostiziert war.

Zur laborchemischen Quantifizierung der Nierenleistung wurden das Serumkreatinin (Median: 1,3mg/dl, [1,0mg/dl; 1,7mg/dl]), die GFR nach MDRD; Median: 47,8mL/min/1.73m² [36,5mL/min/1.73m²; 63,7mL/min/1.73m²) und Cystatin C (Median: 1,3mg/l [1,1mg/l; 1,6mg/l]) bestimmt. NT-proBNP als neurohumorales Korrelat der Herzinsuffizienz betrug im Median 3297,5pg/ml (1675,4pg/ml; 6503,7pg/ml). Die standardisierte Erhebung mittels MLHFQ liefert den Anhalt für eine relevant eingeschränkte Lebensqualität (Median 38 Punkte [27,0; 47,8]).

Neben den *baseline*-Charakteristika des Gesamtkollektivs findet sich in Tabelle 4 eine differenzierte Darstellung nach oben beschriebenen Gal-3 Subgruppen.

Statistisch signifikante Unterschiede in Alter, Geschlecht und log EuroSCORE finden sich nicht. Die Quantifizierung der körperlichen Belastbarkeit durch den 6-Minuten-Gehtest zeigt einen signifikanten ($p < 0.001$) Unterschied zwischen den Gruppen. In dieser Testung weisen Patienten in der Gruppe mit den höchsten Gal-3 Serumkonzentrationen (Median: 30 Meter [11,7m; 349,7m]) eine im Median um 250 Meter reduzierte Gehstrecke in Relation zu der Gruppe mit dem niedrigsten Serum Gal-3 Konzentration (Median: 280 Meter [187,5m; 349,7m]) auf. Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der NYHA-Klassen findet sich nicht. Lediglich ein nicht signifikantes Mehraufkommen an Patienten, die mit NYHA IV bewertet wurden in der Gruppe mit den höchsten Gal-3 Werten lässt sich verzeichnen. Die Analyse der Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren liefert keinen signifikanten Trend. Auch bei der führenden kardialen Erkrankung und der weiteren kardialen Anamnese lassen sich keine signifikanten Unterschiede herausarbeiten. Bei Betrachtung der Komorbiditäten fällt auf, dass das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz hochsignifikant ($p < 0,001$) ungleich zwischen den Gruppen verteilt ist. In der Gruppe mit den höchsten Serum Gal-3 Werten besteht eine chronische Niereninsuffizienz bei 100% der Patienten, in der mittleren Gruppe sind es noch 90%, in der Gruppe mit den niedrigsten Gal-3 Werten weisen 35,6% der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz auf. Echokardiographisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Subgruppen bezüglich der Genese der Mitralklappeninsuffizienz, den Diametern des linken Ventrikels und der LVEF. Die erhobenen laborchemischen Parameter, die die Nierenleistung reflektieren, Serumkreatinin, GFR und Cystatin C weisen eine signifikante Häufung von pathologischen Messwerten in den beiden Gruppen mit erhöhten Gal-3 Serumwerten auf. Alle drei genannten Parameter liefern für die Vergleiche der Subgruppen p-Werte $< 0,001$. Bei der Betrachtung der Laborparameter fällt zudem auf, dass die neurohumorale Aktivität, abgebildet durch NT-proBNP signifikante Unterschiede ($p < 0,035$) zwischen den Gruppen aufweist. Die höchste neurohumorale Aktivität findet sich in der Gruppe mit der höchsten Gal-3 Serumkonzentration.

3.2 Prozedurergebnisse

Während der MitraClip-Implantation wurden Daten erhoben, die Auskunft über das direkte Prozedurergebnis, aber auch über technische Details, wie Implantations- und

Durchleuchtungszeiten, geben. Zudem wurde erfasst, wie viele Clips pro Patient implantiert wurden.

Tabelle 5: Prozedurergebnisse

	Gesamt	Galectin-3	Galectin-3	Galectin-3	p-Wert
		7,1-22,9	23.6-31.2	33.4-42.5	
		(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	
Patienten (n)	107	74	20	13	
Prozedurerfolg (%)	100 (93,5)	69 (93,2)	19 (95,0)	12 (92,3)	0,95
Prozedurdauer (min)	117,5 (80,9; 155,2)	113,0 (80,0; 162,3)	120 (93,8; 135,3)	112,5 (79,1; 166,7)	0,96
Guide im LA (min)	59,0 (36,3; 96,7)	58,5 (39,0; 90,6)	74,0 (52,8; 103,9)	37,0 (28,7; 123,0)	0,32
Durchleuchtungszeit (min)	33,5 (21,5; 50,7)	29,8 (20,1; 49,4)	42,2 (29,8; 53,3)	36,2 (24,1; 54,1)	0,26
Anzahl der implantierten Clips	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,29
0 Clips implantiert (%)	4 (3,7)	3 (4,1)	0 (0)	1 (7,7)	0,51
1 Clips implantiert (%)	65 (60,7)	47 (63,5)	10 (50,0)	8 (61,5)	0,55
2 Clips implantiert (%)	36 (33,6)	22 (29,7)	10 (50,0)	4 (30,8)	0,23
3 Clips implantiert (%)	2 (1,9)	2 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0,63
4 Clips implantiert (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

LA: linkes Atrium

In Tabelle 5 sind die periprozeduralen Daten der MitraClip-Implantation aufgeführt. Für das gesamte Kollektiv wurde eine Erfolgsrate von 93,5% erzielt. Die Dauer der Prozedur betrug im Median 117,5 Minuten (80,9min; 155,2min), wobei der Führungskatheter (engl.: *guide*) im Median 59,0 Minuten (36,3; 96,7min) linksatrial positioniert war. Bei 60,7% der Patienten wurde ein Clip implantiert. In 33,6% wurden zwei Clips und bei 1,9% der Patienten wurden drei Clips implantiert. Mehr als drei Clips wurden in keinen Patienten implantiert.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen ließ sich bei den periprozeduralen Daten nicht zeigen.

3.3 Follow-up

Die von uns untersuchten MitraClip-Implantationen fanden zwischen dem 15.05.2010 und dem 21.8.2013 im UHZ statt. Am 26.12.2017 wurde die letzte Nachbeobachtungsvisite durchgeführt. Die längste Nachbeobachtungszeit betrug 6,16 Jahre. Für alle Analysen wurde die Nachbeobachtungszeit auf 5 Jahre begrenzt. Von den 107 untersuchten Patienten sind 58 während des Nachbeobachtungszeitraums verstorben. Für den Endpunkt „Tod“ wurden 23 Patienten verfolgt ohne, dass ein Ereignis eintrat. 26 Patienten sind aus der Datenerhebung ausgeschieden (engl.: *lost to follow-up*). Für diesen Endpunkt wurden insgesamt 298 Personenjahre nachverfolgt. Im Median betrug die Nachverfolgungszeit 4,3 Jahre (4,12 Jahre; 4,95 Jahre).

Für den kombinierten Endpunkt aus Tod oder Rehospitalisierung oder Reintervention wurden insgesamt 231 und im Median 4,24 Personenjahre (4,12 Jahre; 4,95 Jahre) nachverfolgt. Das Eintreten des kombinierten Endpunktes wurde für 75 Patienten dokumentiert. Für diesen Endpunkt wurden 12 Patienten verfolgt, für die kein Ereignis erfasst wurde. Aus der Nachverfolgung des kombinierten Endpunktes sind 20 Patienten ausgeschieden.

3.3.1 *Follow-up* nach 6 und 12 Monaten

Im der nachfolgenden Tabelle 6 sind die in die *follow-up* Ergebnisse der einzelnen Subgruppen aufgetragen.

Tabelle 6: *follow-up* nach 6 und 12 Monaten

	Gesamt	Galectin-3 7,1-22,9 (ng/ml)	Galectin-3 23,6-31,2 (ng/ml)	Galectin-3 33,4-42,5 (ng/ml)	p-Wert
<i>Follow-up</i> nach 6 Monaten					
Patienten verfügbar (%)	80 (74,8)	57 (77,0)	16 (80,0)	7 (53,8)	0,17
Klinische Präsentation (M6)					
NYHA Klasse I (%)	10 (13,7)	7 (13,7)	2 (12,5)	1 (16,7)	0,97
NYHA Klasse II (%)	35 (47,9)	27 (52,9)	6 (37,5)	2 (33,3)	0,42
NYHA Klasse III (%)	24 (32,9)	17 (33,3)	5 (31,2)	2 (33,3)	0,99
NYHA Klasse IV (%)	4 (5,5)	0 (0)	3 (18,8)	1 (16,7)	0,0073
6-Minuten Gehtest (m)	330 (198,3; 390,0)	360 (250,0; 450,0)	210 (94,2; 317,5)	330 (1,0; 400,0)	0,016
6-Minuten Gehtest nicht erhoben	17 (21,5)	12 (21,1)	4 (25,0)	1 (16,7)	0,90
MLHFQ (Punkte)	27,0 (13,2; 45,2)	27,0 (12,7; 41,0)	36,0 (14,3; 56,3)	24,0 (15,3; 56,3)	0,84
MLHFQ nicht erhoben (%)	9 (11,2)	5 (8,6)	3 (18,8)	1 (16,7)	0,48

Echokardiographie (M6)					
MR 0° (%)	1 (3,1)	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0,82
MR I° (%)	6 (18,8)	4 (17,4)	2 (33,3)	0 (0)	0,46
MR II° (%)	20 (62,5)	13 (56,5)	4 (66,7)	3 (100)	0,33
MR III° (%)	5 (15,6)	5 (21,7)	0 (0)	0 (0)	0,31
MR IV° (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
LVEF > 50% (%)	25 (35,7)	16 (32,0)	9 (60,0)	0 (0)	0,031
LVEF ≤ 50% & LVEF ≥ 30% (%)	20 (28,6)	16 (32,0)	1 (6,7)	3 (60,0)	0,044
LVEF < 30% (%)	25 (35,7)	18 (36,0)	5 (33,3)	2 (40,0)	0,96
LV EDV (ml)	149,8 (106,9; 216,9)	153,7 (107,0; 216,9)	124,5 (84,3; 181)	221,5 (170,5; 226,8)	0,11
LV ESV (ml)	94,5 (47,0; 147,1)	102,7 (47,9; 144,6)	61,5 (33,2; 137,4)	148,0 (107,3; 178,0)	0,095
Schlagvolumen (ml)	55,5 (45,3; 67,7)	57,0 (45,3; 69,6)	53,0 (44,3; 67,4)	55,5 (50,7; 69,2)	0,88
Pulmonalarterieller Druck (mmHg)	32,5 (23,4; 38,6)	31,0 (22,7; 37,3)	38,0 (32,7; 61,4)	35,0 (22,5; 43,3)	0,25
Laborparameter (M6)					
Kreatinin (mg/dl)	1,4 (1,1; 1,8)	1,3 (1,0; 1,5)	1,8 (1,4; 2,1)	1,6 (1,4; 4,3)	0,0025
GFR (MDRD)(mL/min for 1.73 m ²)	50,7 (35,0; 58,4)	56,0 (42,7; 66,3)	41,5 (29,6; 50,6)	34,7 (14,7; 51,0)	0,0019
Cystatin C (mg/L)	1,2 (1,1; 1,6)	1,1 (1,0; 1,4)	1,5 (1,3; 1,6)	1,8 (1,7; 2,2)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	2718,0 (1061,0; 5988,7)	2257,0 (1103,2; 4604,0)	3128,5 (996,1; 7669,0)	15989,0 (5547,0; 20081,7)	0,095
NT-proBNP nicht gemessen (%)	7 (9,0)	5 (8,8)	1 (6,7)	1 (16,7)	0,77

Follow-up nach 12**Monaten**

Patienten verfügbar (%)	69 (64,5)	49 (66,2)	15 (75,0)	5 (38,5)	0,086
Klinische Präsentation (M12)					
NYHA Klasse I (%)	8 (12,7)	5 (10,9)	2 (15,4)	1 (25,0)	0,68
NYHA Klasse II (%)	34 (54,0)	26 (56,5)	6 (46,2)	2 (50,0)	0,79
NYHA Klasse III (%)	17 (27,0)	12 (26,1)	4 (30,8)	1 (25,0)	0,94
NYHA Klasse IV (%)	4 (6,3)	3 (6,5)	1 (7,7)	0 (0)	0,86
6-Minuten Gehstest (m)	300,0 (210,0; 447,5)	330 (228,3; 450,0)	240,0(75,0; 316,7)	420,0 (390,0; 450,0)	0,055
6-Minuten Gehstest nicht erhoben	21,5	19,1	15,4	60,0	0,090
MLHFQ (Punkte)	21,5 (12,0; 46,6)	20,0 (11,7; 45,3)	21,0 (12,3; 56,7)	39,5 (19,2; 48,8)	0,59
MLHFQ nicht erhoben (%)	8 (12,5)	6 (12,8)	1 (8,3)	1 (20,0)	0,80
Echokardiographie (M12)					
MR 0° (%)	1 (1,9)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0,83
MR I° (%)	24 (45,3)	19 (48,7)	3 (27,3)	2 (66,7)	0,34
MR II° (%)	26 (49,1)	17 (43,6)	8 (72,7)	1 (33,3)	0,20
MR III° (%)	1 (1,9)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0,83
MR IV° (%)	1 (1,9)	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0,83
LVEF > 50% (%)	20 (39,2)	15 (40,5)	5 (45,5)	0 (0)	0,34
LVEF ≤ 50% & LVEF ≥ 30% (%)	14 (27,5)	9 (24,3)	3 (27,3)	2 (66,7)	0,29
LVEF < 30% (%)	17 (33,3)	13 (35,1)	3 (27,3)	1 (33,3)	0,89
LV EDV (ml)	154 (100,2; 225,5)	173 (103,7; 224,6)	104 (88,6; 205,5)	227 (128,7; 240,8)	0,35
LV ESV (ml)	103 (46,2; 158,8)	108 (44,0; 166,2)	70 (40,7; 115,8)	150 (76,7; 190,6)	0,41
Schlagvolumen (ml)	60 (47,1; 72,0)	62 (50,7; 72,0)	55 (44,9; 70,8)	47 (45,2; 72,0)	0,77

Pulmonalarterieller Druck(mmHg)	34 (29,0; 43,7)	37 (29,0; 45,2)	31 (26,7; 38,2)	34 (26,5; 51,5)	0,68
Laborparameter (M12)					
Kreatinin (mg/dl)	1,4 (1,1; 1,8)	1,3 (1,0; 1,5)	1,8 (1,5; 2,3)	1,5 (1,1; 4,9)	0,0076
GFR(MDRD)(mL/min/1.73m ²)	51,7 (36,9; 62,4)	55,4 (38,9; 67,6)	32,4 (27,6; 42,4)	54,1 (50,5; 57,7)	0,0029
Cystatin C (mg/L)	1,3 (1,1; 1,8)	1,2 (1,1; 1,4)	1,7 (1,5; 2,0)	4,0 (2,2; 8,1)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	1787,0 (1078,7;4380,2)	1787,0 (1056,3;3858,3)	1370,0 (1119,5;4445,5)	5089,0 (1365,7;11281,5)	0,61
NT-proBNP nicht gemessen (%)	7 (11,3)	4 (8,9)	1 (8,3)	2 (40,0)	0,11

LVEDV: Left ventricular end diastolic volume, LVESV: Left ventricular end systolic volume FU: Follow-up, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, LV: Left ventricle, LVEF: Left ventricular ejection fraction, M: Monate, MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MR: Mitral regurgitation, NYHA: New York Heart Association, NT-proBNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide, Pat.: Patienten

Tabelle 6 stellt die Daten der Visiten nach 6 und 12 Monaten dar. Für die Visite nach 6 Monaten konnten 80 Patienten nachverfolgt werden. Dies entspricht 74,8% der Patienten, die zu Beginn der Untersuchung vorlagen. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich 61,6% der Patienten in der NYHA Klasse II oder besser und konnten im 6-Minuten-Gehtest eine Strecke von 330 Metern im Median absolvieren. Die krankheitsbezogene Lebensqualität ergab im Median 27 Punkte (13,2; 45,2). Bei 84,4% lag eine Mitralklappeninsuffizienz zweiten Grades oder besser vor. Kein Patient wies eine Mitralklappeninsuffizienz vierten Grades auf. Echokardiographisch konnte bei 64,3% eine LVEF von >30% gemessen werden, wobei 35,7% auf Patienten entfielen, die eine LVEF von >50% hatten. Das LVEDV betrug im Median 149,8ml (106,9ml; 216,9ml). Für die Verlaufsvisiten wurden erneut die Laborparameter gemessen, die die Nierenleistungen reflektieren. Das Serumkreatinin wurde mit 1,4mg/dl (1,1mg/dl; 1,8mg/dl), die glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD mit 50,7ml/min/1,73m² (35,0ml/min/1,73m²; 58,4ml/min/1,73m²) und Cystatin C mit 1,2mg/l (1,1mg/l; 1,6mg/l) im Median bestimmt. Das NT-proBNP belief sich im Median auf 2718pg/ml (1061,0pg/ml; 5988,7pg/ml).

