

Aus der I. Medizinischen Klinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

**Galectin-3, Mitral Annular Plane Systolic Excursion  
und linksatriale Funktion  
- Surrogatparameter für das Frühstadium einer Herzinsuffizienz -**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Seung-Hyun Kim

aus  
Seoul, Süd-Korea  
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Ibrahim Akin

Hyoin und Min  
in Liebe und Dankbarkeit  
gewidmet

## INHALTSVERZEICHNIS

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>   | <b>1</b>  |
| <br>   |           |
| <b>1 EINLEITUNG .....</b>  | <b>3</b>  |
| 1.1 Biochemie und Physiologie von Galectin-3 und NT-proBNP .....                             | 4         |
| 1.2 Galectin-3 und NT-proBNP bei Erkrankungen des Herzens .....                              | 11        |
| 1.3 Anatomischer Hintergrund von MAPSE und linksatrialer Funktion.....                       | 13        |
| 1.4 Klinische Evaluation von MAPSE und linksatrialer Funktion .....                          | 15        |
| 1.5 Zielsetzungen dieser Arbeit.....   | 17        |
| <br>   |           |
| <b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>   | <b>19</b> |
| 2.1 Patientenrekrutierung.....   | 19        |
| 2.2 Probengewinnung und -verarbeitung .....  | 19        |
| 2.3 Kardio-MRT-Analyse.....  | 23        |
| 2.4 Statistische Analyse .....   | 25        |
| <br>   |           |
| <b>3 ERGEBNISSE .....</b>  | <b>27</b> |
| 3.1 Studienpopulation .....  | 27        |
| 3.2 Assoziation von Galectin-3 mit MAPSE .....   | 29        |
| 3.2.1 Funktionelle MRT-Parameter .....   | 29        |
| 3.2.2 Galectin-3 und NT-proBNP .....   | 29        |
| 3.2.3 Korrelationen von Galectin-3 mit funktionellen MRT- und klinischen<br>Parametern ..... | 32        |
| 3.2.4 Korrelation von Galectin-3 mit MAPSE.....  | 34        |
| 3.2.5 Assoziation von Galectin-3 mit MAPSE in multivariablen Modellen ..                     | 35        |
| 3.3 Assoziation von Galectin-3 mit der linksatrialen Funktion .....                          | 37        |
| 3.3.1 Funktionelle MRT-Parameter .....   | 37        |
| 3.3.2 Galectin-3 und NT-proBNP .....   | 37        |
| 3.3.3 Korrelationen von Galectin-3 mit funktionellen MRT- und klinischen<br>Parametern ..... | 40        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 3.3.4     | Korrelation von Galectin-3 mit linksatrialer Funktion .....  | 43        |
| 3.3.5     | Assoziation von Galectin-3 mit linksatrialer Funktion in multivariablen Modellen.....                        | 44        |
| <b>4</b>  | <b>DISKUSSION .....</b>  | <b>47</b> |
| 4.1       | Vorteile des Galectin-3 bei einer Herzinsuffizienz.....  | 47        |
| 4.2       | Galectin-3 als diagnostischer Marker der akuten und chronischen Herzinsuffizienz.....                        | 48        |
| 4.3       | Galectin-3 als prognostischer Marker der akuten und chronischen Herzinsuffizienz.....                        | 50        |
| 4.4       | Galectin-3 in der Allgemeinbevölkerung.....  | 51        |
| 4.5       | Galectin-3 als Indikator für die frühe Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit MAPSE .....                      | 52        |
| 4.6       | Galectin-3 als Indikator für die frühe Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit der linksatrialen Funktion ..... | 54        |
| 4.7       | Galectin-3 bei der Therapie einer Herzinsuffizienz.....  | 56        |
| 4.8       | Limitationen der Dissertation.....   | 57        |
| 4.9       | Schlussfolgerung.....  | 58        |
| <b>5</b>  | <b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>   | <b>59</b> |
| <b>6</b>  | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>  | <b>60</b> |
| <b>7</b>  | <b>ANHANG .....</b>  | <b>76</b> |
| <b>8</b>  | <b>EIGENE PUBLIKATIONEN IN BEZUG AUF DIE DISSERTATION ..</b>   | <b>77</b> |
| <b>9</b>  | <b>CURRICULUM VITAE.....</b>   | <b>78</b> |
| <b>10</b> | <b>DANKSAGUNG.....</b>   | <b>79</b> |

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

|            |   |
|------------|---|
| Ac-SDKP    | N-acetyl-seryl-aspartyl-lysylproline                  |
| ANP        | Atriales natriuretisches Peptid                       |
| AUC        | Flächen unter der Kurve (engl.: area under the curve) |
| BNP        | Brain (B-Type) natriuretisches Peptid                 |
| cGMP       | Zyklischer Guanylatmonophosphat                       |
| CNP        | C-Type natriuretisches Peptid                         |
| CRD        | Carbohydrate-recognition-domain                       |
| CT         | Computertomographie                                   |
| DNP        | Dendroaspis natriuretisches Peptid                    |
| EKG        | Elektrokardiogramm                                    |
| GFR        | Glomeruläre Filtrationsrate                           |
| HFpEF      | Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion     |
| HFrfEF     | Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion    |
| HR         | Hazard Ratio  |
| IL         | Interleukin   |
| IQR        | Interquartilsbereich                                  |
| Kardio-MRT | Kardiale Magnetresonanztomographie                    |
| KI         | Konfidenzintervall                                    |
| KOF        | Körperoberfläche                                      |
| LAEDV      | Linksatriales enddiastolisches Volumen                |
| LAESV      | Linksatriales endsystolisches Volumen                 |
| LASV       | Linksatriales Schlagvolumen                           |
| LGE        | Late gadolinium enhancement                           |
| LVEDL      | Linksventrikuläre enddiastolische Länge               |
| LVEDV      | Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen           |
| LVEF       | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion                   |
| LVESL      | Linksventrikuläre endsystolische Länge                |
| LVESV      | Linksventrikuläres endsystolisches Volumen            |
| LVPW       | Linksventrikuläre posteriore Wanddicke                |
| LVSV       | Linksventrikuläres Schlagvolumen                      |

|              |  |
|--------------|--|
| LVSW         | Linksventrikuläre septale Wanddicke          |
| MAPSE        | Mitral annular plane systolic excursion      |
| mRNA         | Messenger-RNA                                |
| MRT          | Magnetresonanztomographie                    |
| NEP          | Neutrale Endopeptidase                       |
| NPR          | Natriuretische Peptidrezeptoren              |
| NSTEMI       | Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt              |
| NYHA         | New York Heart Association                   |
| OR           | Odds Ratio                                   |
| RAAS         | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System          |
| ROC          | Receiver Operating Characteristic            |
| RVEDV        | Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| RVEF         | Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion         |
| RVESV        | Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen  |
| RVSV         | Rechtsventrikuläres Schlagvolumen            |
| sog.         | sogenannt                                    |
| TAPSE        | Tricuspid annular plane systolic excursion   |
| TGF- $\beta$ | Transforming growth factor- $\beta$          |
| v.a.         | vor allem                                    |
| z.B.         | zum Beispiel                                 |

## 1 EINLEITUNG

Der Begriff „Biomarker“ wurde 1989 eingeführt, 2001 standardisiert und definiert als objektiver Indikator, „welcher für normale biologische, pathogene Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf eine therapeutische Intervention gemessen und ausgewertet wird“ (Biomarkers Definitions Working, 2001). Biomarker umfassen alle Messwerte aus Bioproben wie Blut, Urin oder Gewebebiopsien und bildgebenden Verfahren wie der Echokardiographie, Sonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Darüber hinaus schließen Biomarker auch Aufzeichnungen von physiologischen Tests, z.B. dem Elektrokardiogramm (EKG), der Blutdruck-Messung oder der Ergometrie ein.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Biomarker zur Identifizierung des Risikos für die Entwicklung einer Krankheit verwendet werden können (Joshi et al., 2016). Biomarker machen es möglich, Krankheiten frühzeitig zu erkennen oder als Staging-Tool den Schweregrad der Erkrankung zu kategorisieren (Seydelmann et al., 2016). Darüber hinaus sind sie auch in der Lage, den Krankheitsverlauf einschließlich von Rezidiv und Therapieansprechen zu beurteilen (Kim et al., 2017).

Gerade kardiale Biomarker bieten die Möglichkeit, pathologische Veränderungen, beispielsweise infolge einer Herzinsuffizienz, biochemisch abzubilden. Kardiale Biomarker aus dem peripheren Blut, wie etwa natriuretische Peptide und Galectin-3, finden zunehmend für die Beurteilung der frühen Diagnose und der kurz- sowie langfristigen Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz Verwendung (Braunwald, 2008). Die natriuretischen Peptide, die innerhalb der Herzkammern als Folge der myokardialen Dehnung und Volumenüberlastung freigesetzt werden, erlauben durch ihre zugrunde liegende Pathophysiologie die frühzeitige Erkennung der akuten und chronischen Stadien der Herzinsuffizienz (van Kimmenade et al., 2006). In Tiermodellen wurde nachgewiesen, dass Galectin-3, das als lösliches  $\beta$ -Galactosid-bindendes Lectin von aktivierten Makrophagen freigesetzt wird, zur Entstehung und zum Fortschreiten der Herzinsuffizienz als Bestandteil der kardialen Fibrose, und damit zum ungünstigen strukturellen Remodelling beiträgt (Sharma et al., 2004).

Neben kardialen Biomarkern aus dem peripheren Blut entwickelte sich auch die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) zu einer Standard-Bildgebungsmodalität für die Diagnose der Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit der koronaren Herzerkrankung und den Kardiomyopathien (Doesch and Papavassiliu,



2014; Jha et al., 2011; von Knobelsdorff-Brenkenhoff and Schulz-Menger, 2016). Das Kardio-MRT erlaubt mit seiner höheren dreidimensionalen Auflösung eine genaue Beurteilung der Herzfunktion, Perfusion und Vitalität in Ruhe- und unter Stressbedingungen. Somit ermöglicht das Kardio-MRT eine frühzeitige und genaue morphologische sowie funktionelle Beurteilung des Herzens. Neben der Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) stellt die sog. mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) einen zentralen funktionellen Parameter des Kardio-MRT dar, der die linksventrikuläre Funktion widerspiegelt (Doesch et al., 2015). Zudem könnte die linksatriale Funktion aufgrund der interaktiven Rolle zwischen der pulmonalen und systemischen Zirkulation als Indikator für eine Beeinträchtigung der Herzfunktion dienen (Kuchynka et al., 2015; To et al., 2011).

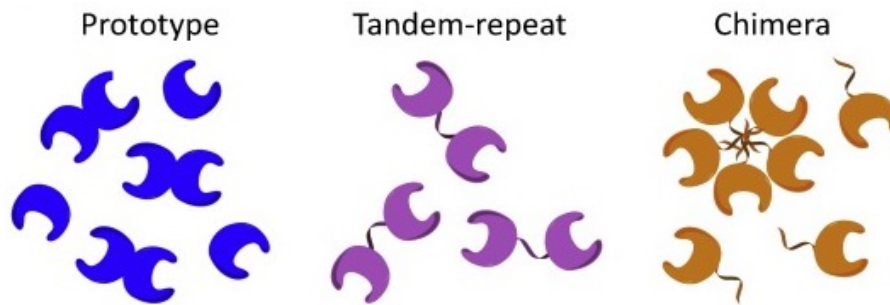
Wenn nachzuweisen wäre, dass die neuen kardialen Biomarker Galectin-3 und NT-proBNP mit den im Kardio-MRT gemessenen etablierten Parametern wie MAPSE und linksatriale Funktion korrelieren, könnte dadurch die diagnostische Treffsicherheit spezifischer Herzfunktionen verbessert werden.

### **1.1 Biochemie und Physiologie von Galectin-3 und NT-proBNP**

Galectine sind kohlenhydrat-bindende Proteine aus der Familie der Lectine. Sie sind zum einen durch mindestens eine sog. *carbohydrate-recognition-domain* (CRD) gekennzeichnet, die starke Affinität zum Kohlenhydrat  $\beta$ -Galactosid aufweist (Barondes et al., 1994). Die CRD setzt sich aus mindestens 130 Aminosäuren zusammen und ist aus 12  $\beta$ -Faltblättern aufgebaut. Zum anderen besitzen Galectine typische Aminosäuresequenzen, sog. *conserved-sequence-elements*.

Die Galectine lassen sich aufgrund ihrer strukturellen Merkmale in drei Untergruppen unterteilen (Hirabayashi and Kasai, 1993). Die erste Gruppe ist die "Prototype"-Gruppe, zu der Galectin 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13 und 14 zählen. Diese Gruppe ist durch eine oder mehrere identische CRD-Regionen charakterisiert. Die zweite Gruppe ist die "Tandem-repeat"-Gruppe. Dazu gehören Galectin 4, 6, 8, 9 und 12. Diese Gruppe besteht jeweils aus zwei unterschiedlichen CRD, die sich durch ein Verbindungsprotein kovalent verbinden (Yang et al., 2008). Die letzte Gruppe der Galectine ist die "Chimera"-Gruppe, die allein von Galectin-3 gebildet wird. Diese Gruppe ist, wie auch bei den restlichen Galectinen, einerseits durch einen CRD-Anteil am C-terminalen Ende des Proteins charakterisiert, andererseits unterscheidet

sie sich von anderen Familienmitgliedern durch eine verlängerte Prolin-, Glycin- und Thyrosin-reiche aminoterminalen Region, die aus tandem-repeats von kurzen Aminosäuresequenzen besteht (Abbildung 1) (Henderson et al., 2006; Laaf et al., 2019).



**Abb. 1:** Prototyp-Galectine sind Homodimere und deren zwei identische CRD werden durch elektrostatische Kräfte zusammengehalten. Galectine vom Tandem-Repeat-Typ besitzen zwei verschiedene CRD (N-Terminus und C-Terminus), die durch ein Verbindungspeptid verbunden sind. Galentin-3 ist ein einzelnes Chimera-Galectin, das aus einer kollagenähnlichen CRD am C-terminalen Ende und einer Nicht-lectin-Domäne am N-terminalen Ende besteht, die seine Oligomerisierung fördert. (nach Laaf 2019).

Es wird als *Tandem-repeats* bezeichnet, wenn Abschnitte eines Proteins aus mehreren aufeinanderfolgenden Kopien von Aminosäuren in gleicher Reihenfolge bestehen. Diese *Tandem-repeats* können zur Multifunktionalität dieses etwa 30 kDa großen Proteins beitragen (Sundblad et al., 2011).

Galectin-3 wird durch das Gen LGALS3 kodiert, das sich auf dem Chromosom 14 locus q21-q22 befindet (Raimond et al., 1997). Das Lectin wird in verschiedenen Zellen z.B. Epithelzellen, Fibroblasten, dendritischen Zellen und Entzündungszellen exprimiert. Generell wird Galectin-3 im Zytosol an zytoplasmatischen Ribosomen synthetisiert (Mehul and Hughes, 1997). In vielen Zelltypen liegt Galectin-3 gelöst im Zytoplasma vor, ist aber auch im Zellkern und in subzellulären Strukturen wie Mitochondrien, Phagosomen und Exosomen vorhanden. Die veränderte Menge von Galectin-3 ist von verschiedenen Faktoren, wie dem Proliferationszustand der Zellen, Zelltypen und *in-vitro*-Bedingungen der Zellen, aber auch von neoplastischen Prozessen abhängig (Davidson et al., 2006; Dumic et al., 2000; Puglisi et al., 2004). Eine Phosphorylierung an Ser-6 durch casein kinase 1 und 2 scheint auch eine wesentliche Rolle bei der Translokation zwischen Nucleus und Zytoplasma zu spielen (Funasaka et al., 2014). Es wurde nachgewiesen, dass das phosphorylierte Galectin-3 sowohl im Zellkern als auch im Zytoplasma zu finden ist, während sich

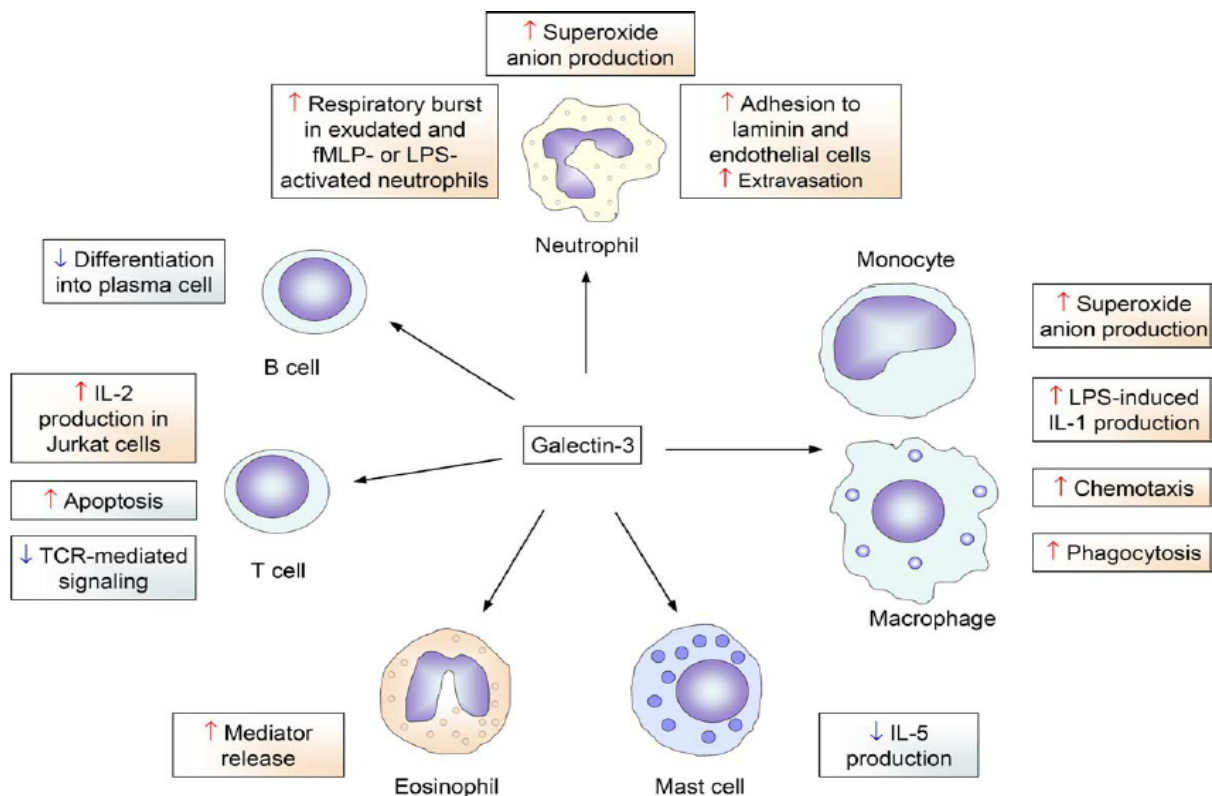
das nicht-phosphorylierte Galectin-3 ausschließlich im Zytoplasma befindet (Cowles et al., 1990).