Die Betrachtung der Subgruppen zeigt, dass die einzigen vier Patienten, die zu diesem Visitenzeitpunkt als NYHA IV klassifiziert wurden, in den beiden Gruppen mit erhöhten Gal-3 Werten zu finden sind. Bei den Ergebnissen des 6-Minuten-Gehtests kommt es zu einer signifikanten Ungleichverteilung zwischen den Gruppen, wobei die mittlere Gruppe in Relation zu den anderen beiden die niedrigsten Werte aufweist. Auf der anderen Seite weist

diese Gruppe den signifikant höchsten Anteil an Patienten auf, die eine LVEF >50% haben. Wie schon bei der *baseline*-Bestimmung zeigt sich auch zu diesem Zeitpunkt eine signifikante Assoziation zwischen pathologischen Nierenwerten und erhöhten Gal-3 Konzentrationen.

Für das *follow-up* nach 12 Monaten liegen von 69 Patientendaten vor. Dies entspricht 64,5% des ursprünglichen Kollektivs. Nach 12 Monaten befanden sich 54% der Patienten in der NYHA Klasse II oder besser und konnten im 6-Minuten-Gehtest eine Strecke von 300m im Median (210,0m; 447,5m) absolvieren. In der NYHA Klasse IV befanden sich 6,3% der Patienten. Eine Mitralklappeninsuffizienz zweiten Grades oder besser lag bei 96,3% der Patienten vor. Eine LVEF >30% ließ sich bei 66,7% der Patienten bestimmen, wobei 39,2% des Kollektivs eine LVEF >50% aufwiesen. Das LVEDV lag im Median bei 154ml (100,2ml; 225,5ml). Bei dieser Visite betrug das Serumkreatinin im Median 1,4mg/dl (1,1mg/dl; 1,8mg/dl), die glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD im Median 51,7ml/min/1,73m² (36,9ml/min/1,73m²; 62,4ml/min/1,73m²) und das Cystatin C im Median 1,3mg/l (1,1mg/l; 1,8mg/l). Das NT-proBNP wurde im Median mit 1787,0pg/ml (1078,7pg/ml; 4380,2pg/ml) bestimmt.

Zu diesem Visitenzeitpunkt ist die klinische Präsentation, angegeben durch die NYHA-Klasse, in allen drei Subgruppen ausgeglichen verteilt. Bei Betrachtung der Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests fällt auf, dass die mittlere Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen eine deutliche, aber knapp nicht signifikante Leistungsminderung aufweist. Ähnliche Ergebnisse wurden auch zum Zeitpunkt des 6-Monats-*follow-up* dokumentiert. Bezüglich des MLHFQ finden sich keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen. Auch die echokardiographischen Parameter wiesen zu dieser Visite keine signifikanten Häufungen in den jeweiligen Gruppen auf. Die bei den vorherigen Erhebungen gezeigte Assoziation zwischen pathologischen laborchemischen Parametern, die die Nierenleistung abbilden und den Gruppen mit erhöhten Gal-3 Serumwerten stellte sich auch zu diesem Zeitpunkt dar. Ein signifikanter Unterschied in der Höhe der NT-proBNP Serumkonzentration ließ sich nicht nachweisen.

3.4 Mortalität

3.4.1 Kaplan-Meier-Kurven

Abbildung 4 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tod“ in Abhängigkeit der Gal-3 Subgruppen dar. Graphisch liegen die ersten beiden Kurven dicht beieinander und trennen sich erst am Ende des vierten Jahres. Der errechnete p-Wert für den Vergleich der ersten und zweiten Gruppe ist nicht signifikant. Ein anderes Bild ergeben die Vergleiche der beiden ersten Gruppen mit der dritten. Graphisch liegt sowohl die erste, als auch die zweite deutlich abgegrenzt von der dritten Gruppe. Sowohl für den Vergleich von erster und zweiter als auch von zweiter und dritter Gruppe liegen signifikante Unterschiede vor. Der Vergleich von erster und dritter Gruppe liefert einen p-Wert von 0,00062. Der p-Wert für den Vergleich von zweiter und dritter Gruppe beläuft sich auf 0,017.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tod“

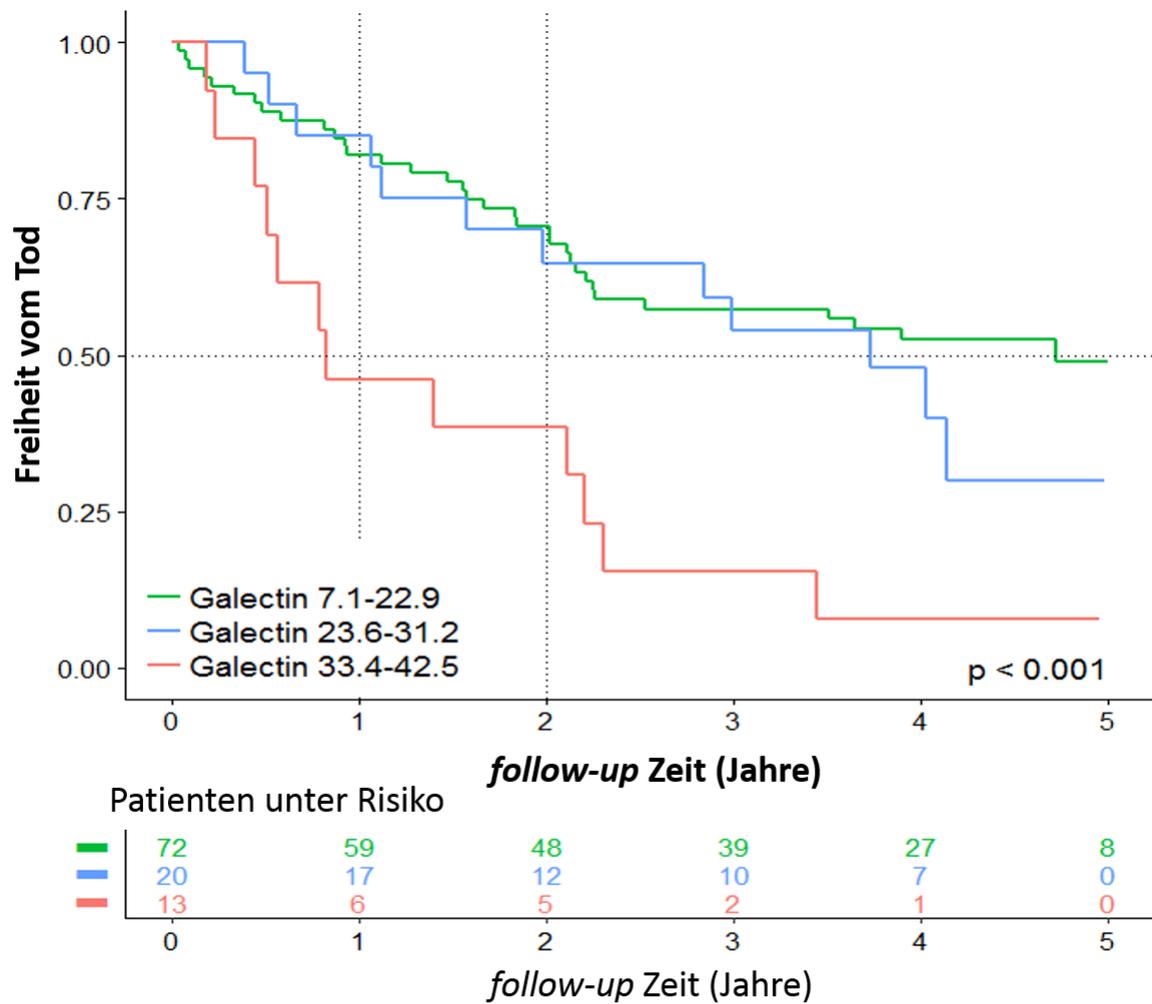


Tabelle 7: Paarweiser Vergleich der Galectin-3 Subgruppen in Bezug auf den Endpunkt Tod

Paarweiser Vergleich	p-Wert (durch Hochberg Korrektur adjustiert)
Galectin 7,1-22,9 vs. Galectin 23,6-31,2	0,41
Galectin 7,1-22,9 vs. Galectin 33,4-42,5	0,00062
Galectin 23,6-31,2 vs. Galectin 33,4-42,5	0,017

3.4.2 Risikobewertung

Für das gesamte Kollektiv wurden in 58 Fällen das Eintreten des Todes dokumentiert. Im ersten Jahr nach MitraClip-Implantation traten 23 dieser Ereignisse ein. Die Berechnung der prozentualen Ereigniswahrscheinlichkeit für ein Jahr wurde mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet und betrug für diesen Endpunkt 21,5%. Die nachfolgende Betrachtung der Gal-3 Subgruppen schlüsselt die Verteilung der Ereignisse weiter auf.

In der Gruppe mit den niedrigsten Gal-3 Werten wurde in 34 Fällen über die gesamte Nachbeobachtungszeit das Auftreten des Todes dokumentiert. Auf das erste Jahr entfielen 13 Ereignisse. Die geschätzte Einjahreswahrscheinlichkeit für das Auftreten des Todes in dieser Gruppe beträgt 17,6%.

Für die zweite Gruppe mit den mittleren Gal-3 Werten wurde über den gesamten Zeitraum in 12 Fällen der Endpunkt „Tod“ erhoben, wobei 3 Ereignisse auf das erste Jahr entfielen. Die geschätzte Einjahreswahrscheinlichkeit beträgt 15%.

In der Gruppe mit der höchsten Gal-3 Serumkonzentration wurde der Endpunkt „Tod“ in 12 Fällen über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum dokumentiert. Im ersten Jahr nach MitraClip-Implantation wurde dieser Endpunkt 7-mal beobachtet. Somit ergibt sich eine geschätzte Einjahreswahrscheinlichkeit von 53,8% für das Eintreten dieses Endpunktes.

3.4.3 Cox Regressionen für den Endpunkt „Tod“

Wir haben mittels multivarianter Cox Regressionen das Risiko für das Auftreten der Endpunkte für verschiedene Variablen adjustiert. In Tabelle 8 ist für jede Adjustierung das *Hazard Ratio* für das Eintreten des Todes, je Zunahme von Gal-3 um eine Standardabweichung, angegeben. In unseren Analysen betrug Gal-3 im Median $18,49 \pm 9,13 \text{ ng/ml}$.

Tabelle 8: *Hazard Ratio* je Adjustierung für das Auftreten des Todes bei Zunahme von Galectin-3 um eine Standardabweichung

Adjustierung	<i>Hazard Ratio</i> (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
<ul style="list-style-type: none"> Keine Adjustierung 	1,58 (1,24; 2,01)	<0,001
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) 	1,59 (1,24; 2,03)	<0,001
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE 	1,55 (1,21; 1,99)	<0,001
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE NYHA NT-proBNP LVEF <30% 	1,42 (1,07; 1,89)	0,014
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE NYHA NT-proBNP LVEF <30% FMR 	1,43 (1,08; 1,90)	0,013
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE NYHA NT-proBNP LVEF <30% FMR GFR (MDRD) 	1,51 (1,09; 2,11)	0,014

FMR: Functional mitral regurgitation, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, LVEF: Left ventricular ejection fraction, Log EuroSCORE: Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease,, NYHA: New York Heart Association, NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretic peptide

Für alle untersuchten Adjustierungen zeigten sich für den Endpunkt „Tod“ signifikante Erhöhungen des *Hazard Ratio* je Zunahme von Gal-3 um eine Standardabweichung.

Neben den Cox Regressionen für die Risikoanalyse des Gesamtkollektivs haben wir einen Vergleich der Gal-3 Subgruppen vorgenommen. In Tabelle 9 wird das *Hazard Ratio* je Adjustierung mit der Gruppe der niedrigsten Gal-3 Konzentration als Referenzgruppe verglichen.

Tabelle 9: *Hazard Ratio* für den Endpunkt „Tod“ nach Subgruppen verglichen

Adjustierung	Galectin-3	Galectin-3	p-Wert	Galectin-3	p-Wert
	7,1-22,9 (ng/ml)	23,6-31,2 (ng/ml)		33,4-42,5 (ng/ml)	
• Keine Adjustierung	1 (Ref)	1,31 (0,68; 2,52)	0,43	3,46 (1,78; 6,75)	<0,001
• Alter • Geschlecht (♂)	1 (Ref)	1,26 (0,65; 2,44)	0,50	3,70 (1,89; 7,25)	<0,001
• Alter • Geschlecht (♂) • Log EuroSCORE	1 (Ref)	1,23 (0,63; 2,39)	0,54	3,68 (1,87; 7,25)	<0,001
• Alter • Geschlecht (♂) • Log EuroSCORE • NYHA • NT-proBNP • LVEF <30%	1 (Ref)	1,09 (0,55; 2,13)	0,81	3,29 (1,56; 6,93)	0,0018
• Alter • Geschlecht (♂) • Log EuroSCORE • NYHA • NT-proBNP • LVEF <30% • FMR	1 (Ref)	1,10 (0,56; 2,17)	0,78	3,29 (1,56; 6,93)	0,0018
• Alter • Geschlecht (♂) • Log EuroSCORE • NYHA • NT-proBNP • LVEF <30% • FMR • GFR (MDRD)	1 (Ref)	1,13 (0,53; 2,42)	0,75	3,37 (1,51; 7,54)	0,0031

FMR: Functional mitral regurgitation, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, LVEF: Left ventricular ejection fraction, Log EuroSCORE: Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease, NYHA: New York Heart Association, NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretic peptide, Ref: Referenz

In Tabelle 9 zeigt sich, dass der Vergleich zwischen Gruppe eins und zwei sowohl mit, als auch ohne Adjustierung durch andere Parameter keine signifikanten Unterschiede im *Hazard Ratio* für den Endpunkt „Tod“ ergibt.