Galectin-3 wird von Monozyten, aktivierten Makrophagen, basophilen Granulozyten, Mastzellen, sowie Epithelzellen sezerniert (Barondes et al., 1994). Dadurch kann Galectin-3 auch auf der Zelloberfläche oder im extrazellulären Raum vorkommen (Dumic et al., 2006). Allerdings wird dies aufgrund der fehlenden hydrophoben Signalsequenz für die Translokation ins endoplasmatische Retikulum nicht durch den klassischen Mechanismus sezerniert, sondern unabhängig vom endoplasmatischen Retikulum und Golgi-Kompartiment auf dem nicht-klassischen Weg (Menon and Hughes, 1999). Die Sekretion von Galectin-3 wird durch Translokationssignale induziert, die sich in eigener Aminosäuresequenz an der amino-terminalen Region befinden (Mehul and Hughes, 1997). Darüber hinaus konnte in Immunfluoreszenz-Studien gezeigt werden, dass Galectin-3 unter der Plasmamembran aggregiert und von den aus dieser Membran ausgestülpten Vesikeln umhüllt wird. Durch dieses "*membrane-blebbing*" verlässt Galectin-3 die Zellen und wird anschließend aus diesen externalisierten Vesikeln in den extrazellulären Raum freigesetzt (Mehul and Hughes, 1997).

Galectin-3 kann wie auch die anderen Familienmitglieder sowohl intra- als auch extrazellulär fungieren. Die intrazelluläre Funktion von Galectin-3 hängt von seiner Lokalisation ab (Dumic et al., 2006). Als Liganden von Galectin-3 wurden zahlreiche zytosolische Moleküle identifiziert, die an der Regulation der Apoptose beteiligt sind (Dumic et al., 2006). Galectin-3 bindet im Zytosol an zytosolische Proteine wie Nucling oder Alix/AIP1 und induziert somit eine Apoptose der Zellen (Liu et al., 2002; Liu et al., 2004a). Andererseits kann Galectin-3, gebunden mit Akt-Protein, K-Ras-Protein oder Bcl-2, die Apoptose inhibieren (Elad-Sfadia et al., 2004; Lee et al., 2003; Shalom-Feuerstein et al., 2005; Yang et al., 1996). Galectin-3 im Nucleus ist mit dem Ribonukleinprotein-Komplex assoziiert (Laing and Wang, 1988). Es fungiert als prä-mRNA Splicing Faktor und ist an der Bildung von Spliceosomen beteiligt (Dagher et al., 1995). Zudem spielt das Lectin bei der Regulation der Transkription von Genen eine wesentliche Rolle (Lin et al., 2002). Somit beeinflusst Galectin-3 Zellwachstum, -differenzierung und den Zellzyklus.

Extrazelluläres Galectin-3 vermittelt dagegen die Zelladhäsion und Aktivierung der Zellen und wirkt als Chemoattraktanz für bestimmte Zelltypen (Abbildung 2). Galectin-3 fördert die Zelladhäsion von Neutrophilen an Endothelzellen (Sato et al.,

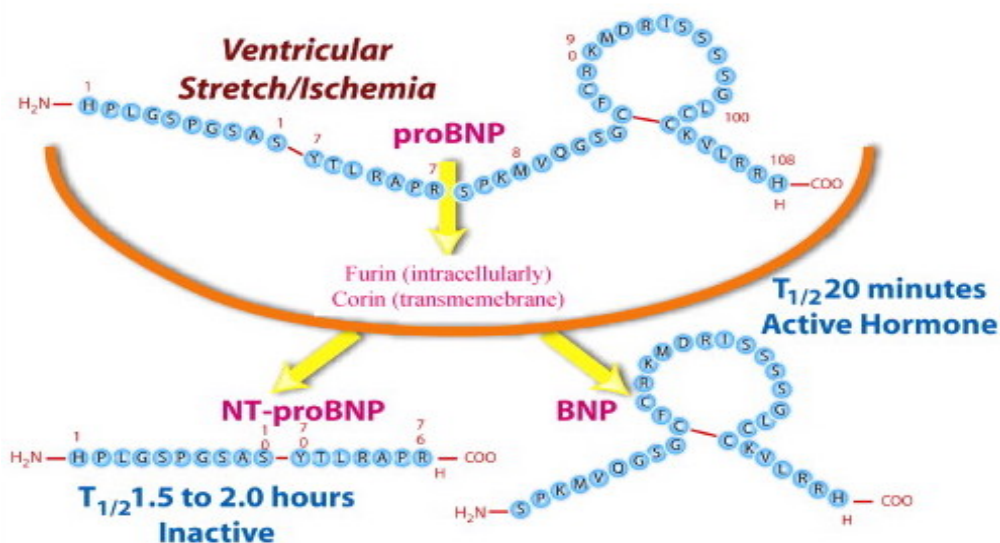
2002). Zudem wird die verstärkte Bindung von L-Selectin-getriggerten Lymphozyten an dendritische Zellen durch Galectin-3 vermittelt (Swarte et al., 1998). Andererseits wirkt Galectin-3 der Zelladhäsion auch entgegen (Villa-Verde et al., 2002). Auch Mastzellen und basophile Granulozyten können durch Bindung von Galectin-3 an IgE aktiviert werden (Henderson and Sethi, 2009). Zusätzlich fungiert das extrazelluläre Galectin-3 als Chemoattraktanz für Monozyten und Makrophagen sowie Aveolarmakrophagen (Sano et al., 2000). Insbesondere vermittelt Galectin-3 die Aktivierung der Interleukin-4 (IL-4) induzierten Makrophagen. Durch die IL-4 aktivierten Makrophagen werden profibrotische Gene hochreguliert, wodurch die Produktion von extrazellulärer Matrix stimuliert und die Fibrose verstärkt wird (Fichtner-Feigl et al., 2006; Liu et al., 2004b; Wynn, 2004). Außerdem scheint Galectin-3 auch für die Transformation der transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) vermittelten Myofibroblasten erforderlich zu sein, die ebenfalls durch Matrixproduktion zur progredienten Fibrosierung der Zellen führt (Henderson et al., 2008; Henderson et al., 2006).



**Abb. 2:** Extrazelluläre Auswirkungen von Galectin-3. fMLP, Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine; IL, Interleukin; LPS, Lipopolysaccharide; TCR, T Zell Rezeptor (nach Dumic 2006).

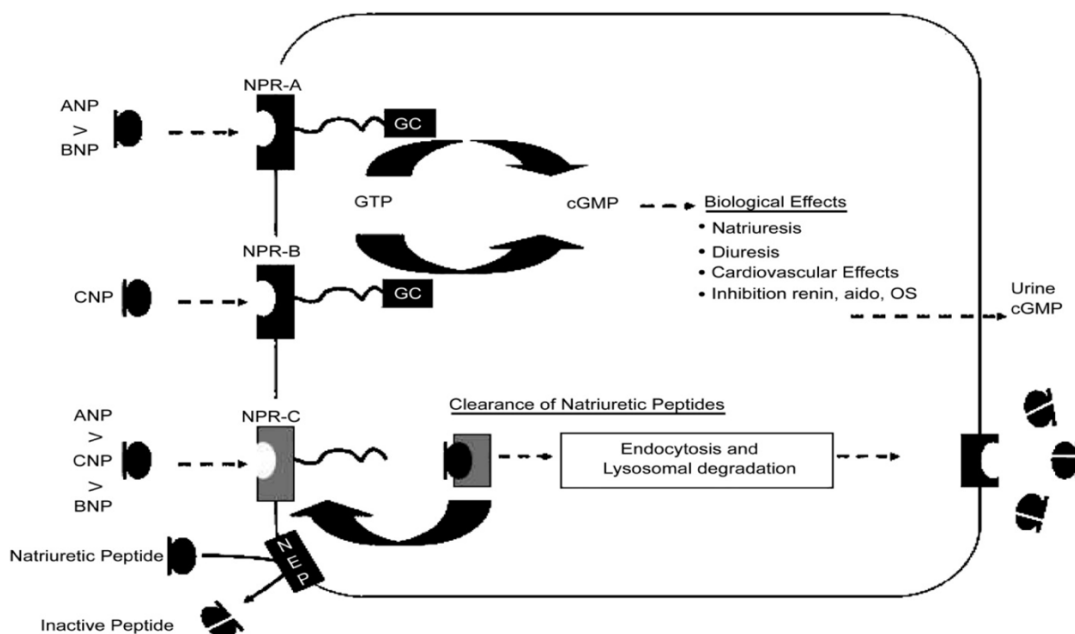
Infolge dieser vielfältigen intra- und extrazellulären Funktionen beeinflusst Galectin-3 verschiedene biologische Prozesse, beispielweise die Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase, Immunreaktionen, Organogenese sowie Angiogenese (Baptiste et al., 2007; Hsu and Liu, 2002; Liu, 2005; Ochieng et al., 2002). Darüber hinaus erlaubt Galectin-3 Rückschlüsse auf die funktionelle Leistungsfähigkeit und den aktuellen Funktionszustand von Organen. Somit könnte Galectin-3 als ein biochemischer Marker durch die Messung der entsprechenden Konzentrationen im Blut auch für die Einschätzung der Herzfunktion dienen.

Ein natriuretisches Peptid ist ein Peptid, das die Natriumausscheidung durch die Nieren induziert. Bis jetzt wurden vier verschiedene natriuretische Peptide beschrieben: Atriales natriuretisches Peptid (ANP), Brain natriuretisches Peptid (auch B-Type natriuretisches Peptid) (BNP), C-Type natriuretisches Peptid (CNP) und Dendroaspis natriuretisches Peptid (DNP). Alle natriuretischen Peptide haben eine homologe charakteristische Ringstruktur mit 17 Aminosäuren, die durch eine intramolekulare Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten gebildet wird (Nakao et al., 1992). Allerdings variieren die Amino- und Carboxylendgruppen der verschiedenen Peptide je nach Typ des natriuretischen Peptids (Levin et al., 1998). Zunächst liegen alle natriuretischen Peptide im Zuge der Proteinbiosynthese als ein Prohormon mit einem relativ hohen Molekulargewicht vor, das vor der Freisetzung in den Kreislauf proteolytisch gespalten wird (Collinson and Gaze, 2007). Hierbei entstehen im Verhältnis 1:1 je ein aminoterminales und ein carboxylterminales Spaltprodukt (Abbildung 3).



**Abb. 3:** ProBNP wird durch die proteolytischen Enzyme in das biologisch aktive BNP und inaktive NT-proBNP gespalten (nach Collinson 2007).

Die carboxyterminalen Fragmente, namentlich ANP und BNP, sind biologisch aktiv. Während ANP hauptsächlich durch erhöhten atrialen transmuralen Druck ausgelöst wird, wird die Freisetzung von BNP sowohl durch Drucküberlastung als auch durch Volumenüberlastung des Herzens moduliert (Vanderheyden et al., 2004). Zudem kann BNP in geringer Menge auch im Gehirn nachgewiesen werden, worauf die Bezeichnung "Brain" zurückgeht. Im Gegensatz zu den carboxyterminalen Fragmenten sind die aminoterminalen Fragmente die wesentlich stabileren Stoffwechselmetabolite, die sich durch eine lange Halbwertszeit auszeichnen. Während BNP eine Halbwertszeit von ca. 20 Minuten besitzt, hat NT-proBNP eine deutlich verlängerte Halbwertszeit von ca. 120 Minuten (Vanderheyden et al., 2004). Die natriuretischen Peptide sind Liganden für drei verschiedene Zelloberflächenrezeptoren, sog. natriuretische Peptidrezeptoren (NPR) A, NPR-B und NPR-C (Koller and Goeddel, 1992) (Abbildung 4). Obwohl beide Rezeptoren in der Nebenniere und der Niere vorkommen, ist NPR-A am häufigsten in großen Blutgefäßen vorhanden, während NPR-B im Gehirn insbesondere in der Hypophyse vorherrscht. ANP und BNP binden bevorzugt an den NPR-A, wohingegen CNP an den NPR-B bindet. Die Rezeptoren sind mit einer Signalkaskade verbunden, die von einem zyklischen Guanylatmonophosphat (cGMP) abhängig ist. Diese Signalkaskade vermittelt den größten Teil ihrer biologischen Aktivität.



**Abb. 4:** Bindung der natriuretischen Peptide an NPR-A und -B zur Entfaltung der biologischen Wirkung via Signalkaskade und Clearance der natriuretischen Peptide via NEP oder Bindung an NPR-C (nach Koller 1992).

Im Gegensatz zu NPR-A und NPR-B ist der NPR-C frei von Guanylcyclase-Aktivität und enthält eine zytoplasmatische Domäne, die eine G-Protein-aktivierende Sequenz enthält. NPR-C als Clearance-Rezeptor für ANP, BNP und CNP ist der am häufigsten und am reichlichsten exprimierte natriuretische Peptidrezeptor und befindet sich in verschiedenen Geweben, einschließlich vaskulärem Endothel, glatten Muskeln, Herz, Nebennieren und Niere (Maack et al., 1987). Alle drei natriuretischen Peptide binden an diesen Rezeptor und werden internalisiert und enzymatisch abgebaut, wonach der NPR-C zur Zelloberfläche zurückkehrt. Die höchste Affinität zu NPR-C hat dabei ANP und darauffolgend CNP. BNP besitzt die geringste Affinität zu NPR-C, was die längere Halbwertszeit erklärt (Kone, 2001).

Obwohl die Geschwindigkeit der Synthese und Freisetzung von natriuretischen Peptiden ein Hauptregulator der Plasmakonzentrationen ist, spielt auch die Geschwindigkeit der Entfernung der Peptide aus dem Kreislauf eine wichtige Rolle (Rademaker et al., 1997). Neben der zuvor erwähnten Endozytose und lysosomalen Degradierung über den NPR-C gibt es einen weiteren enzymatischen Abbau durch neutrale Endopeptidase (NEP). NEP, eine Zink-Metallopeptidase, ist auf der Oberfläche von Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Kardiomyozyten und Fibroblasten weit verbreitet und ist insbesondere an den Bürstensaummembranen im proximalen Tubulus der Niere konzentriert. Sie spaltet die natriuretischen Peptide und öffnet die Ringstruktur, wodurch die Peptide inaktiviert werden (de Lemos et al., 2003). Außerdem spielt die renale Clearance für BNP, vor allem aber NT-proBNP eine bestimmte Rolle.

Nach der oben erwähnten Signalkaskade übt BNP seine Wirkung auf die Niere hauptsächlich auf der Ebene des Glomerulus und des Sammelrohrs aus. Im Glomerulus verursacht das kardiale natriuretische Peptid, zusammen mit einer efferenten arteriolären Vasokonstriktion, eine afferente arterioläre Dilatation, wodurch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erhöht wird. Im Sammelrohr verringert es die Natriumreabsorption. Als weitere Wirkung hemmt BNP auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), wodurch ebenfalls wichtige zentrale und periphere sympathoinhibitorische Effekte erzielt werden. Dadurch führt BNP nicht nur zu einer Senkung der Vorlast, sondern auch zu einer Abnahme der peripheren Vasokonstriktion und Reflextachykardie, die mit einer Verringerung der Nachlast einhergeht (de Lemos et al., 2003; Hall, 2004). In einem Tiermodell stellte sich heraus, dass Mäuse mit fehlendem funktionellem NPR-A-Rezeptor eine arterielle

Hypertonie, Herzhypertrophie und Dilatation vermehrt entwickelten und sehr früh innerhalb von 6 Monaten verstarben (Pandey et al., 1999).

Basierend auf ihren grundlegenden molekularen und biochemischen sowie physiologischen Eigenschaften kann die Messung des kardialen natriuretischen Peptids im menschlichen Blut eine adäquate Möglichkeit zur klinischen Evaluation der Herzfunktion bieten. Daher eignet sich das kardiale natriuretische Peptid als diagnostischer und prognostischer Biomarker des Herzens.

## **1.2 Galectin-3 und NT-proBNP bei Erkrankungen des Herzens**

Basierend auf der Beteiligung von Galectin-3 an verschiedenen biologischen Prozessen in verschiedenen Geweben wird die Messung seines Serumspiegels als neuer diagnostischer und prognostischer Biomarker angesehen und könnte als Monitoring-Marker zielgerichtete Therapien steuern. Galectin-3 ist besonders mit der Fibrose assoziiert, die die Leber (Hsu et al., 1999), Niere (Henderson et al., 2008), Lunge (Mackinnon et al., 2012), sowie das Nervensystem (Burguillos et al., 2015) betrifft. Auch bei Herzerkrankungen kommt dem Galectin-3 eine besondere Rolle zu (Sharma et al., 2008). Galectin-3 wird vom gesunden Herzen nur gering exprimiert. Jedoch kann sich das Expressionsniveau von Galectin-3 unter pathophysiologischen Bedingungen wesentlich ändern. Kürzlich zeigten zahlreiche experimentelle Studien, dass Galectin-3 durch seine proinflammatorischen und profibrotischen Funktionen zum ungünstigen strukturellen Remodelling des Herzens beitragen könnte (Hrynchyshyn et al., 2013). Dabei stellte sich heraus, dass der Galectin-3 Plasmaspiegel mit einer ungünstigen Kurz- und Langzeit-Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit sowohl reduzierter (HFrEF) als auch erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) signifikant assoziiert ist (de Boer et al., 2011; French et al., 2016). Zudem wurde darauf hingewiesen, dass Galectin-3 das Vorliegen von HFpEF als Folge einer kardialen Fibrose durch chronische Druckbelastung und arterieller Hypertonie adäquat widerspiegelt (Edelmann et al., 2015). Bemerkenswerterweise kann Galectin-3 auch als ein therapeutischer Ansatzpunkt betrachtet werden. Liu et al. zeigten, dass N-acetyl-seryl-aspartyl-lysylproline (Ac-SDKP) durch eine Hemmung des TGF- $\beta$ /Smad3-Signalweges die von Galectin-3 induzierte kardiale Inflammation, Fibrose, Hypertrophie sowie Dysfunktion verhindert (Liu et al., 2009).

Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zeigte sich auch ein erhöhter Galectin-3 Spiegel (Clementy et al., 2018). Überdies haben Ho et al. in einer großen



Kohorte gezeigt, dass erhöhte Galectin-3-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern in der Allgemeinbevölkerung assoziiert sind, jedoch nicht nach Berücksichtigung anderer Risikofaktoren (Ho et al., 2014). Darüber hinaus stellte sich heraus, dass Galectin-3-Serumspiegel mit dem linksatrialen Remodelling bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und erhaltener linksventrikulärer Funktion signifikant assoziiert sind (Yalcin et al., 2015).

Auch im Zuge eines akuten Koronarsyndrom sind erhöhte Galectin-3 Konzentrationen nachweisbar (Grandin et al., 2012; Madrigal-Matute et al., 2014; Weir et al., 2013). Zusätzlich stellte sich heraus, dass Galectin-3 abhängig von den Phasen des Myokardinfarktes unterschiedliche Rollen spielt. Innerhalb der ersten Stunde der Ischämie wird Galectin-3 aus Kardiomyozyten und Endothelzellen exprimiert und trägt in dieser Phase aktiv zu den reparativen Prozessen im Infarktbereich bei, die für die Aufrechterhaltung der ventrikulären Funktion essentiell sind (Hashmi and Al-Salam, 2015). Im Gegensatz dazu könnte Galectin-3 in der späteren Phase den Übergang von der akuten in die chronische Entzündung unterstützen und eine kardiale Fibrose auslösen, die zu einem ungünstigen ventrikulären Remodelling und schließlich zu einer Herzinsuffizienz führt (Gonzalez et al., 2014).

Aufgrund des biochemischen und physiologischen Charakters der kardialen natriuretischen Peptide, namentlich BNP und NT-proBNP, in verschiedenen Geweben werden ihre Synthese und Konzentration durch diverse Erkrankungen beeinflusst. Gerade bei Herzerkrankungen spielen die kardialen natriuretischen Peptide, BNP und NT-proBNP als diagnostischer und prognostischer Marker eine wichtige Rolle. Bereits wurde in zahlreichen großen Studien die diagnostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP zur Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz untersucht (Behnes et al., 2009; Januzzi et al., 2005; Mueller et al., 2004). Die diagnostische Genauigkeit des BNP mit seiner hohen Sensitivität und Spezifität wurde von Maisel et al. in der "Breathing-Not-Propably" (BNP) Studie bei 1.586 Patienten mit einer akuten Dyspnoe nachgewiesen (Maisel et al., 2002). In der "N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department" (PRIDE) Studie mit 599 Patienten mit einer akut einsetzenden Dyspnoe beim Eintreffen in der Notaufnahme konnte man beobachten, dass die erhöhte Konzentration von NT-proBNP die akute Herzinsuffizienz von anderen Ursachen der Dyspnoe diskriminieren kann (Januzzi et al., 2005).