Der Vergleich von erster und dritter Gruppe liefert bei jeder Adjustierung hoch signifikante Ergebnisse in Bezug auf das *Hazard Ratio* für den Endpunkt „Tod“.

3.5 Rehospitalisation und Reintervention

3.5.1 Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Tabelle 10: Mediane Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

	Galectin-3	Galectin-3	Galectin-3	p-Wert
	7.1-22.9	23.6-31.2	33.4-42.5	
	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	
Jahre	1,74	1,5	0,79	0,39

In Tabelle 10 deutet sich ein nicht signifikanter Trend an, der nahe legt, dass in den Gruppen mit erhöhten Gal-3 Serumwerten weniger Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz vergeht. Eine statistisch belastbare Aussage lässt sich hieraus nicht ableiten.

3.5.2 Reintervention an der Mitralklappe

Tabelle 11: Reinterventionen an der Mitralklappe

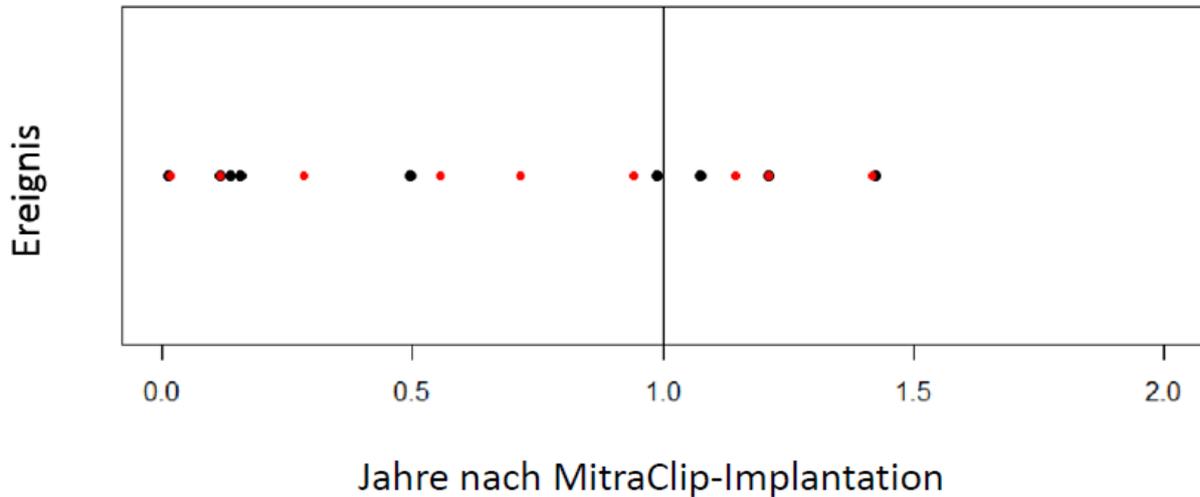
	Gesamt	Galectin-3 7.1-22.9 (ng/ml)	Galectin-3 23.6-31.2 (ng/ml)	Galectin-3 33.4-42.5 (ng/ml)	p-Wert
jegliche Reintervention im ersten Jahr (%)	10.3	10.8	5	15.4	0.38
jegliche Reintervention im zweiten Jahr (%)	13.1	14.9	5	15.4	0.38
Zusätzlicher MitraClip im ersten Jahr (%)	5.6	6.8	0	7.7	0.20
Zusätzlicher MitraClip im zweiten Jahr (%)	8.4	10.9	0	7.7	0.20
Mitralklappenrekonstruktion/ersatz im ersten Jahr (%)	5.6	5.4	5	7.7	0.81
Mitralklappenrekonstruktion/ersatz im zweiten Jahr (%)	8.4	9.5	5	7.7	0.81

Tabelle 11 beschreibt die Art und Häufigkeit von durchgeführten Reinterventionen an der Mitralklappe nach initialer MitraClip-Implantation. Im ersten Jahr post interventionem wurden bei 10,3% der Patienten eine Reintervention an der Mitralklappe durchgeführt. In 5,6% der Patienten wurde ein erneuter MitraClip implantiert und bei weiteren 5,6% wurde eine chirurgische Mitralklappenrekonstruktion oder ein Mitralklappenersatz durchgeführt. Im zweiten Jahr mussten 13,1% der Patienten einer Reintervention zugeführt werden. Einen weiteren MitraClip erhielten 8,4% der Patienten und 8,4% eine kardiochirurgische Behandlung. Auch wenn die prozentualen Anteile identisch sind, handelt es sich hier nicht um dieselben Patienten. Die Interventionen wurden binnen des ersten bzw. des zweiten Jahres nach MitraClip-Implantation zu verschiedenen Zeiten bei verschiedenen Patienten durchgeführt (siehe Abbildung 5).

Bei Betrachtung der Subgruppen zeigt sich keine signifikante Häufung von notwendigen Reinterventionen an der Mitralklappe.

Abbildung 5: Reinterventionen an der Mitralklappe

- Mitralklappenrekonstruktion/ersatz
- Neuer/zusätzlicher MitraClip



3.6 Kombiniertes Endpunkt

3.6.1 Kaplan-Meier-Kurven

Die Aufarbeitung des kombinierten Endpunktes erfolgt analog zu der des Endpunktes „Tod“. In Abbildung 6 ist die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, die die Freiheit vom kombinierten Endpunkt, differenziert nach den Subgruppen, aufträgt. Rein graphisch liegen die Kurven für die erste und zweite Gruppe dicht beieinander. Der in Tabelle 12 angestellte Vergleich der beiden Gruppen via Log-Rank-Test liefert, wie zu erwarten, keine signifikanten Werte für den Unterschied der Kurven. Graphisch deutlich von Gruppe eins und zwei abgegrenzt verläuft die Kurve der dritten Gruppe. Allerdings lassen sich für die Vergleiche von Gruppe eins und drei, sowie von Gruppe zwei und drei keine signifikanten Werte erheben.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt

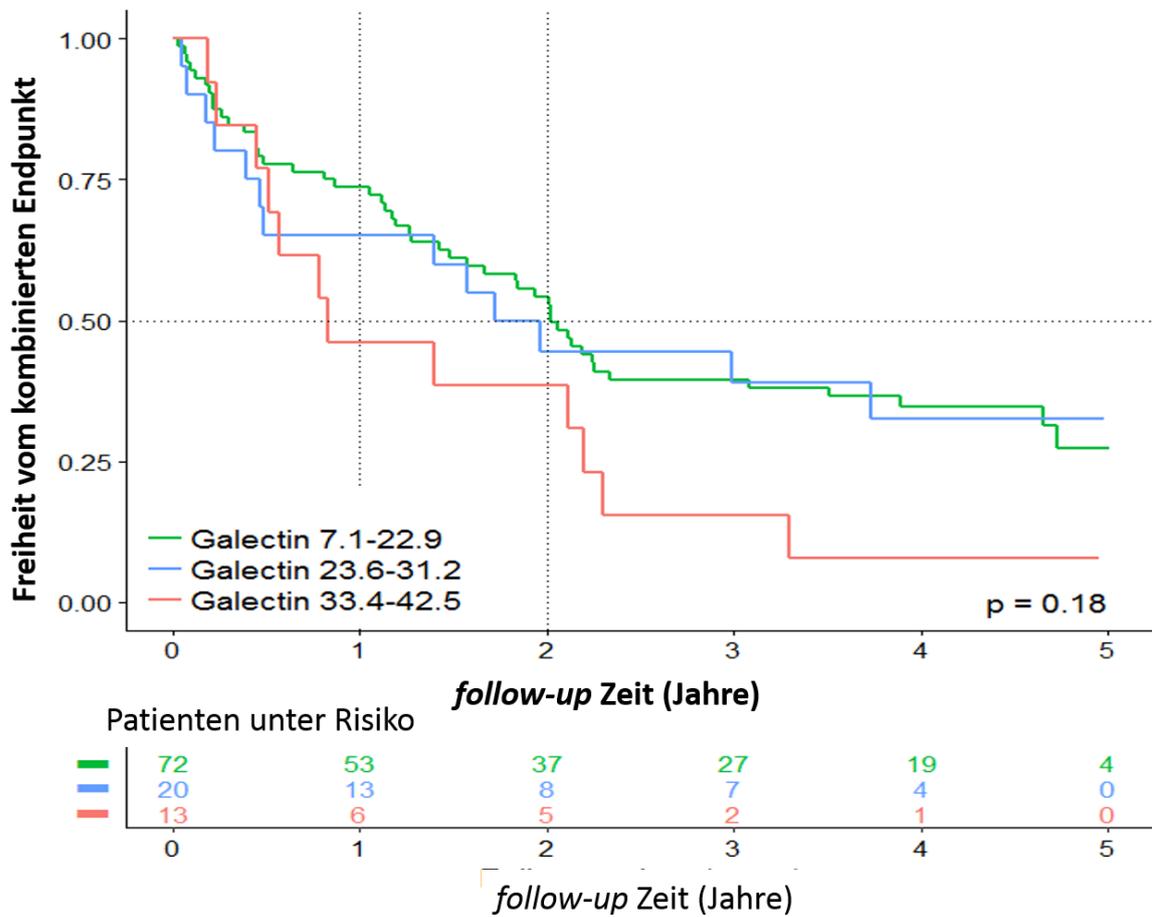


Tabelle 12: Paarweiser Vergleich der Galectin-3 Subgruppen für den kombinierten Endpunkt

Paarweiser Vergleich	p-Wert (durch Hochberg Korrektur adjustiert)
Galectin 7,1-22,9 vs. Galectin 23,6-31,2	0,82
Galectin 7,1-22,9 vs. Galectin 33,4-42,5	0,18
Galectin 23,6-31,2 vs. Galectin 33,4-42,5	0,37

3.6.2 Risikobewertung

Bei insgesamt 75 Patienten wurde das Eintreten des kombinierten Endpunktes dokumentiert. Auf das erste Jahr nach MitraClip-Implantation entfielen 34 dieser Ereignisse. Die Ereigniswahrscheinlichkeit für das Auftreten des kombinierten Endpunktes innerhalb eines Jahres, berechnet mittels des Kaplan-Meier-Schätzers, betrug 31,8%.

Auch für diesen Endpunkt haben wir eine nach Gal-3 Subgruppen differenzierte Aufstellung der Ereignisverteilung vorgenommen.

In der Subgruppe mit der niedrigsten Gal-3 Serumkonzentration ließen sich für den kombinierten Endpunkt 50 Ereignisse erheben, davon 20 im ersten Jahr. Hieraus ergibt sich eine geschätzte Einjahreswahrscheinlichkeit nach dem Kaplan-Meier-Schätzer von 27%.

Der kombinierte Endpunkt wurde in der mittleren Gruppe in 13 Fällen über die gesamte Zeit erreicht. Über das erste Jahr hinweg wurden 7 Ereignisse dokumentiert, somit ergibt sich eine geschätzte Einjahreswahrscheinlichkeit von 35% für das Auftreten des kombinierten Endpunktes in dieser Gruppe.

In der Subgruppe mit der höchsten Gal-3 Serumkonzentration wurde der Endpunkt insgesamt 12-mal erreicht, wobei 7 Ereignisse auf das erste Jahr entfielen. Die geschätzte Einjahreswahrscheinlichkeit liegt somit bei 53,8%.

3.6.3 Cox Regressionen für den kombinierten Endpunkt

Auch für den kombinierten Endpunkt haben wir mittels multivarianter Cox Regressionen verschiedene Parameter adjustiert, um deren Einfluss auf das Eintreten des Endpunktes zu untersuchen.

In Tabelle 12 ist für jede Adjustierung das *Hazard Ratio* für das Eintreten des Endpunktes je Zunahme von Gal-3 um eine Standardabweichung angegeben.

Tabelle 13: *Hazard Ratio* je Adjustierung für das Auftreten des kombinierten Endpunktes bei Zunahme von Galectin-3 um eine Standardabweichung

Adjustierung	<i>Hazard Ratio</i> (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
<ul style="list-style-type: none"> Keine Adjustierung 	1,28 (1,03; 1,58)	0,025
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) 	1,29 (1,05; 1,60)	0,017
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE 	1,26 (1,02; 1,56)	0,034
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE NYHA NT-proBNP LVEF <30% 	1,15 (0,89; 1,48)	0,28
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE NYHA NT-proBNP LVEF <30% FMR 	1,16 (0,90; 1,49)	0,26
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE NYHA NT-proBNP LVEF <30% FMR GFR (MDRD) 	1,18 (0,89; 1,56)	0,26

FMR: Functional mitral regurgitation, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, LVEF: Left ventricular ejection fraction, Log EuroSCORE: Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease, NYHA: New York Heart Association, NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretic peptide

Für die Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Variablen in Bezug auf das Auftreten des kombinierten Endpunktes ergibt sich ein heterogeneres Bild. Nach Adjustierung der Parameter „Alter“, „männliches Geschlecht“ und „Log EuroSCORE“ zeigen sich signifikante Werte für die Erhöhung des *Hazard Ratio* je Standardabweichung. Sobald aber die NYHA-Klasse, die linksventrikuläre Funktion und die neurohumorale

Aktivität mit in die Adjustierung einbezogen werden, schneidet das 95%-Konfidenzintervall des *Hazard Ratio* den Wert „1“ und verliert die statistische Signifikanz.

In Tabelle 14 wird der Einfluss der Variablen auf das *Hazard Ratio* nach den drei Gal-3 Subgruppen differenziert aufgetragen. Hierfür dient die Gruppe mit dem niedrigsten Gal-3 Serumwert als Referenz, an der die anderen beiden Gruppen gemessen werden.

Tabelle 14: *Hazard Ratio* für den kombinierten Endpunkt nach Subgruppen verglichen

Adjustierung	Galectin-3	Galectin-3	p-Wert	Galectin-3	p-Wert
	7,1-22,9 (ng/ml)	23,6-31,2 (ng/ml)		33,4-42,5 (ng/ml)	
<ul style="list-style-type: none"> Keine Adjustierung 	1 (Ref)	1,07 (0,58; 1,98)	0,83	1,80 (0,95; 3,41)	0,069
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) 	1 (Ref)	1,13 (0,61; 2,10)	0,70	1,82 (0,96; 3,45)	0,067
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE 	1 (Ref)	1,12 (0,60; 2,09)	0,72	1,77 (0,93; 3,36)	0,082
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE NYHA NT-proBNP LVEF <30% 	1 (Ref)	1,05 (0,56; 1,99)	0,87	1,49 (0,73; 3,04)	0,27
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE NYHA NT-proBNP LVEF <30% FMR 	1 (Ref)	1,08 (0,57; 2,06)	0,82	1,49 (0,73; 3,04)	0,27
<ul style="list-style-type: none"> Alter Geschlecht (♂) Log EuroSCORE NYHA NT-proBNP LVEF <30% FMR GFR (MDRD) 	1 (Ref)	1,09 (0,54; 2,20)	0,80	1,51 (0,72; 3,20)	0,28

FMR: Functional mitral regurgitation, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, LVEF: Left ventricular ejection fraction, Log EuroSCORE: Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease, NYHA: New York Heart Association, NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretic peptide, Ref: Referenz

In Tabelle 14 lässt sich für das *Hazard Ratio* bezogen auf das Erreichen des kombinierten Endpunktes in keinem der angestellten Vergleiche und bei keiner Adjustierung ein signifikanter Wert nachweisen.