Im Kontext einer akuten Herzinsuffizienz besitzt NT-proBNP zusätzlich zu seinem diagnostischen Nutzen auch eine prognostische Bedeutung in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und Rehospitalisierungsrate (Kelder et al., 2011; Logeart et al., 2004). Es wurde gezeigt, dass die Ereignisrate nach 6 Monaten bei einer NT-proBNP- Serumkonzentration  $>350$  pg/ml zum Zeitpunkt der Entlassung ca. 80% betrug. Im Gegensatz dazu betrug die Ereignisrate bei einer Konzentration  $<350$  pg/ml lediglich 13% (O'Brien et al., 2003). Kang und Kollegen wiesen darauf hin, dass erhöhte Plasmakonzentrationen von NT-proBNP unabhängig von vorliegenden Herzinsuffizienztypen mit einer erhöhten Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrate signifikant assoziiert sind, auch wenn Patienten mit HFpEF einen relativ niedrigen NT-proBNP Spiegel im Vergleich zu Patienten mit HFrEF aufwiesen (Kang et al., 2015).

Auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom besitzen natriuretische Peptide eine prognostische Bedeutung (Morrow et al., 2003). In großen Studien, namentlich "Heart Outcomes Prevention Evaluation" (HOPE) und "Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptides in patients with Stable Coronary Artery Disease" (PEACE), wurde hinreichend berichtet, dass BNP und NT-proBNP inkrementelle prognostische Informationen für die kardiovaskuläre Mortalität zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren bieten könnten (Blankenberg et al., 2006; Omland et al., 2007). Zudem könnte NT-proBNP im Verlauf den Erfolg der Reperfusion und die langfristige Prognose bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zeigen (Buchner et al., 2010).

Abschließend scheint NT-proBNP ebenfalls mit Vorhofflimmern in Zusammenhang zu stehen. Li et al. zeigten in ihrer jüngsten Studie, dass eine stärkere Veränderung der NT-proBNP-Konzentration über einen Zeitraum von etwa 6 Jahren mit einer höheren Inzidenz von Vorhofflimmern bei Studienteilnehmern in der "Atherosclerosis Risk in Communities" (ARIC) Kohorte assoziiert war, die 15 Jahre lang nachbeobachtet wurde (Li et al., 2018).

### **1.3 Anatomischer Hintergrund von MAPSE und linksatrialer Funktion**

Während der Systole tragen sowohl zirkumferentielle als auch longitudinale Fasern des Myokards zur Myokardkontraktion bei. Greenbaum et al. haben in ihrer anatomischen Studie durch Sektion und histologische Bearbeitung von 25 gesunden postmortalen menschlichen Herzen auf die Bedeutung der longitudinalen Faserkontraktion und ihre Beziehung zur linksventrikulären Funktion hingewiesen

(Greenbaum et al., 1981). Überdies stellte sich heraus, dass die Bewegung des Mitralklappenannulus in Richtung des Apex aus der Kontraktion der longitudinalen Fasern resultiert (Jones et al., 1990).

Während des Herzzyklus ist die linksventrikuläre apikale Bewegung so begrenzt, dass der Abstand zwischen dem Apex des Herzens und dem Brustkorb während der Kontraktion fast konstant bleibt. Infolgedessen kann das Ausmaß der Verschiebung des Mitralklappenannulus während der Myokardkontraktion und -relaxation ohne weitere Interferenz gemessen werden und somit die longitudinale linksventrikuläre Funktion adäquat widerspiegeln (Keren et al., 1988). Bereits 1967 wurde die sogenannte Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE) begründet, die auch als Mitralringbewegung oder atrioventrikuläre Verlagerung bezeichnet wird (Zaky et al., 1967). MAPSE stellt während des Herzzyklus ein direktes Maß für das Verhältnis der longitudinalen linksventrikulären Wandkontraktibilität dar, während die LVEF das indirekte Verhältnis der linksventrikulären Volumina widerspiegelt, die durch die Planimetrie der linksventrikulären Kavitäten beurteilt wird. So könnten linksventrikuläre Kontraktilitätsstörungen durch MAPSE im Vergleich zu LVEF subtiler aufgezeigt werden (Emilsson and Wandt, 2000).

Innerhalb des Herzzyklus spielt der linke Vorhof eine interaktive Rolle zwischen pulmonaler und systemischer Zirkulation. Der linke Vorhof fungiert als Reservoir für den Rückfluss des pulmonalvenösen Blutes während der linksventrikulären Kontraktion und der isovolumetrischen Relaxation. Zudem moduliert der linke Vorhof die linksventrikuläre Füllung durch passive Blutübertragung in den linken Ventrikel. Während der letzten Phase der Diastole kontrahiert der linke Vorhof aktiv und trägt bis zu 30% des linksventrikulären Schlagvolumens bei (Mitchell and Shapiro, 1969; Pagel et al., 2003). Daher wird die Größe und Funktion des linken Vorhofs als ein Kontinuum des linken Ventrikels stark von seiner Compliance beeinflusst. Die linksatriale Funktion könnte damit eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion widerspiegeln (Blume et al., 2011). Ferner konnte festgestellt werden, dass die anhaltende linksventrikuläre diastolische Dysfunktion und die daraus resultierende chronische Nachlasterrhöhung des linken Vorhofs zu strukturellen Veränderungen, ausgiebiger interstitieller Fibrose und Myozyten-Hypertrophie im linken Vorhof führen kann (Boixel et al., 2003).

Darüber hinaus ist der linke Vorhof ein dynamischer Raum, der mit der Sekretion von ANP durch Dehnung des Herzens reagiert. Die Sekretion von ANP führt zu einer

erhöhten Harnausscheidung und einem verminderten Plasmavolumen durch Verminderung der Natriumrückgewinnung, Hemmung des RAAS und Vasodilatation. Auf diese Weise trägt der linke Vorhof zusätzlich zum Flüssigkeitshaushalt und hämodynamischen Gleichgewicht bei (Potter et al., 2009; Serra and Bendersky, 2008).

#### **1.4 Klinische Evaluation von MAPSE und linksatrialer Funktion**

Neben der Beurteilung der LVEF stellt MAPSE einen zentralen Funktionsparameter sowohl in der Echokardiographie als auch im Kardio-MRT zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion dar (Doesch et al., 2015). Eine Reduktion von MAPSE weist auf eine beeinträchtigte longitudinale linksventrikuläre Funktion hin, während die LVEF sowohl die longitudinale als auch die zirkumferentielle linksventrikuläre Kontraktilität widerspiegelt (Matos et al., 2012). Es ist bekannt, dass bei verschiedenen kardialen Erkrankungen die longitudinale Funktion bereits verändert wird, bevor sich die radialen und zirkumferentiellen Indizes ändern (Aurigemma et al., 1995). Beispielweise ist bei hypertrophierten Herzen zunächst die longitudinale Funktion eingeschränkt, während die für die LVEF verantwortliche radiale und zirkumferentielle Funktion noch erhalten oder sogar erhöht ist (Wandt et al., 1999). Basierend darauf könnte MAPSE als ein einfacher und sensitiver Index zur Beurteilung von Myokardabnormalitäten verwendet werden, die hauptsächlich die longitudinalen Veränderungen betreffen, insbesondere in frühen Krankheitsstadien. Auch bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose wurde bei einer normalen LVEF eine signifikante Reduktion von MAPSE gezeigt (Rydberg et al., 2004). Bei Patienten mit symptomatischer schwerer Aortenklappenstenose ist die Wandspannung durch die erhöhte Nachlast signifikant erhöht. Dies könnte zu einer subendokardialen Ischämie und schließlich zur Fibrose führen. Diese Veränderungen sind eng mit der subendokardialen longitudinalen Faserfunktion verbunden, die als eine Verringerung von MAPSE detektiert werden kann (Weidemann et al., 2009). Basierend darauf ließ sich feststellen, dass MAPSE eine moderate Aortenklappenstenose mit niedrigem Druckgradient von einer schweren Aortenklappenstenose mit niedrigem Druckgradient besser unterscheidet (Herrmann et al., 2011).

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz infolge einer dilatativen Kardiomyopathie oder eines Myokardinfarkts zeigten ebenfalls eine signifikante Reduktion von MAPSE. Zusätzlich wurde MAPSE kürzlich als eine nützliche und leicht zu erfassende

Messung für die Diagnose von Patienten mit HFpEF beschrieben (Wenzelburger et al., 2011).

Darüber hinaus ist MAPSE als ein wichtiger prognostischer Marker bei Patienten mit Vorhofflimmern und Post-Myokardinfarkt anzusehen. Es zeigte sich in einer Studie von Rydberg et al., dass die kardiale Mortalität während des Follow-Up von 45 Monaten bei Patienten mit persistierendem und permanentem Vorhofflimmern mit einer reduzierten MAPSE 44% betrug (Rydberg et al., 2003). Diese Mortalitätsrate war signifikant höher als die bei Patienten mit einer normalen MAPSE. In einer anderen Studie bestehend aus 271 Post-Myokardinfarkt Patienten konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte MAPSE mit einer erhöhten kardialen Mortalität oder Rehospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz assoziiert ist (Brand et al., 2002). Interessanterweise zeigte sich auch, dass MAPSE mit zunehmendem Alter abnimmt, während die LVEF unverändert oder sogar leicht ansteigt (Wandt et al., 1998; Wandt et al., 1997).