3.7 Reverse remodelling

Als Definition für das Eintreten eines *reverse remodelling* haben wir die Abnahme des LVESV um $\geq 15\%$ nach 6 Monaten gewählt. Diese Definition wurde auch von anderen hier diskutierten Arbeiten verwendet (Kortekaas et al. 2013).

Tabelle 15: *Reverse remodelling* Status inklusive Verbleib aller Patienten

Gruppe	$\Delta\text{LVESV} \leq -15\%$ (<i>reverse remodelling</i>)	$\Delta\text{LVESV} > -15\%$	Daten nicht verfügbar, aber Patient sicher am Leben	Tod	n:
Gal-3 7,1-22,9 (ng/ml) (%)	20 (29,9)	27 (40,3)	13 (19,4)	7 (10,4)	67
Gal-3 23,6-31,2 (ng/ml) (%)	7 (38,9)	7 (38,9)	3 (16,7)	1 (5,6)	18
Gal-3 33,4-42,5 (ng/ml) (%)	3 (25,0)	2 (16,7)	3 (25,0)	4 (33,3)	12

Gal-3: Galectin-3, LVESV: Left ventricular endsystolic volume

In Tabelle 14 ist eine Auflistung der Patienten nach Gal-3 Subgruppen mit ihrem *reverse remodelling* Status zu sehen. Zusätzlich ist für alle Patienten, für die keine echokardiographischen Daten vorliegen vermerkt, ob sie bereits verstorben oder noch sicher am Leben sind. Für das gesamte Kollektiv konnte bei 30 Patienten ein *reverse remodelling* nachgewiesen werden.

Im Weiteren haben wir nur noch die Patienten berücksichtigt, bei denen eine klare Aussage zu ihrem *reverse remodelling* Status möglich ist.

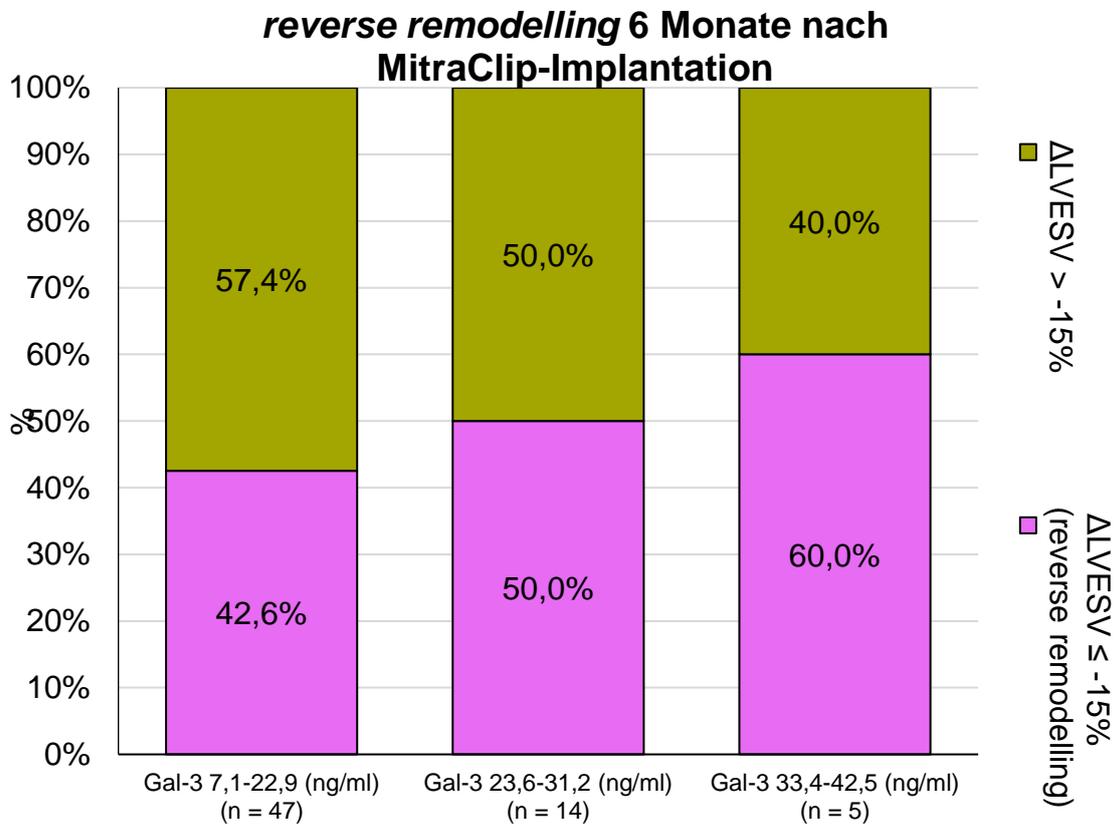
Tabelle 16: *Reverse remodelling*

Gruppe	ΔLVESV \leq -15% <i>(reverse remodelling)</i>	ΔLVESV $>$ -15%	n:
Gal-3 7,1-22,9 (ng/ml) (%)	20 (42,6)	27 (57,4)	47
Gal-3 23,6-31,2 (ng/ml) (%)	7 (50,0)	7 (50,0)	14
Gal-3 33,4-42,5 (ng/ml) (%)	3 (60,0)	2 (40,0)	5

Gal-3: Galectin-3, LVESV: Left ventricular end systolic volume

Tabelle 16 liegen dieselben Daten wie Tabelle 15 zugrunde. Es wurden nur die Ergebnisse für die Patienten aufgetragen, für die echokardiographische Daten sowohl zur *baseline* als auch nach 6 Monaten vorliegen.

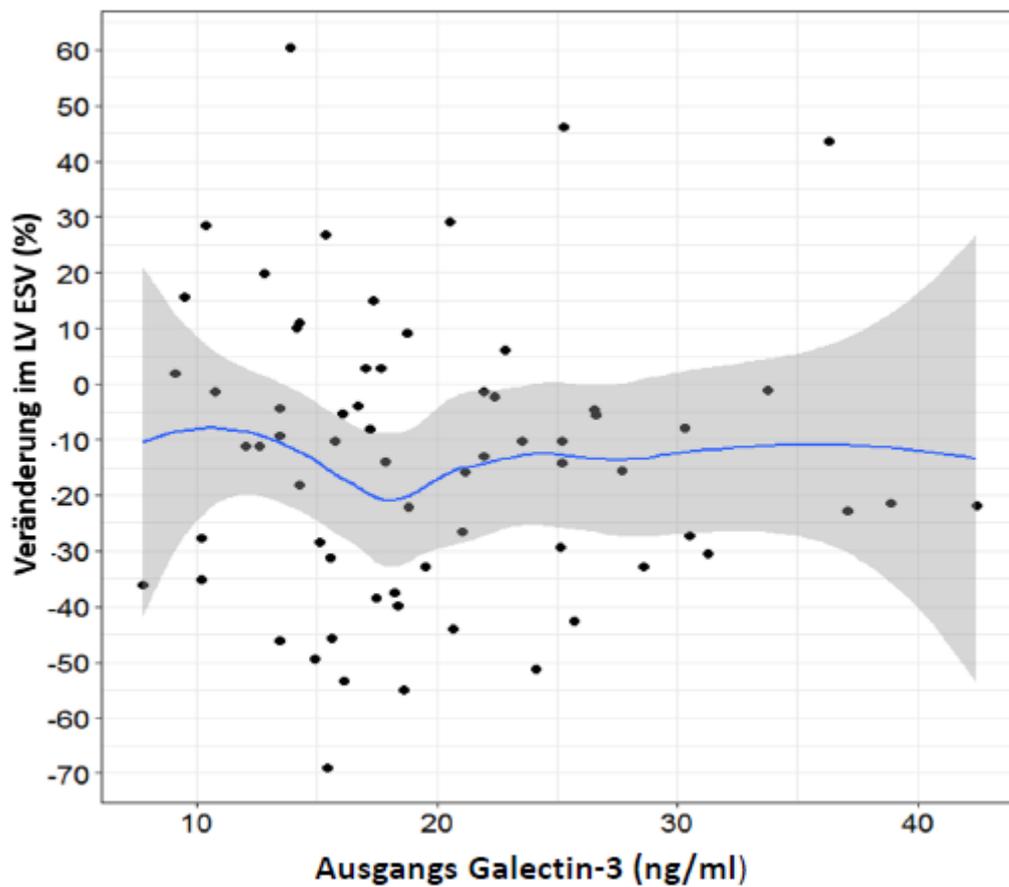
Abbildung 7: Reverse remodelling



Gal-3: Galectin-3, LVESV: Left ventricular end systolic volumen

Abbildung 7 visualisiert die Daten aus Tabelle 16. Der größte prozentuale Anteil an Patienten bei denen ein *reverse remodelling* beobachtet wurde findet sich mit 60% in der Gruppe mit der höchsten Gal-3 Konzentration. Es zeigt sich, dass niedrige Gal-3 Serumwerte nicht mit einem vermehrten Auftreten eines *reverse remodelling* assoziiert sind.

Abbildung 8: Streudiagramm der Veränderungen des endsystolischen Volumens



In Abbildung 8 ist ein Streudiagramm zu sehen, in dem die Veränderung des endsystolischen Volumens gegen die *baseline* Gal-3 Serumkonzentration aufgetragen ist. Es zeigt eine willkürliche Verteilung, die keinen linearen Zusammenhang zwischen den Änderungen im endsystolischen Volumen und der Gal-3 Konzentration erkennen lässt.

4 Diskussion

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit widmet sich der Untersuchung des diagnostischen Stellenwerts von Gal-3 im Kontext der MitraClip-Implantation. Die Auswertung der Daten erfolgte nach zwei übergeordneten Fragestellungen. Erstens sollte der Stellenwert von Gal-3 als unabhängiger Risikomarker für den Endpunkt Mortalität und für einen kombinierten Endpunkt aus Mortalität/Rehospitalisierung/Reintervention analysiert werden. Zweitens wurde das Auftreten eines *reverse remodelling* des linken Ventrikels nach MitraClip-Implantation an unserem Patientenkollektiv untersucht und es wurde der Frage nachgegangen, ob Gal-3 eine Vorhersagekraft bezüglich des Auftretens eines *reverse remodelling* nach MitraClip-Implantation besitzt.

Die Ergebnisse der Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen: Wir konnten zeigen, dass Gal-3 ein unabhängiger Risikomarker für die Mortalität nach einer erfolgten MitraClip-Implantation ist. Es zeigte sich ein proportionaler Zusammenhang zwischen Serum Gal-3 und dem Auftreten dieses Endpunktes. Dieser Effekt wurde durch keinen anderen erhobenen Parameter vermittelt. Für das Erreichen des kombinierten Endpunktes ließ sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Gal-3 Serumkonzentration nachweisen.

Nach 6 Monaten konnten wir bei 30 Patienten ein *reverse remodelling* des linken Ventrikels messen. Dies entspricht 24% der Patienten, die zu diesem Visitenzeitpunkt untersucht wurden. Für das Auftreten eines *reverse remodelling* zeigte sich keine signifikante Häufung in den nach Gal-3 aufgeteilten Subgruppen. In unserer Untersuchung erwies sich Gal-3 nicht als unabhängiger prognostischer Marker für das Auftreten eines *reverse remodelling* nach MitraClip-Implantation.

4.1 Galectin-3 als Risikomarker

Die Bedeutung von Gal-3 als unabhängiges Markerprotein für das kardiovaskuläre Risiko wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Das Protein, das zu der Familie der beta-Galactoside-bindenden Proteine gehört, findet sich ubiquitär bei Inflammations- und Fibrosierungsvorgängen, aber auch bei der physiologischen Phagozytose (Cooper 2002, Sano et al. 2003, de Boer et al. 2009). In der Zellkultur zeigen humane Monozyten in Ruhe die Expression von Gal-3, jedoch war der Prozess der Differenzierung der Monozyten zu

Makrophagen mit einem starken Anstieg der Gal-3 Expression assoziiert (Liu et al. 1995). Makrophagen von Gal-3 *knockout*-Mäusen (engl.) zeigten im Vergleich zum Wildtyp signifikant geringere Phagozytoseaktivitäten (Sano et al. 2003). Der Prozess der Organfibrosierung scheint auch von Gal-3 abhängig, beziehungsweise vermittelt zu sein. Erhöhte Gal-3 Werte ließen sich bei Leberfibrose detektieren. Hierbei zeigte Gal-3 regulierenden Einfluss auf profibrotische Prozesse (Henderson et al. 2006). Henderson et al. wiesen auch eine Steigerung der Gal-3 Synthese bei renaler Fibrose im Mausmodell nach. Die Abwesenheit von Gal-3 in *knockout*-Mäusen schützte vor einem fibrotischem Umbau der Niere (Henderson et al. 2008).

Die Interpretation dieses Parameters ist aufgrund der fehlenden Spezifität für ein Organ sehr diffizil, weshalb der Stellenwert dieses Biomarkers noch nicht abschließend geklärt ist. Trotz des systemischen Auftretens scheint Gal-3 eine relevante Bedeutung bei myokardialen Umbauprozessen zu besitzen, wie Arbeiten der Grundlagenforschung eindrücklich zeigen konnten.

4.2 Galectin-3 im Kontext kardiovaskulärer Erkrankungen

Sharma et al. untersuchten die Bedeutung von Gal-3 als Entzündungs- und Fibrosemediator bei der Entstehung von Herzinsuffizienz am transgenen (Ren-2) Rattenmodell. Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass Gal-3 in der herzinsuffizienten Rattenpopulation im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe überexprimiert war. Zur Klärung der Frage, ob eine solche Überexpression durch das Vorliegen einer Herzinsuffizienz induziert wird, oder ob hochreguliertes Gal-3 überhaupt erst zu einer Herzinsuffizienz führt, wurden 10 Wochen alten Ratten Myokardbiopsien entnommen. Zu diesem Zeitpunkt lag eine Hypertrophie des Herzens, aber keine manifeste Herzinsuffizienz vor. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Expression von Gal-3, gemessen mit *real-time* (engl.) Polymerase-Kettenreaktion, in dem Herzbiopsat der Ratten erhöht war, welche im späteren Verlauf den stärksten Progress hin zu einer Herzinsuffizienz erlebten. In einem weiteren Experiment wurde gesunden Ratten, die keine signifikanten Unterschiede in ihrer kardialen Leistung aufwiesen, ein Katheter in den Perikardbeutel implantiert. Sechs Ratten erhielten für vier Wochen eine intraperikardiale Infusion mit Gal-3. Sechs Kontrollratten wurde für denselben Zeitraum Kochsalzlösung infundiert. Die Gal-3 Infusion erzeugte im Verlauf eine linksventrikuläre Dysfunktion und eine relative Zunahme von Kollagen I. Abschließend kamen Sharma et al.

zu zwei wichtigen Erkenntnissen: Erstens ist Gal-3 in gefährdeten Herzen schon vor Manifestation einer Herzinsuffizienz erhöht. Zweitens zeigte sich, dass exogenes, intraperikardial appliziertes Gal-3 zu kardialer Fibrose und Dysfunktion führt (Sharma et al. 2004).

In der Studie von Sharma et al. wurden Myokardbiopsien auf deren Gal-3 Konzentration hin untersucht, die meisten klinischen Studien zu diesem Thema, wie auch diese Arbeit, untersuchen aber die Gal-3 Konzentration aus peripherem venösem Blut (Sharma et al. 2004, Felker et al. 2012).

In Anbetracht der fehlenden Spezifität für ein Organ kann der Ursprung des peripher venös bestimmten Proteins für die Bewertung von Gal-3 als kardialer Fibrosemarker hilfreich sein. Begg et al. publizierten 2017 eine Studie, in der kardiale Fibrosemarker, unter anderem Gal-3, bei Patienten mit Vorhofflimmern differenziert untersucht wurden. Die Bestimmung der Biomarker fand sowohl aus peripher venösen, als auch aus intrakardial gewonnenen Blutproben statt. Die intrakardialen Blutproben wurden im Rahmen einer elektrophysiologischen Intervention bei Vorhofflimmern archiviert. Der Vergleich der intra- und extrakardialen Gal-3 Konzentrationen ergab signifikant erhöhte Werte für die peripher venös gewonnene Blutprobe. Die Autoren schlossen daraus, dass der Ursprung des Gal-3 bei diesem Kollektiv am ehesten extrakardialer Natur sei und dass die intrakardiale Bestimmung für die Evaluation des Parameters von Vorteil sein kann (Begg et al. 2017).

Der im Tierexperiment angedeutete prädiktive Charakter von Gal-3 in Bezug auf die Manifestation einer Herzinsuffizienz wurde von Ho et al. im Rahmen der populationsbasierten Framingham-Studie an gesunden Individuen untersucht. Es wurden 3353 Patienten nachbeobachtet, von denen 166 Patienten während des Beobachtungszeitraums von acht Jahren eine Herzinsuffizienz entwickelten. In dieser Untersuchung zeigte Gal-3 eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz, der Zunahme der Diameter des linken Ventrikels und der allgemeinen Sterblichkeit (Ho et al. 2012).

Die kardiale Fibrose als maladaptiver Umbauprozess des Myokards nimmt in der Betreuung und Therapie von Patienten im Rahmen der MitraClip-Implantation eine zentrale Rolle ein (Creemers und Pinto 2011, Pleger et al. 2013). Patienten, die für eine Therapie mittels MitraClip-Implantation in Frage kommen, weisen ein hohes operatives Risiko auf und haben in der Regel eine lange Anamnese ihrer Herz- bzw. Mitralklappeninsuffizienz. Beschwerden und Erkrankungsfortschritt sind mittels konservativer Therapie nicht mehr adäquat beherrschbar. Zusätzlich besteht in der Regel ein hoher Leidensdruck. Es stellt sich die

Frage, wie weit sich das Myokard und die Geometrie des linken Ventrikels in diesem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung noch erholen können. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine günstigere Konfiguration der Diameter des linken Ventrikels im Sinne eines *reverse remodelling* nach erfolgter MitraClip-Implantation auftreten kann (Pleger et al. 2013). Allerdings ist nicht klar, wovon dieser Effekt abhängt, sodass präinterventionell keine Aussage über die Kapazität des Herzens zum *reverse remodelling* getroffen werden kann. Die von Sharma et al. publizierte Schlüsselrolle von Gal-3 bei der Entstehung und Entwicklung der kardialen Fibrose deutet an, dass dieser Marker einen Stellenwert für die Abschätzung der myokardialen Reserve zum *reverse remodelling* haben könnte (Sharma et al. 2004). Im klinischen Management vieler kardiologischer Erkrankungen haben Biomarker in den letzten Jahren verstärkt an Bedeutung gewonnen. Sowohl die Troponine als auch die natriuretischen Peptide sind im klinischen Alltag unverzichtbar geworden (McMurray et al. 2012, Troughton et al. 2014). Für den Kontext der MitraClip-Implantation konnte jedoch bislang kein Marker etabliert werden, der eine belastbare Prognose über das individuelle klinische Ergebnis nach der Intervention zulässt. Die MitraClip-Implantation war nach Einführung im europäischen Raum zunächst ein Reserveverfahren für schwererkrankte Hochrisikopatienten (Foster et al. 2013). Mittlerweile ist dieses Verfahren im klinischen Alltag angekommen und die ESC spricht in ihren 2017 veröffentlichten Leitlinien für die Behandlung valvulärer Erkrankungen eine IIB Empfehlung für die MitraClip-Implantation bei Hochrisikopatienten aus (Baumgartner et al. 2017). Je kränker und älter die Patienten sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese periprozedurale Komplikationen erleiden, die sich auch im weiteren Verlauf negativ auf die Prognose auswirken (Eggebrecht et al. 2015). Patienten, die ein besonders hohes Risikoprofil aufweisen, gilt es zu detektieren. Die Rolle eines validen Markers zur Abschätzung der Prognose nach erfolgter MitraClip-Implantation könnte Gal-3 einnehmen.

4.3 Galectin-3 als prognostischer Marker für die Mortalität

Der Stellenwert von Gal-3 als Marker für die Mortalität im Kontext der Herzinsuffizienz wurde von mehreren Studien untersucht (Tang et al. 2011, Lok et al. 2013, Zamora et al. 2014). Es wurden Arbeiten veröffentlicht, die in monovarianten Analysen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der *baseline* Gal-3 Serumkonzentration und dem Überleben zeigen konnten, beispielweise die Arbeitsgruppe um Felker et al., die einen

Auszug aus der *HF-Action* Studie publizierten. Es wurden 895 ambulante, herzinsuffiziente Patienten im Median 32 Monate für die Endpunkte Hospitalisierung und Mortalität jeglicher Genese nachverfolgt. Für sich betrachtet ließ Gal-3 signifikante Schlüsse über die Vorhersage der Endpunkte zu. Allerdings zeigte sich hier unter Einbeziehung von NT-proBNP und anderen Variablen in die Risikoanalyse, dass die prädiktive Kraft von Gal-3, die sich in der monovarianten Untersuchung gezeigt hatte, signifikant gemindert wurde. Jedoch hatten Patienten, bei denen sowohl Gal-3 als auch NT-proBNP erhöht war, ein übermäßig erhöhtes Risiko. Die Autoren begründeten dies mit den verschiedenen pathophysiologischen Korrelaten der beiden Biomarker (Felker et al. 2012). Auch konnte eine starke Assoziation von Gal-3 mit der Nierenleistung nachgewiesen werden. Zamora et al. zeigten, dass Gal-3 signifikant mit Cystatin-C und der GFR korreliert war. In dieser Studie besaß Gal-3 für sich betrachtet eine signifikante Aussagekraft in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität. Nach Adjustierung für renale Parameter in einer multivariaten Cox-Regression sank das *Hazard Ratio* für Gal-3 signifikant und der vorher postulierte prognostische Wert verschwand. Die Autoren vermuteten als Mediatorvariable die renale Fibrose, die sowohl eine laborchemisch messbare Verschlechterung der Nierenleistung, als auch einen Anstieg des Fibrosemarkers Gal-3 zur Folge haben kann. Dies ließe den Schluss zu, dass es sich bei Gal-3 primär um einen renalen und erst nachrangig um einen kardialen Marker handele (Zamora et al. 2014).

So kamen andere Autoren nach Adjustierung von Faktoren wie Nierenleistung, Alter und LVEF zu dem Ergebnis, dass Gal-3 ein unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit im untersuchten Kollektiv ist (Tang et al. 2011). Auch Yu et al. konnten im Jahre 2015 zeigen, dass Gal-3 bei den 261 von ihnen untersuchten herzinsuffizienten Patienten ein unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit und Rehospitalisierung ist. Dieser Zusammenhang zeigte sich sowohl bei Patienten mit *heart failure with reduced ejection fraction* (engl.) (HFrEF) als auch bei solchen mit *heart failure with preserved ejection fraction* (engl.) (HFpEF). Allerdings war dieser Effekt am stärksten bei HFpEF Patienten ausgeprägt (Yu et al. 2015). Die HFpEF, die stärker noch als die HFrEF mit myokardialer Steifigkeit und Fibrose einhergeht, scheint stark mit Gal-3 assoziiert zu sein (de Boer et al. 2013). Eine 2018 veröffentlichte Studie konnte einen positiv proportionalen Zusammenhang zwischen der Serum Gal-3 Konzentration und dem echokardiographisch gemessenen Grad der HFpEF zeigen (Ansari et al. 2018). In unseren Analysen ist aufgrund der erhobenen Daten keine Unterscheidung in HFrEF und HFpEF möglich. In Anbetracht der publizierten Daten wäre eine solche Differenzierung wünschenswert.

Unter pathophysiologischer Betrachtung scheint es nicht verwunderlich, dass verschiedene Prozesse im Körper, die mit einer Gal-3 Erhöhung einhergehen, auch eine erhöhte Mortalität zur Folge haben. Insbesondere die renale Fibrose im Rahmen einer chronischen Nierenschädigung ist ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor und mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert. Patienten, die an einer chronischen Nierenschädigung leiden, haben ein größeres Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben, als von einem Nierenersatzverfahren abhängig zu werden (Gaita et al. 2014).

Bisher ist der Stellenwert von Gal-3 im Kontext der MitraClip-Implantation ein wenig untersuchtes Thema. Eine erste Studie, die sich mit der Gal-3 Bestimmung im Kontext der MitraClip-Implantation beschäftigte, wurde 2015 publiziert. In dieser Arbeit wurden verschiedene Biomarker auf ihre prognostische Kraft in Bezug auf die Mortalität kardiovaskulärer Genese und Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz an einem MitraClip-Kollektiv untersucht. Es wurden 34 Patienten im Median 211 Tage lang beobachtet. Während dieser Zeit ereigneten sich 9 Endpunkte (7x Tod, 2x Rehospitalisierung). Die Patienten wurden anhand des Auftretens eines Endpunktes in zwei Gruppen unterteilt. Hier zeigten *mid regional-proatrial natriuretic peptide* (MRproANP) und *high-sensitive troponin T* (hsTnT) den größten prädiktiven Charakter, dicht gefolgt von Gal-3. In monovarianten Untersuchungen zeigte Gal-3 hochsignifikante Werte für die Vorhersage der definierten Endpunkte in diesem Kollektiv. Eine Aufschlüsselung der jeweiligen Ereignisse in Mortalität und Rehospitalisierung wurde für die einzelnen Marker nicht unternommen. Pathophysiologisch wurde die relative Unterlegenheit von Gal-3 damit begründet, dass dieses Protein mehr mit der kardialen Fibrose, die der Herzinsuffizienz zugrunde liegt und weniger mit der akuten Dekompensation und hämodynamischem Stress assoziiert sei (Wöhrle et al. 2015). Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass ein Kollektiv mit 34 Patienten und 9 Ereignissen nur begrenzte Aussagekraft besitzt. Dazu kommt, dass die statistischen Ergebnisse der einzelnen Marker dicht aufeinander folgen und unter Berücksichtigung der geringen Zahl an Ereignissen die postulierte Überlegenheit einzelner Marker gegenüber anderen wenig belastbar zu sein scheint.

Zuern et al. veröffentlichten 2018 eine Arbeit, die die präinterventionelle Gal-3 Konzentration bei 44 Patienten in Bezug auf das Erreichen der Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und zerebralen Insult zwei Jahre nach MitraClip-Implantation untersucht. Das Patientenkollektiv war im Median 79 Jahre (73 Jahre; 82 Jahre) alt, zu 63,4% männlichen Geschlechts und hatte einen erhöhten EuroSCORE (Median: 15,7% [10,4%; 30,5%]). 91% der Patienten waren in der NYHA-

Klasse \geq III, eine FMR lag in 54,5% vor, 75% waren an einer KHK erkrankt und eine chronische Niereninsuffizienz bestand bei 54,5%. Die mediane Serumkonzentration für Gal-3 wurde mit 8,29ng/ml (6,0ng/ml; 9,4ng/ml) angegeben. Über die Nachbeobachtungszeit wurde bei 25 Patienten das Eintreten von Ereignissen dokumentiert. Es wurde ein Grenzwert von 10ng/ml festgelegt, über dem signifikant mehr Endpunkte auftraten als unter diesem Wert (100% vs. 45,5%; $p=0,003$). Eine differenzierte Betrachtung der Verteilung der Ereignisse zeigt, dass nur das Auftreten eines Myokardinfarktes und die Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz signifikant ungleich verteilt waren. Die Mortalität und das Auftreten eines Schlaganfalles sind gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt. In einer multivariaten Testung war Gal-3 nicht signifikant mit dem Auftreten des kombinierten Endpunktes assoziiert (*Hazard Ratio* 2.2 [95% KI 0.9–5.4, $p=0.088$]) (Zuern et al. 2018).

In unseren Analysen haben wir versucht dem kontroversen Diskurs über die Bedeutung von Gal-3 im Kontext der Herzinsuffizienz und der MitraClip-Implantation Rechnung zu tragen. In Zusammenschau der hier vorgestellten Literatur wird deutlich, dass keine ernstzunehmende Auseinandersetzung mit Gal-3 ohne Berücksichtigung relevanter Parameter, wie den natriuretischen Peptiden, vor allem aber der Nierenfunktion möglich ist. Wir haben aus unserem Kollektiv Subgruppen gebildet, in denen Patienten mit ähnlichen Gal-3 Konzentrationen zusammengefasst sind. Gruppe eins umfasst den Bereich 7,1-22,9ng/ml; Gruppe zwei: 23,6-31,2 ng/ml; Gruppe drei: 33,4-42,5 ng/ml. Die von uns im Patientenserum gemessenen Gal-3 Konzentrationen und die daraus abgeleiteten Subgruppen liegen geringfügig über denen, die von der *US Food and Drug Administration* (FDA) zur Einordnung der Ergebnisse, des von uns verwendeten ELISA ausgegeben wurden. Die FDA gibt auch drei Gal-3 Gruppen an. Die erste Gruppe umfasst den Bereich $<17,8$ ng/ml, gefolgt von 17,8-25,9 ng/ml und als letzte Gruppe den Bereich $>25,9$ ng/ml (*US Food and Drug Administration-Galectin-3 Approval* 2010).

Die Diskussion unserer Daten mit der Arbeit von Zuern et al. ist besonders interessant, da eine ähnliche Fragestellung bearbeitet wird. Der Vergleich der *baseline*-Charakteristika unseres Kollektivs mit denen der Studie von Zuern et al. zeigt deutliche Parallelen auf. Sowohl bei der Betrachtung des Alters als auch bei der Verteilung der Geschlechter und relevanten Komorbiditäten, vor allem in Bezug auf das Vorhandensein der chronischen Niereninsuffizienz zeigen sich keine großen Diskrepanzen. Auch die Risikostratifizierung mittels EuroSCORE, die Genese der Mitralklappeninsuffizienz und die klinische Präsentation zeigen in keinem der beiden Kollektive relevante Ausreißer. Bei Betrachtung dieser ähnlich konfigurierten Studienpopulationen könnte eine gute Vergleichbarkeit der

Ergebnisse postuliert werden. Allerdings fällt auf, dass die angegebenen Mediane für Gal-3 in beiden Arbeiten deutlich divergieren. Der Median für Gal-3 wird bei Zuern et al. mit 8,29ng/ml (6,0ng/ml; 9,7ng/ml) und bei uns mit 18,49ng/ml (15,08ng/ml; 25,22ng/ml) angegeben. Dieser Unterschied ist am ehesten durch die Verwendung von ELISA verschiedener Hersteller zu erklären. Wir haben einen ELISA der Firma *BG Medicine* mit einem Testbereich von 1,4ng/ml bis 94,8ng/ml verwendet, wohingegen bei Zuern et al. ein ELISA der Firma *R-D Systems* mit einem Testbereich von 0,3ng/ml bis 10ng/ml benutzt wurde. Dieser Sachverhalt schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Studien deutlich ein.