Aufgrund der interaktiven Rolle zwischen der pulmonalen und systemischen Zirkulation kann die linksatriale Funktion als Indikator für eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion dienen. Bei Patienten mit HFrEF zeigte sich eine deutliche Verminderung der linksatrialen Funktion durch ein größeres exzentrisches Remodelling des linken Vorhofs (Melenovsky et al., 2015). Zudem zeichnete sich auch die HFpEF durch eine erhöhte Steifigkeit des linken Vorhofs aus. Santos et al. zeigten, dass eine eingeschränkte linksatriale Funktion bei Patienten mit HFpEF möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für eine erneute Hospitalisierung assoziiert ist (Santos et al., 2016). In einer Meta-Analyse von 18 Herzinsuffizienz-Studien mit 1.157 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde berichtet, dass die linksatriale Funktion unabhängig von der LVEF, New York Heart Association (NYHA) Klassifikation und dem Alter ein starker Prädiktor für die kardiale Mortalität oder Rehospitalisierung sein könnte (Rossi et al., 2009).

Darüber hinaus kann als Folge der Fibrose oder Vergrößerung des linken Vorhofs ein ungünstiges strukturelles Remodelling auftreten, sodass dieses Remodelling zur Entwicklung von Vorhofflimmern beiträgt (Goldberger et al., 2015). Es zeigte sich, dass die linksatriale Funktion bei Patienten mit Vorhofflimmern signifikant reduziert ist (Saha et al., 2011). Im Weiteren wurde auch eine signifikante Korrelation zwischen der linksatrialen Funktion und dem Thromboembolierisiko anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores nachgewiesen. Osranek et al. haben darauf hingewiesen, dass die

linksatriale Funktion bei Patienten mit Vorhofflimmern signifikant mit einem Apoplex, Myokardinfarkt und einer Herzinsuffizienz assoziiert ist (Osranek et al., 2005). Die Beurteilung der linksatrialen Funktion könnte ebenfalls nützlich sein, um den Erfolg der Sinuskonversion bei Patienten mit Vorhofflimmern nach elektrischer Kardioversion oder interventioneller Ablation vorherzusagen (Di Salvo et al., 2005; Hammerstingl et al., 2012). Schneider et al. zeigten eine signifikante Assoziation der reduzierten linksatrialen Funktion mit einem Rezidiv des Vorhofflimmerns nach Ablation. Außerdem konnte die linksatriale Funktion Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern von persistierendem Vorhofflimmern adäquat diskriminieren (Schneider et al., 2008).

Eine Reihe von Studien deutete darauf hin, dass die linksatriale Funktion auch das Überleben nach akutem Myokardinfarkt vorhersagen könnte (Moller et al., 2003). Es stellte sich heraus, dass die linksatriale Funktion ein signifikanter unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität bei 384 Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) war (Kuhl et al., 2011).

### **1.5 Zielsetzungen dieser Arbeit**

Das kardiale natriuretische Peptid NT-proBNP wird bereits als ein etablierter kardialer Biomarker für die Evaluation des Funktionszustandes des Herzens angesehen. Darüber hinaus erlaubt dieser kardiale Biomarker auch prognostische Aussagen bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion. Der neue kardiale Fibrosebiomarker Galectin-3, der zum ungünstigen strukturellen Remodelling des Herzens beiträgt, könnte die diagnostische und prognostische Treffsicherheit der Herzinsuffizienz zusätzlich erhöhen. Es wird angenommen, dass die beiden kardialen Biomarker aus dem peripheren Blut durch ihre signifikante Assoziation mit der LVEF sowohl in der Echokardiographie als auch im Kardio-MRT den Funktionszustand des Herzens adäquat widerspiegeln können (Karakilic et al., 2010; Shah et al., 2010; Singaas et al., 2016). Allerdings wurde bisher noch nicht untersucht, ob die beiden Biomarker, die unterschiedliche Pathophysiologien abbilden, mit anderen kardialen Parametern des Kardio-MRT, insbesondere der MAPSE und der linksatrialen Funktion im Zusammenhang stehen. MAPSE gilt als Marker für die longitudinale linksventrikuläre Funktion und die linksatriale Funktion gilt als interaktiver Indikator für eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion.

Das vorrangige Ziel dieser klinischen Studie liegt darin, zu untersuchen, ob Galectin-3 und NT-proBNP die Herzfunktion anhand von MAPSE und linksatrialer Funktion im Kardio-MRT als Indikatoren einer frühen Herzinsuffizienz adäquat widerspiegeln können.

Die folgenden Hypothesen werden in der vorliegenden Arbeit untersucht:

- Korrelieren Galectin-3 und NT-proBNP mit der MRT-basierten MAPSE?
- Korrelieren Galectin-3 und NT-proBNP mit der MRT-basierten linksatrialen Funktion?
- Kann Galectin-3 die Beeinträchtigung der kardialen Funktion anhand von MAPSE und linksatrialer Funktion im Kardio-MRT diskriminieren?
- Erlaubt Galectin-3 eine genauere diagnostische Aussage über das Vorliegen eines Frühstadiums der Herzinsuffizienz als NT-proBNP?

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Patientenrekrutierung**

Die vorliegende Arbeit ist Teil der sog. "Cardiovascular Imaging and Biomarker Analyses (Kardiovaskuläre Bildgebung und Biomarkeranalysen)" (CIBER) Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 03074253). Sie ist eine klinische prospektive, kontrollierte und monozentrische Studie, die in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) durchgeführt wurde. Die Studie wurde entsprechend der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der örtlichen Ethikkommission genehmigt. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Studienteilnehmern oder deren gesetzlichen Vertretern eingeholt.

Patienten, die im Rahmen der klinischen Routine ein Kardio-MRT erhielten, wurden von Februar 2015 bis Juni 2015 konsekutiv eingeschlossen. Um eine adäquate Kardio-MRT-Untersuchung durchführen zu können, mussten alle Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem stabilen klinischen Zustand ohne akute klinische Symptome wie akute Dyspnoe, Schmerzen oder ausgedehnte periphere Ödeme sein. Die Indikationen für das Kardio-MRT waren nicht auf eine bestimmte Herzerkrankung beschränkt. Die Ausschlusskriterien bestanden in Klaustrophobie und Metallimplantaten (von Knobelsdorff-Brenkenhoff and Schulz-Menger, 2016). Speziell für die vorliegende Studie wurden Patienten mit einer reduzierten rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) unter 50% ausgeschlossen, um die durch eine Beeinträchtigung der RVEF hervorgerufenen potentiellen Störfaktoren bei der Evaluation der linksventrikulären Funktion zu vermeiden. Alle eingeschlossenen Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 und 12 Monaten durch standardisierte Telefonvisiten nachbeobachtet (Follow-Up) (siehe Dokumentationsbogen im Anhang). Alle verfügbaren klinischen Daten der eingeschlossenen Patienten wurden anhand von Arztbriefen, Laborbefunden, klinischen Untersuchungsbefunden und im Anamnesegespräch erhobenen Vorerkrankungen und Therapien in einer standardisierten Microsoft® Excel-Datenbank dokumentiert.

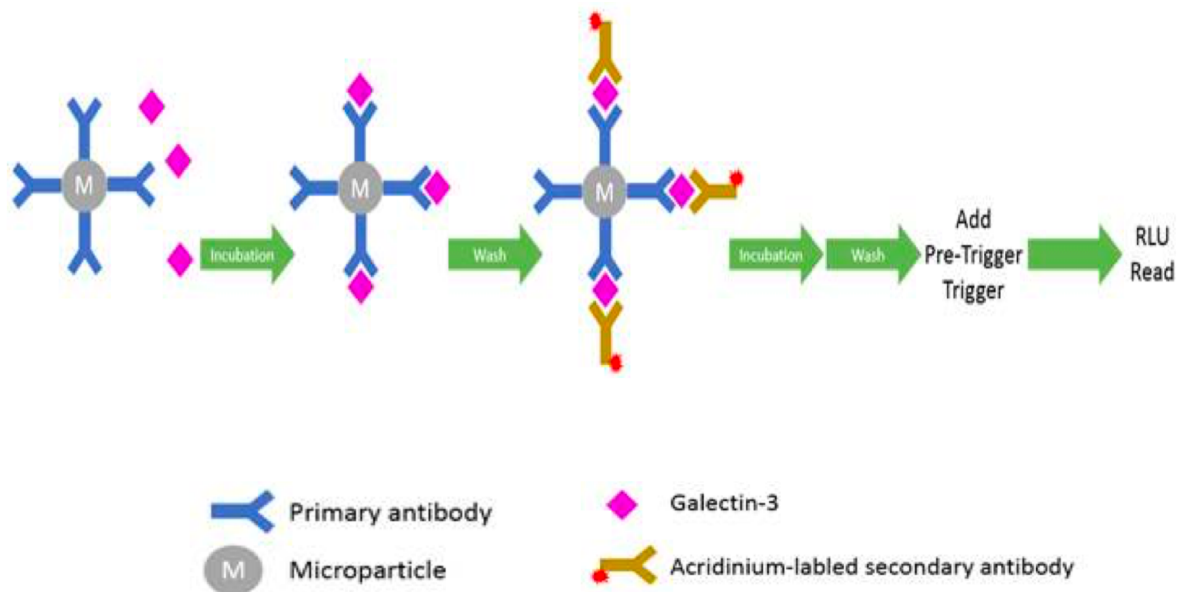
### **2.2 Probengewinnung und -verarbeitung**

Die Kandidat-Biomarker NT-proBNP und Galectin-3 wurden im Serum des Patientenblutes gemessen. Innerhalb von 24 Stunden zum Zeitpunkt des Kardio-



MRT wurden Blutproben von jedem Patienten peripher-venös in Serum-Monovetten® (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) entnommen. Danach wurden alle Blutproben bei  $2500 \times g$  für 10 Minuten bei  $20^{\circ}\text{C}$  zentrifugiert. Anschließend wurden die aliquotierten Proben mit flüssigem Stickstoff abgekühlt und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  für die späteren Biomarker-Messungen gelagert. Die Probenverarbeitung erfolgte innerhalb von zwei Stunden nach der Blutentnahme. Nach dem Auftauen wurden die Proben vorsichtig durch Invertieren und Zentrifugieren bei  $2500 \times g$  für 10 Minuten bei  $20^{\circ}\text{C}$  für die Analysen von Galectin-3 und NT-proBNP gemischt.

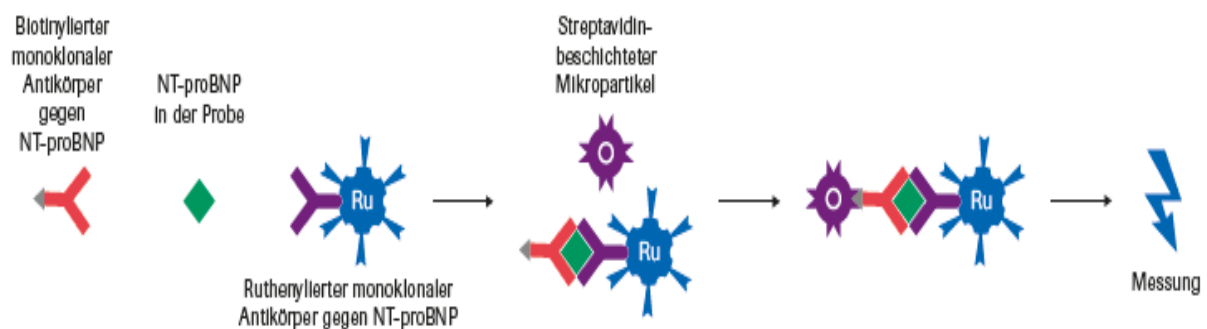
Galectin-3 wurde mit dem Galectin-3-Assay auf dem Architect i1000-Analysegerät (Abbott, Wiesbaden, Deutschland) gemessen (Abbildung 5). Der ARCHITECT Galectin-3 Assay ist ein Zwei-Schritt-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von Galectin-3 in Humanserum oder EDTA-Plasma und beruht auf der Technik des Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassays (CMIA) mit flexiblen Assayprotokollen, die als Chemiflex bezeichnet werden. Im ersten Schritt werden die Proben mit M3/38 anti-Galectin-3 beschichteten paramagnetischen Mikropartikeln gemischt. Das in der Probe vorliegende Galectin-3 bindet an die anti-Galectin-3 beschichteten Mikropartikel. Nach dem Waschen wird im zweiten Schritt akridiniummarkiertes 87B5 anti-Galectin-3 hinzugegeben und so ein Reaktionsgemisch hergestellt. Nach einem weiteren Waschzyklus werden dem Reaktionsgemisch eine Pre-Trigger- und Triggerlösung zugegeben. Die resultierende Chemilumineszenzreaktion wird in relativen Lichteinheiten (RLU) gemessen. Die Menge an Galectin-3 in der Probe verhält sich zu den vom optischen System des ARCHITECT Systems gemessenen RLU direkt proportional. Das messbare Konzentrationsbereich liegt zwischen  $4,0 \text{ ng/ml}$  (Quantifizierungsgrenze) und  $114,0 \text{ ng/ml}$ . Die Leerwertgrenze liegt bei  $0,80 \text{ ng/ml}$  und die Nachweisgrenze bei  $1,0 \text{ ng/ml}$ . Die Unpräzision des ARCHITECT Galectin-3 Assays beträgt  $\leq 10\%$  Gesamt-Variationskoeffizient bei Proben mit Galectin-3-Konzentrationen im Bereich von  $4,0$  bis  $114,0 \text{ ng/ml}$ . Die prozentuale Kreuzreaktivität der potentiell interferierenden strukturverwandten Substanzen wie Galectin-1, -2, -4, -7, -8, -9, -12 und die Kollagen Typ I und III lag unter  $0,5\%$ .



**Abb. 5:** Proben werden mit M3/38 anti-Galectin-3 beschichteten paramagnetischen Mikropartikeln gemischt. Das in der Probe vorliegende Galectin-3 bindet an die anti-Galectin-3 beschichteten Mikropartikel. Nach dem Waschen wird akridiniummarkiertes anti-Galectin-3 hinzugegeben und so ein Reaktionsgemisch hergestellt. Nach einem weiteren Waschzyklus werden dem Reaktionsgemisch eine Pre-Trigger- und Triggerlösung zugegeben. Die resultierende Chemilumineszenzreaktion wird in relativen Lichteinheiten (RLU) gemessen (nach Herstellerinformation, Abbott, Wiesbaden, Deutschland).

NT-proBNP wurde mit dem Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA) proBNP II STAT am cobas e 602-Analysegerät (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) gemessen (Abbildung 6). Der ECLIA proBNP II STAT Test ist ein Immunoassay zur quantitativen Messung von NT-proBNP im Humanserum, der auf dem "Sandwich"-Prinzip basiert. Während der Inkubation wird ein Sandwich-Komplex, der an die Festphase gebunden wird, gebildet. Er besteht aus den Proben, einem biotinylierten monoklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörper, einem mit Ruthenium-Komplex (Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex) markierten monoklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörper und Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Signalstärke verhält sich proportional zur Analyt-Konzentration in der Probe. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine Masterkurve gerätespezifisch generiert. Der

Messbereich lag zwischen 5 pg/ml und 35000 pg/ml. Werte unterhalb der Nachweisgrenze werden als <5 pg/ml angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs werden als >35000 pg/ml angegeben oder entsprechend bis 70000 pg/ml verdünnt. Die funktionelle Testsensitivität liegt bei  $\leq 50$  pg/ml. Dieser Wert beschreibt die niedrigste NT-proBNP-Konzentration, die bei einem Gesamt-Präzisionskoeffizienten von 20% gemessen werden kann. Zahlreiche strukturverwandte Peptide (z.B. ANP, NT-proANP, CNP, DNP) zeigten keinerlei Kreuzreaktivität. Der proBNP II STAT ist spezifisch für die Messung von NT-proBNP.



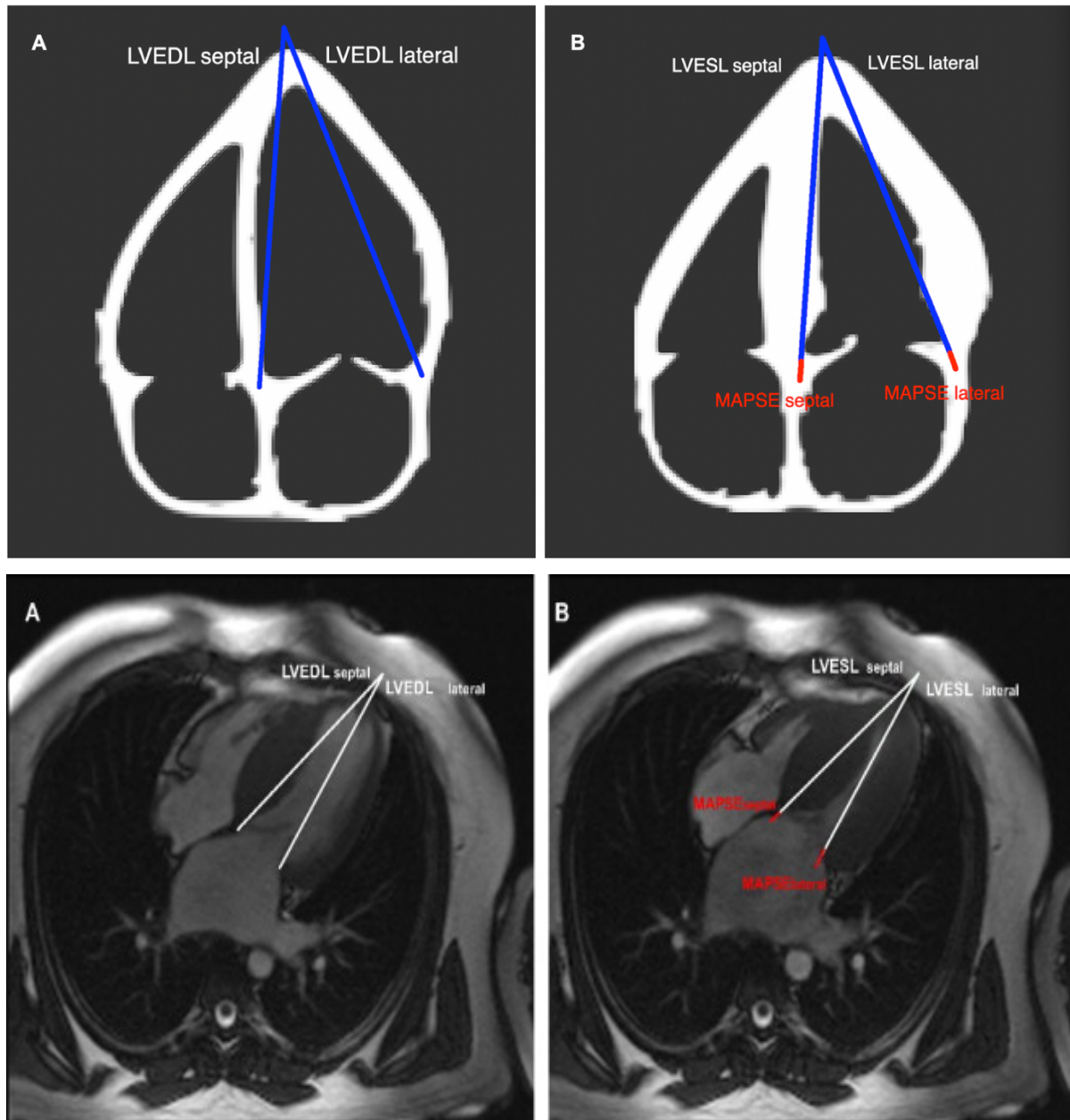
**Abb. 6:** Patientenprobe wird mit einem biotinylierten und einem ruthenylierten monoklonalen Antikörper inkubiert, beide gegen verschiedene NT-proBNP-Epitope. In Gegenwart von NT-proBNP bildet sich ein Sandwichkomplex, wobei das NT-proBNP einen biotinylierten und einen ruthenylierten Antikörper trägt. Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten, paramagnetischen Mikropartikeln werden die Immunkomplexe über die Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, in der die Mikropartikel auf der Elektrodenoberfläche magnetisch fixiert werden. Ungebundene Substanzen werden entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzreaktion erzeugt und das dabei emittierte Licht über einen Photomultiplier gemessen (nach Herstellerinformation, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland).