Würde Gal-3 Einzug in die klinische Routine halten, wäre die Etablierung einheitlicher Grenzwerte unumgänglich. Dieses könnte durch die ausschließliche Verwendung eines Testverfahrens oder durch die Anwendung von Korrekturfaktoren zur Überführung der Messergebnisse verschiedener *assays* in einen einheitlichen Bewertungshorizont erreicht werden.

Eine nach Gal-3 Subgruppen differenzierte Betrachtung der *baseline*-Parameter unseres Kollektivs zeigte, dass eine erhöhte Gal-3 Serumkonzentration signifikant mit einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit, erhöhter neurohumoraler Aktivität und dem Bestehen einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert ist. Ein signifikanter Unterschied in echokardiographischen Parametern und der Genese der Mitralklappeninsuffizienz findet sich zwischen den Gruppen nicht.

Die einzigen Parameter, die signifikant sowohl zur *baseline*-Datenerhebung als auch zu den Visitenzeitpunkten nach 6 und 12 Monaten mit erhöhten Gal-3 Konzentrationen assoziiert waren, waren Variablen, welche zur Bestimmung der Nierenleistung erhoben wurden.

Für die Mortalität unseres Kollektivs konnten wir anhand von Kaplan-Meier-Analysen zeigen, dass in der Gal-3 Gruppe mit den höchsten Serumwerten in Relation zu den beiden anderen Gruppen signifikant mehr Ereignisse aufgetreten waren. Bis zu diesem Punkt decken sich unsere Ergebnisse mit denen von Felker et al. und Zamora et al., die in univariaten Analysen eine signifikante Assoziation zwischen Gal-3 und dem Überleben herstellen konnten. Erst in multivariaten Regressionen, die unter anderem die Nierenleistung mit einbezogen, schwand die Aussagekraft dieser Assoziation unter das Signifikanzniveau (Felker et al. 2012, Zamora et al. 2014). Um diesen Zusammenhang näher aufzuschlüsseln, haben wir multivariante Cox Regressionen durchgeführt, die die folgenden Parameter berücksichtigten: Alter, Geschlecht, EuroSCORE, NYHA-Klasse, NT-proBNP, LVEF <30%, FMR und GFR. Wir konnten zeigen, dass auch nach multivariabler Adjustierung die

Patientengruppe mit der höchsten Gal-3 Konzentration in Relation zu der Gruppe mit der niedrigsten Konzentration ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweist. Im Gegensatz zu Felker et al. und Zamona et al. hielt unser initial aufgezeigter Trend bezüglich der Mortalität einer multivariaten Testung statt. Es gilt besonders hervorzuheben, dass in unserer Untersuchung der prädiktive Wert von Gal-3 nicht durch Adjustierung der Nierenleistung gemindert wurde. Auch konnten wir, anderes als Zuern et al., zeigen, dass Gal-3 ein unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit nach erfolgter MitraClip-Implantation ist (Zuern et al. 2018).

Wir untersuchten zudem einen kombinierten Endpunkt aus Tod oder Rehospitalisierung oder Reintervention an der Mitralklappe. In Kaplan-Meier-Analysen zeigte keine der Gal-3 Subgruppen ein signifikant vermehrtes Auftreten von Ereignissen. Multivariate Cox Regressionen, die wir auch für den kombinierten Endpunkt durchgeführt haben, zeigten, dass ein erhöhtes Gal-3 sowohl mit als auch ohne Adjustierung durch andere Parameter nicht mit einem erhöhten Risiko für das Eintreten des kombinierten Endpunktes assoziiert ist. Daraus folgt, dass Gal-3 bezüglich dieses Endpunktes hinter unseren Erwartungen zurückbleibt. Eine Risikoevaluation für unser Kollektiv, basierend auf Gal-3, hat nur das Potential signifikante Aussagen über die Mortalität, nicht aber über den kombinierten Endpunkt zu tätigen.

4.4 Galectin-3 als prognostischer Marker für ein *reverse remodelling*

Das *reverse remodelling* entspricht einem günstigeren Umbau des Myokards und geht mit einer Volumenminderung der Herzhöhlen einher. Als kardiochirurgischer prognostischer Marker kommt ihm eine große Bedeutung zu (Braun et al. 2005). Das Auftreten eines *reverse remodelling* nach MitraClip-Implantation wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben (Pleger et al. 2013, Giannini et al. 2014). Auch wir konnten in unseren Analysen zeigen, dass sich nach sechs Monaten eine signifikante Reduktion des LVESV um $\geq 15\%$ einstellte. Dieses ließ sich bei 24% der Patienten beobachten, die sechs Monate nach MitraClip-Implantation untersucht wurden. Patienten, die ein höheres Risiko haben, dass bei ihnen keine Erholung des linken Ventrikels eintritt, gilt es zu identifizieren. Solche Patienten, bei denen bereits präinterventionell der Verdacht auf ein schlechteres echokardiographisches Ergebnis besteht, würden ggf. von einer individualisierten Nachsorge profitieren. Verschiedene Autoren postulieren, dass niedrige Gal-3 Spiegel mit einer größeren Chance

auf ein *reverse remodelling* assoziiert sind. Eine besonders interessante Arbeit zu dieser Thematik stammt von Kortekaas et al., die das Auftreten eines *reverse remodelling* nach chirurgischer Mitralklappenrekonstruktion untersuchten. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eine erhöhte Gal-3 Konzentration ein unabhängiger Risikomarker für das Ausbleiben eines *reverse remodelling* war. Ein Gal-3 Serumspiegel von ≤ 18.2 ng/ml zeigte sich als optimaler *cut-off* (engl.) Wert zur Vorhersage eines *reverse remodelling* in diesem Kollektiv. In dieser Arbeit wurde die These vertreten, dass die Gal-3 Konzentration vor chirurgischer Mitralklappenrekonstruktion zur individuellen Risikoabschätzung geeignet sei. Anhand dieses Parameters können Patienten identifiziert werden, die einer intensiveren Nachsorge bedürfen (Kortekaas et al. 2013).

Zuern et al. haben in ihrer bereits beschriebenen Studie nicht nur Analysen bezüglich der Sterblichkeit, sondern auch zur Assoziation zwischen der *baseline* Gal-3 Serumkonzentration und der Kapazität des linken Ventrikels zum *reverse remodelling* nach MitraClip-Implantation durchgeführt. Die Autoren konnten drei Monate nach MitraClip-Implantation bei 72,7% der Patienten ein positives *reverse remodelling* nachweisen. Daraufhin wurden die Patienten entsprechend ihres *reverse remodelling* Status in zwei Gruppen aufgeteilt und bezüglich signifikanter Unterschiede in den *baseline*-Charakteristika untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten bei denen ein *reverse remodelling* nachgewiesen werden konnte, eine signifikant geringere Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz aufweisen ($p=0,019$). Im Langzeitverlauf konnten die Autoren zeigen, dass nur bei Patienten mit eingetretenem *reverse remodelling* eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse beobachtet werden konnte (p -Wert für den Trend $<0,0001$). In multivarianten Analysen stellte sich eine *baseline* Gal-3 Konzentration von <10 ng/ml als unabhängiger Prädiktor für das Eintreten eines *reverse remodelling* drei Monate nach erfolgter Implantation dar (Zuern et al. 2018).

Jedoch hat sich Gal-3 nicht in allen Studien als prädiktiver Parameter für das *reverse remodelling* erwiesen. So zeigten Stoltze Gaborit et al. in einer Untersuchung von 149 herzinsuffizienten Patienten, dass Gal-3 mit erhöhter neurohumoraler Aktivität und mit einer reduzierten GFR signifikant assoziiert ist. Allerdings ergab sich kein Zusammenhang zwischen Gal-3 und Veränderungen echokardiographischer Parameter, die die Funktion des linken Ventrikels reflektieren (Stoltze Gaborit et al. 2016). Ebenso wenig konnten Tang et al. eine Assoziation der Gal-3 Konzentration mit echokardiographischen oder hämodynamischen Parametern aufzeigen (Tang et al. 2011). Lok et al. untersuchten an einem Kollektiv von 240 symptomatischen Herzinsuffizienz-Patienten (NYHA \geq III) den

Zusammenhang zwischen den Veränderungen des LVEDV im Sinne eines pathologischen linksventrikulären *remodelling* nach drei Monaten in Relation zum Gal-3 Ausgangswert. Das Patientenkollektiv wurde in drei Gruppen je nach Entwicklung des LVEDV unterteilt (Reduktion, keine Veränderung, Zunahme des LVEDV). Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Patienten, die eine als pathologisch definierte Zunahme des LVEDV erfahren haben, signifikant höhere Gal-3 Ausgangswerte aufwiesen, als Patienten, bei denen eine Reduktion des LVEDV nachweisbar war. In dieser Untersuchung war Gal-3 nur mit der Dynamik der LVEDV Entwicklung assoziiert, nicht aber mit der Höhe des Ausgangswertes. Zudem zeigte sich Gal-3 als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität (Lok et al. 2013).

In unserer Analyse haben wir versucht, diese vielversprechenden Ergebnisse für unser Kollektiv zu reproduzieren. Wir konnten an unseren Patienten darstellen, dass ein *reverse remodelling* nach MitraClip-Implantation bei 30 Patienten (24%) eingetreten ist. Allerdings gelang es uns nicht eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines linksventrikulären *reverse remodelling* und der Gal-3 Konzentration zu zeigen. Dieses Ergebnis kann von vielen Aspekten beeinflusst sein. Generell ist ein geringer Stichprobenumfang, ein inhomogenes Kollektiv von schwerkranken Patienten und ein inkomplettes *follow-up* zu nennen (siehe „Limitationen“ Seite 78). Aber auch ein FMR Anteil von 66,4%, der immerhin ca. 12% über dem von Zuern et al. liegt, kann dazu beigetragen haben, dass in unserer Arbeit das Auftreten eines *reverse remodelling* unterrepräsentiert ist (Zuern et al. 2018). Kritisch muss allerdings angemerkt werden, dass sich keine signifikante Häufung der FMR in den *baseline* Gal-3 Subgruppen finden lässt und sich ein absolut geringeres Auftreten des *reverse remodelling* proportional in allen Gruppen abbilden würde.

4.5 Konsequenzen der Galectin-3 Bestimmung

Wir konnten zeigen, dass Gal-3 ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität nach MitraClip-Implantation ist. Die MitraClip-Implantation stellt nach aktuellem Stand die etablierteste Intervention zur Minimierung der Regurgitation über der Mitralklappe für ein Kollektiv dar, dass aufgrund des individuellen Risikoprofils einer chirurgischen Therapie nicht zugänglich ist (Baumgartner et al. 2017). Auch wenn die publizierten Erfolge der MitraClip-Implantation sehr vielversprechend sind und zum Indikationskatalog dieses Verfahrens eine Lebenserwartung ≥ 1 Jahr gehört, gibt es keine belastbaren Daten, die

zeigen, dass diese Therapie die Prognose der Patienten verbessert. Hinreichend belegt ist aber, dass die MitraClip-Implantation die klinische Symptomatik der Patienten positiv beeinflusst (Feldman *et al.*, 2011).

Die Entscheidung für oder gegen eine MitraClip-Implantation bleibt der gewissenhaften Entscheidung des *Heart Teams* für den jeweiligen Einzelfall vorbehalten. Es gilt alle therapeutischen Optionen zu diskutieren, inklusive nichtinvasiver palliativer Regime. Es wäre durchaus denkbar, dass Patienten, die erhöhte Gal-3 Werte und andere Prädiktoren für ein schlechtes klinisches Ergebnis aufweisen, anhand eines noch zu etablierenden Risikoscores erfasst und in ein gesondertes Nachsorgeprogramm aufgenommen werden. Dieses Programm könnte eine höhere Frequenz von Nachsorgeterminen und eine noch intensivere Vernetzung sowie Absprachen mit den in der ambulanten Versorgung der Patienten tätigen Kardiologen und Hausärzten umfassen.

Abschließend soll kurz auf die Frage eingegangen werden, inwieweit repetitive Messungen von Gal-3 einen Mehrwert generieren oder ob Einzelmessungen, wie von uns praktiziert, ausreichen.

4.6 Mehrwert repetitiver Messungen von Galectin-3

Ob repetitive Messungen eines Biomarkers zusätzliche Erkenntnisse liefern, hängt von den jeweiligen Eigenschaften des Markers und den zur Freisetzung des Markers führenden Prozessen ab. NT-proBNP eignet sich sehr gut für serielle Bestimmungen aufgrund der direkten Freisetzung bei erhöhter myokardialer Wandspannung (Nakagawa *et al.* 1995). Daraus lässt sich auf eine kardiale Volumenüberladung im Rahmen der Herzinsuffizienz schließen. Eine NT-proBNP gesteuerte Herzinsuffizienztherapie scheint einer Therapie, die sich an der Klinik des Patienten orientiert, überlegen zu sein (Troughton *et al.* 2014). Galectin-3 hingegen reflektiert einen langfristigen Prozess der myokardialen Fibrosierung und scheint weniger von akutem Geschehen beeinflusst zu sein (Sharma *et al.* 2004). Daraus folgt, dass Veränderungen im Gal-3 Spiegel nur über einen langen Zeitraum zu erwarten sind.

In der Literatur finden sich verschiedene Studien zur Sinnhaftigkeit von repetitiven Messungen von Gal-3. Motiwala *et al.* konnten zeigen, dass die gemeinsame Betrachtung der *baseline* Gal-3 Konzentration mit der Konzentration nach sechs Monaten kardiovaskuläre Ereignisse in einem Kollektiv von herzinsuffizienten Patienten besser

vorhersagt, als der alleinige *baseline*-Wert. Ein Effekt der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie auf die Gal-3 Konzentration konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden (Motiwala et al. 2013). De Boer et al. stellten fest, dass trotz geringer Schwankungen in der Gal-3 Plasma Konzentration die repetitive Messung keinen Mehrwert erbrachte und die *baseline* Gal-3 Konzentration ein unabhängiger Prädiktor für Rehospitalisierung und Mortalität ist (de Boer et al. 2011). Die serielle Bestimmung von Gal-3 scheint keine besseren Erkenntnisse für die Risikoeinschätzung von herzinsuffizienten Patienten zu liefern als die einmalige Messung (Miller et al. 2015). Die meisten hier zitierten Arbeiten verwenden die Gal-3 Konzentration nur zu einem Ausgangszeitpunkt und verzichten auf repetitive Messungen (Lok et al. 2013, Kortekaas et al. 2013).

4.7 Limitationen

Mehrere Faktoren nehmen Einfluss auf die Aussagekraft dieser Arbeit. Bei dem untersuchten Kollektiv handelt es sich um schwer erkrankte und in ihrer Mobilität eingeschränkte Patienten, sodass nicht alle Patienten zu allen Studienzeitpunkten erfasst werden konnten. Lange Anfahrtswege im Rahmen des umfassenden, gesamt-norddeutschen Einzugsgebietes des UHZ erschwerten die Studienteilnahme vieler Patienten (siehe „*follow-up*“, Seite 44). Unsere Studie umfasst ein kleines Patientenkollektiv, einen kurzen Untersuchungszeitraum und beschäftigt sich ausschließlich mit retrospektiven Daten. Zudem wird kein gesundes Vergleichskollektiv untersucht, was die Möglichkeit einer Randomisierung ausschließt. An methodischer Kritik ist anzumerken, dass die Gal-3 Messungen via ELISA nur in Einfachbestimmung und nicht als Doppelbestimmung oder Dreifachbestimmung durchgeführt wurden. Eine Bestimmung von Gal-3 aus intrakardial gewonnenem Blut wurde nicht durchgeführt und könnte in Bezug auf die Ergebnisse von Begg et al. dabei helfen weitere Erkenntnisse zu generieren (Begg et al. 2017). All diese Aspekte schränken die Allgemeingültigkeit unserer Ergebnisse ein. Die hier präsentierten Ergebnisse und Schlussfolgerungen können daher nur dazu beitragen, Hypothesen zu generieren und dadurch helfen, weitere Forschungsprojekte auf diesem Gebiet zu bahnen.

4.8 Schlussfolgerungen

Für Patienten, die mittels MitraClip-Implantation behandelt werden, stellt der *baseline* Gal-3 Wert einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität dar. Für multimorbide Patienten, zu denen das behandelte Kollektiv zählt, ist es essenziell eine möglichst akkurate, individuelle Risikobewertung anzufertigen. Galectin-3 scheint dabei einen vielversprechenden Beitrag leisten zu können. Die Herausforderung in der Bewertung dieses Parameters liegt jedoch in der Zusammenschau mit anderen Werten und insbesondere auch Störfaktoren. In unserem Kollektiv ist Gal-3 kein Prädiktor für das Auftreten eines postinterventionellen linksventrikulären *reverse remodelling*.

4.9 Ausblick

Diese wissenschaftliche Arbeit ist die dritte, die sich mit Gal-3 im Kontext der MitraClip-Implantation beschäftigt. Als Erste betrachtet sie jedoch ein Kollektiv von über 100 Patienten. Zukünftig könnte eine präinterventionelle Bestimmung dazu dienen, besonders nachsorgebedürftige Patienten zu identifizieren. Auch zur Abschätzung des individuellen Risikos der Patienten kann Gal-3 zukünftig einen Beitrag leisten. Die Rolle von Gal-3 als Biomarker in der Herzinsuffizienztherapie ist insgesamt noch nicht abschließend geklärt. Hier fehlen weitere, insbesondere ausreichend starke und randomisierte Forschungsansätze. Es wird das Ziel zukünftiger Studien sein, diese relevanten Fragestellungen weiter zu untersuchen. Für herzinsuffiziente Patienten, die sich einer MitraClip-Implantation unterziehen, scheint es ebenfalls wünschenswert, die hier erhaltenen Ergebnisse und Schlussfolgerungen in größeren Kohorten zu verifizieren. Sollte sich der prognostische Nutzen weiter bestätigen, könnte die Gal-3 Bestimmung ein Standardverfahren im Portfolio der präoperativen Abklärung vor geplanter MitraClip-Implantation werden.

5 Zusammenfassung (in deutscher und englischer Sprache)

Diese wissenschaftliche Arbeit beschäftigt sich mit dem diagnostischen Stellenwert von Galectin-3 im Kontext der MitraClip-Implantation. Wir haben 107 Patienten untersucht, die am Universitären Herzzentrum Hamburg mit dem MitraClip-System behandelt wurden. Die präinterventionelle Galectin-3 Serumkonzentration wurde in Hinblick auf ihre prädiktive Kraft für die Endpunkte Mortalität und *reverse remodelling* des linken Ventrikels untersucht. Zudem haben wir einen kombinierten Endpunkt aus Mortalität, Rehospitalisierung und Reintervention analysiert. Wir konnten zeigen, dass Galectin-3 ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität nach erfolgreicher MitraClip-Implantation ist. Die Analyse des kombinierten Endpunktes lieferte keine signifikanten Ergebnisse für die Vorhersagekraft von Galectin-3. Wir beobachteten ein *reverse remodelling* des linken Ventrikels 6 Monate nach MitraClip-Implantation. Allerdings gelang es uns nicht einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Galectin-3 Ausgangswert und der Kapazität des linken Ventrikels zum *reverse remodelling* herzustellen. Galectin-3 hat das Potential einen relevanten Beitrag zur individuellen Risikoevaluation vor geplanter MitraClip-Implantation zu leisten. Die Bestimmung kann dabei helfen, Patienten zu identifizieren, die einem besonderen Risiko ausgesetzt sind und von einer gesonderten Betreuung nach dem Eingriff profitieren würden. Weitere Forschung ist notwendig, um allgemeingültige Empfehlungen zu diesem Sachverhalt zu generieren.

This study investigates the diagnostic value of galectin-3 in context of MitraClip-implantation. We included 107 patients treated with MitraClip-system at the “Universitäres Herzzentrum Hamburg”. We analyzed the prognostic value of baseline galectin-3 in relation to the endpoint mortality and left ventricular reverse remodelling. Another focus of our research was the composite endpoint of mortality, rehospitalisation and reintervention.

We demonstrated that baseline galectin-3 is an independent predictor of mortality after MitraClip-implantation. The composite endpoint was not predictable by galectin-3. Left ventricular reverse remodelling was detected 6 months after MitraClip-implantation. There was no significant relationship between galectin-3 and the onset of left ventricular reverse remodelling. Galectin-3 has the potential to be an important part of an individualized risk assessment prior to MitraClip-implantation. It may be useful to identify high risk patients who will benefit from special postinterventional care. Further studies are needed to establish reliable recommendations.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACCESS:	<i>MitraClip Therapy Economic and Clinical Outcomes Study Europe</i>
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
ACT:	<i>activated clotting time</i>
AML:	<i>anterior mitral leaflet</i>
ANP:	<i>atrial natriuretic peptide</i>
BL:	<i>blank</i>
BNP:	<i>brain natriuretic peptide</i>
COAPT:	<i>Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation</i>
COPD:	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRT:	<i>cardiac resynchronization therapy</i>
DNA:	<i>deoxyribonucleic acid</i>
DMR:	<i>degenerative mitral regurgitation</i>
EDTA:	<i>Ethylendiaminotetraacetat</i>
EKG:	<i>Elektrokardiogramm</i>
ELISA:	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
EROA:	<i>effective regurgitant orifice area</i>
ESC:	<i>European Society of Cardiology</i>
Log EuroSCORE:	<i>Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
EVEREST:	<i>Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study</i>
ERO:	<i>effective regurgitant orifice area</i>
FDA:	<i>US Food and Drug Administration</i>
FMR:	<i>functional mitral regurgitation</i>
Gal-3:	<i>Galectin-3</i>
GCP:	<i>good clinical practice</i>
GFR:	<i>glomeruläre Filtrationsrate</i>
HFpEF:	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrfEF:	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
hsTnT:	<i>high-sensitive troponin T</i>
IQR:	<i>interquartile range</i>
KHK:	<i>koronare Herzkrankheit</i>
LA:	<i>linkes Atrium</i>
MLHFQ:	<i>Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire</i>
LV:	<i>linker Ventrikel</i>
LVEDV:	<i>linksventrikuläres enddiastolisches Volumen</i>
LVEF:	<i>linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
LVESV:	<i>linksventrikuläres endsystolisches Volumen</i>
MDRD:	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MITRA-FR:	<i>Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation</i>
MR:	<i>mitral regurgitation</i>

MRT:	Magnetresonanztomographie
MR-proANP:	<i>mid regional-proatrial natriuretic peptide</i>
NT-proBNP:	<i>N-terminal pro brain natriuretic peptide</i>
NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
pAVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PML:	<i>posterior mitral leaflet</i>
RNA:	<i>ribonucleic acid</i>
SD:	Standardabweichung
STS:	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TEE:	transösophageale Echokardiographie
TMB:	Tetramethylbenzidin
TRAMI:	<i>German Transcatheter Mitral Valve Interventions Registry</i>
TTE:	transthorakale Echokardiographie
UHZ:	Universitäres Herzzentrum Hamburg
UKE:	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

6.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

6.2.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Serielle Verdünnungsreihe (Seite 35)
- Abbildung 2:** Boxplot zur Darstellung der Galectin-3 Verteilung (Seite 38)
- Abbildung 3:** Dendrogramm der hierarchischen Clusteranalyse (Seite 39)
- Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tod“ (Seite 51)
- Abbildung 5:** Reinterventionen an der Mitralklappe (Seite 57)
- Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt (Seite 58)
- Abbildung 7:** *Reverse remodelling* (Seite 64)
- Abbildung 8:** Streudiagramm der Veränderungen des endsystolischen Volumens (Seite 65)

6.2.2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier (Seite 9)
- Tabelle 2:** Material für die Biodatenbank (Seite 31)
- Tabelle 3:** Pipettierschema (Seite 35)
- Tabelle 4:** *Baseline*-Charakteristika, stratifiziert nach Galectin-3 Subgruppen (Seite 39)
- Tabelle 5:** Prozedurergebnisse (Seite 43)
- Tabelle 6:** *Follow-up* nach 6 und 12 Monaten (Seite 45)
- Tabelle 7:** Paarweiser Vergleich der Galectin-3 Subgruppen in Bezug auf den Endpunkt Tod (Seite 51)
- Tabelle 8:** *Hazard Ratio* je Adjustierung für das Auftreten des Todes bei Zunahme von Galectin-3 um eine Standardabweichung (Seite 53)
- Tabelle 9:** *Hazard Ratio* für den Endpunkt „Tod“ nach Subgruppen verglichen (Seite 54)
- Tabelle 10:** Mediane Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Seite 55)
- Tabelle 11:** Reinterventionen an der Mitralklappe (Seite 56)
- Tabelle 12:** Paarweiser Vergleich der Galectin-3 Subgruppen für den kombinierten Endpunkt (Seite 58)
- Tabelle 13:** *Hazard Ratio* je Adjustierung für das Auftreten des kombinierten Endpunktes bei Zunahme von Galectin-3 um eine Standardabweichung (Seite 60)
- Tabelle 14:** *Hazard Ratio* für den kombinierten Endpunkt nach Subgruppen verglichen (Seite 61)
- Tabelle 15:** *Reverse remodelling* Status inklusive Verbleib aller Patienten (Seite 62)
- Tabelle 16:** *Reverse remodelling* (Seite 63)

7 Literaturverzeichnis

Alfieri O, Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano P L, D'Addario G, La Canna G, Zogno M (1998) The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg.* 13(3), pp. 240–246.

Levey A, Bosch J, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group (1999) A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 130(6), pp. 461–470.

Ansari U, Behnes M, Hoffmann J, Natale M, Fastner C, El-Battrawy I, Rusnak J, Kim SH, Lang S, Hoffmann U, Bertsch T, Borggreffe M, Akin I (2018) Galectin-3 Reflects the Echocardiographic Grades of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Ann Lab Med.* 38(4), pp. 306–315.

Anyanwu AC, Adams DH (2007) Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 19(2), pp. 90–96.

Asgar AW, Mack MJ, Stone GW (2015) Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 65(12), pp. 1231–1248.

Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck KH, Konorza T, Möllmann H, Hehrlein C, Ouarrak T, Senges J, Meinertz T. (2012) MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail.* 14(9), pp. 1050–1055.

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Mas PT (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (English Edition).* 71(2), pp. 2758–2761.

Bax JJ, Braun J, Somer ST, Klautz R, Holman ER, Versteegh MIM, Boersma E, Schalij M J, van der Wall EE, Dion RA (2004) Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. *Circulation.* 110(11), pp. 103–108.

Begg GA, Karim R, Oesterlein T, Graham LN, Hogarth AJ, Page SP, Pepper CB, Rhode K, Lip GYH, Holden AV, Plein S, Tayebjee MH (2017) Intra-cardiac and peripheral levels of biochemical markers of fibrosis in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 19(12), pp. 1944–1950.

Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R (2002) B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 105(20), pp. 2392–2397.

Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schäfer U (2013) Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiologe.* 7(2), pp. 91–104.

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

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

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

Bonow RO, Carabello, BA, Kanu C, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin, JL, Hiratzka LF, Hunt, SA, Lytle BW, Nishimura RP, Richard L, Riegel B (2006) 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. *Circulation*, 114(5), pp. e142–e150.

Braun J, Bax JJ, Versteegh MIM, Voigt PG, Holman ER, Klautz RJM, Boersma E, Dion RAE (2005) Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 27(5), pp. 847–853.

Brosius FC, Waller BF, Roberts WC (1981) Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med.* 70(3), pp. 519–530.

Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK (1975) Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an ECHOCARDIOgraphic study. *Circulation.* 52(4), pp. 651–657.

Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, Mortara A, Pinna GD, Cobelli F (2000) Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J.* 139(4), pp. 596–608.

Carpentier A (1983) Cardiac valve surgery the "French correction". *J Thor Cardvasc Surg.* 86(3), pp. 323–337.

Chan KMJ, Punjabi PP, Flather M, Wage R, Symmonds K, Roussin I, Rahman-Haley S, Pennell DJ, Kilner PJ, Dreyfus GD, Pepper JR (2012) Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation.* 126(21), pp. 2502–2510.

Clark RE (1989) It is time for a national cardiothoracic surgical data base. *Ann Thorac Surg.* 48(6), pp. 755–756

Cooper DNW (2002) Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim Biophys.* 1572, pp. 209–231.

Crapo R, Casaburi R, Coates A, Enright P, Macintyre N, McKay R, Johnson D, Wanger J, Zeballos R (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 166(1), pp. 111–117.

Creemers EE, Pinto YM (2011) Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res.* 89(2), pp. 265–272.

Dolgin M (1994) The Criteria Committee of the New York Heart Association . Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown.

- Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P (2005)** How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)* 330, pp. 1–9.
- Ducas RA, White CW, Wassef AW, Farag A, Bhagirath KM, Freed DH, Tam JW (2014)** Functional mitral regurgitation: current understanding and approach to management. *Can J Cardiol.* 30(2), pp. 173–180.
- Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B, von Bardeleben RS, Butter C, May AE, Lubos E, Boekstegers P, Ouarrak T, Senges J, Schmermund A (2015)** Risk and Outcomes of Complications during and after MitraClip Implantation: Experience in 828 patients from the German TRAnscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *Cath Card Intervent.* pp. 1–8.
- Enright PL (2003)** The six-minute walk test. *Respir Care.* 48(8), pp. 783–785.
- Enright PL, Sherrill DL (1998)** Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 158(5), pp. 1384–1387.
- Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL (1995)** Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation.* 91(4), pp. 1022–1028.
- Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ (1997)** Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 29(1), pp. 153–159.
- Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, Orszulak TA, Khandheria BK, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ (1999)** Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 34(4), pp. 1129–1136.
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009)** .Mitral regurgitation. *Lancet.* 373, pp. 1382–1394.
- EuroSCORE interactive calculator (standard/logistic regression)in GERMAN V1.8*** Available at: <http://www.euroscore.org/calce.html> (Accessed: 6 June 2019).
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D (2009)** 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.* 54(8), pp. 686–694.
- Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar Saibal, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L (2011)** *N Engl J Med.* 364(15), pp. 1395–1406.
- Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O’Connor CM (2009)** Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 158(3), pp. 422–430.
- Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, Shirolkar SC, Donahue M, Kitzman DW, Zannad F, Piña IL, O’Connor CM (2012)** Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circulation.* 125(1), pp. 72–78.
- Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, Tixier D, Bruneval P, Carpentier A (1999)** Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiol Path.* 8(2), pp. 81–92.

- Foster E**, Kwan D, Feldman T, Weissman NJ, Grayburn PA, Schwartz A, Rogers JH, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Hermiller J (2013) 'Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: evidence of reverse left ventricular remodeling. *Circulation. Cardiovascular imaging.* 6(4), pp. 522–530.
- Fox KF**, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, Turner RM, Poole-Wilson PA, Davies SW, Sutton GC. (2001) Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J.* 22(3), pp. 228–236.
- Gaita D**, Mihaescu A, Schiller A (2014) 'Of heart and kidney: a complicated love story.', *Eur J Prev Cardio*, 21(7), pp. 840–846.
- Gelfand EV**, Hughes S, Hauser TH, Yeon SB, Goepfert L, Kissinger KV, Rofsky NM, Manning WJ (2006) Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Mag Res.* 8(3), pp. 503–507.
- Giannini C**, Petronio AS, De Carlo M, Guarracino F, Conte L, Fiorelli F, Pieroni A, Di Bello V (2014) Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: an echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 15(1), pp. 95–103.
- Haan CK**, Cabral CI, Conetta DA, Coombs LP, Edwards FH (2004) Selecting patients with mitral regurgitation and left ventricular dysfunction for isolated mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 78(3), pp. 820–825.
- Hayek E**, Gring CN, Griffin BP (2005) Mitral valve prolapse. *Lancet.* 365(9458), pp. 507–518.
- He S**, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA (1997) Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation.* 96(6), pp. 1826–1834.
- Henderson NC**, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, Haslett C, Simpson KJ, Sethi T (2006) Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Sci USA.* 103(13), pp. 5060–5065.
- Henderson NC**, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, Liu FT, Hughes J, Sethi T. (2008) Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol*, 172(2), pp. 288–298.
- Hino J**, Tateyama H, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H (1990) Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun.* 167(2), pp. 693–700.
- Ho JE**, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, Larson MG, Levy D (2012) Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol.* 60(14), pp. 1249–1256.
- Hobbs FDR**, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK (2002) Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J.* 23(23), pp. 1867–1876.
- Iung B**, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 24(13), pp. 1231–1243.

Jansen R, Kracht PAM, Cramer MJ, Tietge WJ, van Herwerden LA, Klautz RJM, Kluin J, Chamuleau SAJ (2013) The role of exercise echocardiography in the management of mitral valve disease. *Neth Heart J*. 21, pp. 487–496.

Januzzi JL, Rehman Shafiq U, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, Kim HN, Baggish AL, Weiner RB, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Moore SA, Carlson WD, Lewis GD, Shin J, Sullivan D, Parks K, Wang TJ, Gregory SA, Uthamalingam S, Semigran MJ (2011) Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 58(18), pp. 1881–1889.

Jokinen JJ, Hippeläinen MJ, Pitkänen OA, Hartikainen JEK (2007) Mitral valve replacement versus repair: propensity-adjusted survival and quality-of-life analysis. *Ann Thorac Surg*. 84(2), pp. 451–458.

van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. (2006) Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 48(6), pp. 1217–24.

Kono T, Sabbah HN, Stein PD, Brymer JF, Khaja F (1991) Left ventricular shape as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with severe heart failure secondary to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 68(4), pp. 355–359.

Kortekaas KA, Hoogslag GE, De Boer RA, Dokter MM, Versteegh MIM, Braun J, Marsan NA, Verwey HF, Delgado V, Schalij MJ, Klautz RJM (2013) Galectin-3 and left ventricular reverse remodelling after surgical mitral valve repair. *Eur J Heart Fail*. 15(9), pp. 1011–1018.

Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA (2003) Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction *Circulation* 108(14), pp. 1713–1717.

Lebrun F, Lancellotti P, Piérard LA (2001) Quantitation of functional mitral regurgitation during bicycle exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 38(6), pp. 1685–1692.

Lindsey ML, Mann DL, Entman ML, Spinale FG (2003) Extracellular matrix remodeling following myocardial injury. *Ann Med*. 35(5), pp. 316–326.

Liu FT, Hsu DK, Zuberi RI, Kuwabara I, Chi EY, Henderson WR (1995) Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am J Pathol*. 147(4), pp. 1016–1028.

Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P (2013) Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 102(2), pp. 103–110.

Lund MB, Ihlen H, Voss BM, Abrahamsen AF, Nome O, Kongerud J, Stugaard M, Forfang K (1996) Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease: an echocardiographic study. *Heart (British Cardiac Society)*. 75(6), pp. 591–595.

- Madaric J, Vanderheyden M, Van Laethem C, Verhamme K, Feys A, Goethals M, Verstreken S, Geelen P, Penicka M, De Bruyne B, Bartunek J (2007)** Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral regurgitation: relationship with left ventricular dyssynchrony, remodelling and cardiopulmonary performance. *Eur Heart J.* 28(17), pp. 2134–2141.
- Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. (2013)** 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.* 62(12), pp. 1052–1061.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P (2002)** Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 347(3), pp. 161–167.
- Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M (1986)** Atrial natriuretic peptide causes preglomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature.* 324, pp. 473–476.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH (2012)** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 33(14), pp. 1792–1799.
- Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW (2007)** Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 49(22), pp. 2191–2201.
- Miller WL, Saenger AK, Grill DE, Slusser JP, Bayes-Genis A, Jaffe AS (2015)** Prognostic Value of Serial Measurements of sST2 and Galectin-3 in Ambulatory Chronic Heart Failure Patients. *J Cardiol Fail.* 22(4), pp. 249-255
- Moss RR, Humphries KH, Gao M, Thompson CR, Abel JG, Fradet G, Munt BI (2003)** Outcome of mitral valve repair or replacement: a comparison by propensity score analysis *Circulation.* 108, pp. 1190–1197.
- Mosterd A, Hoes AW (2007)** Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society).* 93(9), pp. 1137–1146.
- Motiwala SR, Szymonifka J, Belcher A, Weiner RB, Baggish AL, Sluss P, Gaggin HK, Bhardwaj A, Januzzi JL (2013)** Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur J Heart fail.* 15(10), pp. 1157–1163.
- Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM (2007)** Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med.* 120(7), pp. 636–642.
- Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K (1995)** Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* 96(3), pp. 1280–1287.

Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U (2012) EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 41(4), pp. 734–745.

Naveiro-Rilo JC, Diez-Juárez DM, Romero Blanco A, Rebollo-Gutiérrez F, Rodríguez-Martínez A, Rodríguez-García MA (2010) Validation of the Minnesota living with heart failure questionnaire in primary care. *Rev Esp Cardiol.* 63(12), pp. 1419–1427.

Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H (2013) Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe.* 7(2), pp. 76–90.

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 368, pp. 1005–1011.

O’Gara P, Sugeng L, Lang R, Sarano M, Hung J, Raman S, Fischer G, Carabello B, Adams D, Vannan M (2008) The role of imaging in chronic degenerative mitral regurgitation. *JACC* 1(2), pp. 221–237.

Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou, N, Lefèvre T, Piot Christophe, Rouleau F, Carrié D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian Alec Mewton Nathan, MITRA-FR Investigators (2018) Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 379(24), pp. 2297–2306.

Piepoli, MF Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 37(29), pp. 2315–2381.

Piérard LA, **Carabello** BA (2010) Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J.* 31(24), pp. 2996–3005.

Pleger ST, Schulz-Schönhagen M, Geis N, Mereles D, Chorianopoulos E, Antaredja M, Lewening M, Katus HA, Bekeredjian R (2013) One year clinical efficacy and reverse cardiac remodelling in patients with severe mitral regurgitation and reduced ejection fraction after MitraClip implantation. *Eur J Heart Fail.* 15(8), pp. 919–927.

Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W (2015) One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J.* 37(8), pp. 703–712.

Puskas JD, Kilgo PD, Thourani VH, Lattouf OM, Chen E, Vega JD, Cooper W, Guyton R, Halkos M (2012) The Society of Thoracic Surgeons 30-Day Predicted Risk of Mortality Score Also Predicts Long-Term Survival. *Ann Thorac Surg.* 93(1), pp. 26–35.

Quader N, **Rigolin** VH (2014) Two and three dimensional echocardiography for pre-operative assessment of mitral valve regurgitation. *Cardiovas Ultras.* 12, pp. 1–12.

- Rector TS, Cohn JN (1992)** Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *AM Heart J.* 124(4), pp. 1017–1025.
- Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Pascual CR, Otero CM, Montes AO, García AN, Conthe P, Chiva MO, Banegas JR, Herrera MC (2005)** Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 165(11), pp. 1274–1279.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M (1999)** Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 15(6), pp. 816-822.
- Roques F, Michel P, Goldstone A, Nashef SA (2003)** The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 24(9), p. 882.
- Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H (2006)** ‘Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation.* 113(18), pp. 2238–2244.
- Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, Simioniuc A, Gullace M., Ghio S, Enriquez-Sarano M, Temporelli PL (2011)** Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society).* 97(20), pp. 1675–1680.
- Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, Gensini GF (2003)** Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart fail.* 5(3), pp. 247–252.
- Rudolph V, Knap M, Franzen O, Schlüter M, de Vries T, Conradi L, Schirmer J, Treede, H, Wegscheider K, Costard-Jäckle A, Meinertz T, Reichenspurner H, Baldus S (2011)** Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J Am Coll Cardiol.* 58(21), pp. 2190–2195.
- Sabbah HN, Kono T, Rosman H, Jafri S, Stein PD, Goldstein S (1992)** Left ventricular shape: a factor in the etiology of functional mitral regurgitation in heart failure. *Am Heart J.* 123(4), pp. 961–966.
- Sano H, Hsu DK, Apgar JR, Yu L, Sharma BB, Kuwabara I, Izui S, Liu FT (2003)** Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest.* 112(3), pp. 389–397.
- Seckeler MD, Hoke T (2011)** The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol.* 3, pp. 67–84.
- Seneviratne B, Moore GA, West PD (1994)** Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. *Br Heart J.* 72(1), pp. 63–68.
- Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B, André S, Crijns HJG, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM (2004)** Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 110(19), pp. 3121–3128.

Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ (2001) More “malignant” than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 3(3), pp. 315–322.

Stoltze Gaborit F, Bosselmann H, Kistorp C, Iversen K, Kumler T, Gustafsson F, Goetze JP, Sölétormos G, Tønder N, Schou M (2016) Galectin 3: association to neurohumoral activity, echocardiographic parameters and renal function in outpatients with heart failure. *BMC Cardiovasc Dis.* 16, pp. 1–10.

Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell MJ, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, for the COAPT Investigators (2018) Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 379(24), pp. 2307–2318.

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 332, pp. 78–81.

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

Taramasso M, Maisano F, Denti P, Latib A, La Canna G, Colombo A, Alfieri O (2014) Percutaneous edge-to-edge repair in high-risk and elderly patients with degenerative mitral regurgitation: midterm outcomes in a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148(6), pp. 2743–2750.

Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S (2015) Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 5, p. 39.

Thourani VH, Badhwar V, Shahian DM, Edwards FH, O’Brien S, Habib RH, Kelly JJ, Rankin JS, Prager R, Jacobs JP (2017) The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2017 Update on Research. *Ann Thorac Surg.* 104(1), pp. 22–28.

Tolis GA, Korkolis DP, Kopf GS, Elefteriades JA (2002) Revascularization alone (without mitral valve repair) suffices in patients with advanced ischemic cardiomyopathy and mild-to-moderate mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 74(5), pp. 1476–1481.

Treede H, Schirmer J, Rudolph V, Franzen O, Knap M, Schluter M, Conradi L, Seiffert M, Koschyk D, Meinertz T, Baldus S, Reichenspurner H (2012) A heart team’s perspective on interventional mitral valve repair: percutaneous clip implantation as an important adjunct to a surgical mitral valve program for treatment of high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 143(1), pp. 78–84.

Troughton R, Felker M, Januzzi JL (2014) Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J.* 35(1), pp. 16–24.

US Food and Drug Administration-Galectin-3 Approval (2010). Available at: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf (Accessed: 6 October 2015).

Wiebe J, Franke J, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Ouarrak T, May A E, Eggebrecht H, Kuck KH, Baldus S, Senges J, Sievert H (2014) Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system according to the predicted risk by the logistic EuroSCORE: preliminary results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 84(4), pp. 591–598.

Wijeyaratne CN, Moulton PJ (1993) The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 76(2), pp. 343–346.

Wöhrle J, Karakas M, Trepte U, Seeger J, Gonska B, Koenig W, Rottbauer W (2015) Midregional-proAtrial Natriuretic Peptide and High Sensitive Troponin T Strongly Predict Adverse Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Repair of Mitral Valve Regurgitation. *PloS one*. 10(9), pp. e0137464 (1-10).

Wong S, French R, Bolson E, McDonald J, Legget M, Sheehan F (2001) Morphologic features of the rheumatic mitral regurgitant valve by three-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 142(5), pp. 897–907.

Yu X, Sun Y, Zhao Y, Zhang W, Yang Z, Gao Y, Cai H, Li Y, Wang Q, Bian B, Nie J (2015) Prognostic Value of Plasma Galectin-3 Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Chronic Heart Failure. *Int Heart J*. 56(3), pp. 314–318.

Zamora E, Lupón J, de Antonio M, Galán A, Domingo M, Urrutia A, Troya M, Bayes-Genis A (2014) Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure. *Int J Cardiol*. 177(1), pp. 171–177.

Zuern CS, Floss N, Mueller II, Eick C, Duckheim M, Patzelt J, Gawaz M, May AE, Mueller KAL (2018) Galectin-3 is associated with left ventricular reverse remodeling and outcome after percutaneous mitral valve repair. *Int J Cardiol*. 263, pp. 104–110.

8 Danksagungen

Meinen Dank möchte ich Frau PD Dr. med. Edith Lubos für die Möglichkeit zur Erstellung dieser Dissertationsschrift unter ihrer Leitung aussprechen. Für hervorragende wissenschaftliche Beratung und Betreuung bin ich Ihr zu großem Dank verpflichtet.

Die direkte Betreuung meines Promotionsvorhabens wurde von Herrn Dr. med. Daniel Kalbacher ausgeführt. Ihm möchte ich für die ausgezeichnete wissenschaftliche Betreuung und den engen, unkomplizierten Diskurs während des Erstellens dieser Arbeit danken.

Frau Nicole Rübsamen M. Sc. danke ich für Unterstützung und Beratung bei der statistischen Analyse.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Elisabeth Meister für ihre Liebe, Geduld und moralische Unterstützung.

Auch meiner Familie danke ich für Liebe und Unterstützung auf meinem bisherigen Werdegang.

Meinen Großvater Herrn Prof. Dr. rer. nat. Kurt Lillelund (*09.10.1922; †11.10.2018) möchte ich an dieser Stelle besonders hervorheben. Seine besonnene Art mit Menschen umzugehen war mir stets ein großes Vorbild.

9 Curriculum Vitae

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: *Matthias Meier*