Kreatinin wurde mit dem Creatinine Jaffé Gen.2-Assay an cobas c 702-Analysegerät gemessen (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Dieser kinetische Farbttest basiert auf der Jaffé-Methode. Kreatinin bildet in alkalischer Lösung mit Pikrat einen gelb-orange gefärbten Komplex. Die Bildungsgeschwindigkeit des Farbstoffes ist proportional zur Kreatinin-Konzentration in der Probe. In diesem Test wird das sog. "Rate-Blanking" zur Minimierung von Störungen durch Bilirubin angewendet. Zur Kompensation von unspezifischen Reaktionen, die durch Pseudo-Kreatinin-Chromogene, u.a. Proteine und Ketone im Serum und Plasma hervorgerufen werden, werden die Ergebnisse für Serum oder Plasma um -0,3 mg/dl korrigiert. Die Nachweisgrenze des Tests liegt bei 0,17 mg/dl.

### 2.3 Kardio-MRT-Analyse

Alle Studien wurden an einem Ganzkörper-MRT mit 1,5 Tesla (Magnetom Avanto und Sonata, Siemens Medical Systems, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) mit entweder vier Elementen (Sonata) oder sechs Elementen (Avanto) Phased-Array-Coil durchgeführt. Cine-Bilder wurden mit einer retrospektiv elektrokardiographisch gesteuerten, balancierten und segmentierten steady-state-freien Präzessionssequenz (trueFISP) in drei Ansichten mit langen Achsen (2-, 3- und 4-Kammer-Ansichten) und in mehreren Kurzachsenansichten des gesamten linken Ventrikels von der Basis bis zum Apex aufgenommen. Die Kardio-MRT-Bildanalyse wurde unter Verwendung des im Handel erhältlichen Computersoftwareprogramms cvi42<sup>®</sup> (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada) durchgeführt.

Die Messung der MAPSE wurde auf Cine-Bildern im 4-Kammer-Blick durchgeführt. Im Gegensatz zur echokardiographischen Messung von MAPSE wurden zwei separate Referenzlinien in der Enddiastole und Endsystole von der basal-septalen und -lateralen Seite der atrioventrikulären Ebene zu einem Referenzpunkt außerhalb des linksventrikulären Apex gezogen. Der Referenzpunkt außerhalb des linksventrikulären Apex wurde in Verlängerung der linken Herzspitze gewählt und musste in der Enddiastole und Endsystole unverändert bleiben. Um sicherzustellen, dass der Referenzpunkt außerhalb des linksventrikulären Apex während der Endsystole unverändert blieb, wurde der Cursor an der Stelle des gewählten Referenzpunktes belassen, während die Bilder von der Enddiastole zur Endsystole gescrollt wurden. Die Distanz, die der septale und laterale Annulus von der Enddiastole zur Endsystole zurücklegten, wurde als septale und laterale MAPSE berechnet, indem die septale und laterale linksventrikuläre endsystolische Länge (LVESL) von der septalen und lateralen linksventrikulären enddiastolischen Länge (LVEDL) subtrahiert wurde (Abbildung 7). Die durchschnittliche MAPSE wurde als Durchschnitt der Septal- und Lateral-MAPSE berechnet (Doesch et al., 2015). Um eine mögliche Verzerrung der rechtsventrikulären Funktion bei der Evaluation der linksventrikulären Funktion nach MAPSE auszuschließen, wurden Patienten mit einer reduzierten rechtsventrikulären Funktion unter 50% ausgeschlossen. Je nach Ausmaß der MAPSE wurden drei Untergruppen wie folgt definiert: MAPSE I:  $\geq 11$  mm, MAPSE II:  $\geq 8$  -  $< 11$  mm, MAPSE III:  $< 8$  mm.



**Abb. 7:** Berechnung der MAPSE durch die Subtraktion der LVESL in der Endsystole (B) von der LVEDL in der Enddiastole (A) im 4-Kammer-Blick des Kardio-MRT (nach Doesch 2015).

Die Messung der linksatrialen Funktion erfolgte auf Cine-Bildern im 4-Kammer- und 2-Kammer-Blick mit der langen Achse. Enddiastolische und endsystolische Volumina des linken Vorhofs (LAEDV und LAESV) wurden mit der Biplane-Ellipsoid-Formel unter Verwendung der folgenden Flächen-Längen-Methode gemessen:

$$\text{LA-Volumen} = 0,85 \times \text{4-Kammerfläche} \times \text{2-Kammerfläche} / \text{Durchschnitt von 2- und 4-Kammer-Länge}$$

LAEDV wurde als Volumen des linken Vorhofs am Ende der linksventrikulären Systole vor Mitralklappenöffnung definiert. LAESV wurde als Volumen des linken

Vorhofs am Ende der linksventrikulären Diastole direkt nach dem Mitralklappenschluss definiert. Schlagvolumen (LASV) und linksatriale Funktion (LAF) wurden unter Verwendung der folgenden Formeln berechnet:

$$\text{LASV} = \text{LAEDV} - \text{LAESV}; \text{LAF} = \text{LASV} / \text{LAEDV} \times 100\%$$

Drei Untergruppen der linksatrialen Funktion wurde definiert: LAF I:  $\geq 55\%$ ; LAF II:  $\geq 45 - < 55\%$ ; LAF III:  $< 45\%$ .

## 2.4 Statistische Analyse

Bei Normalverteilung der Daten wurde der Student's t-Test angewendet. Bei Nicht-Normalverteilung wurde der Kruskal-Wallis-Test als nichtparametrischer Test verwendet. Abweichungen von einer Gauß'schen Verteilung wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test getestet. Spearman's Rangkorrelation für nichtparametrische Daten wurde verwendet, um die Assoziation von Galectin-3 mit medizinischen Parametern und Herzindizes aus dem Kardio-MRT zu testen. Die Daten werden abhängig von der Werteverteilung als Mittelwert mit Konfidenzintervall (KI) oder Median mit Interquartilsbereichen (IQR) (25. bis 75. Perzentile) dargestellt. Zur Bestimmung, ob die Biomarker in der Lage sind eine reduzierte MAPSE und linksatriale Funktion zu unterscheiden, wurden Receiver Operating Characteristic Curve Analysen (ROC) mit Flächen unter den Kurven (AUC) durchgeführt (C-Statistik). Kombinierte AUCs von Biomarkern wurden unter Verwendung der geplotteten Wahrscheinlichkeiten jedes Biomarkers berechnet. ROC-Kurven wurden nach dem Verfahren von Hanley et al. verglichen (Hanley and McNeil, 1983). Zur Bewertung von potenziellen Störfaktoren wurden multivariable lineare oder logistische Regressionsanalysen mit Rückwärtseliminierung durchgeführt, wobei mehrere klinische Parameter oder Biomarker in Abhängigkeit von den Ergebnisvariablen (binär oder numerisch) angepasst wurden. Statistische Analysen wurden bei allen Patienten und in den Untergruppen von MAPSE und linksatrialer Funktion durchgeführt: MAPSE I:  $\geq 11$  mm, MAPSE II:  $\geq 8 - < 11$  mm, MAPSE III:  $< 8$  mm; LAF I:  $\geq 55\%$ ; LAF II:  $\geq 45 - < 55\%$ ; LAF III:  $< 45\%$ . Zudem wurden genaue Cutoffs der Biomarker entsprechend der Mediane jedes Biomarkers in den jeweiligen Subgruppen von MAPSE und linksatrialer Funktion festgelegt. Resultate mit einem P-Wert  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet. Die Berechnungen wurden mit GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, Vereinigten Staaten

von Amerika) und SPSS Software (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) durchgeführt.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 84 Patienten konsekutiv von Februar 2015 bis Juni 2015 in die vorliegende Studie eingeschlossen. Die Basischarakteristiken der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargelegt. Die mittlere LVEF war größer als 55%. Speziell für die vorliegende Studie wurden Patienten mit einer reduzierten RVEF unter 50% ausgeschlossen, um die durch eine Beeinträchtigung der RVEF hervorgerufenen potentiellen Störfaktoren bei der Evaluation der linksventrikulären Funktion zu vermeiden.

Das mittlere Lebensalter lag bei 55 Jahren (Spannweite von 18 bis 85 Jahren). Es wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen (n=58, 69%). 78% der Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz litten unter geringer Symptomlast (NYHA-Klassen I oder II; n=25). Die häufigste Form der Herzklappenerkrankung war die Mitralklappeninsuffizienz (18%), gefolgt von Trikuspidal- (12%) und Aortenklappeninsuffizienz (7%). Eine Mitralklappeninsuffizienz war meistens nur geringgradig ausgeprägt. Jeweils nur ein Patient litt an einer schweren Mitralklappeninsuffizienz und schweren Aortenklappenstenose. 31% der Patienten litten an einer koronaren Herzerkrankung und bei 23% dieser Patienten wurde bereits eine aortokoronar-venöse-Bypass-Operation in der Vergangenheit durchgeführt. 15% der Patienten litten an Vorhofflimmern, das meistens paroxysmal auftrat (61%).

Darüber hinaus waren nichtkardiale Vorerkrankungen, wie eine COPD (8%) oder eine chronische Niereninsuffizienz (8%) selten vorhanden. Die GFR betrug 89 ml/min (IQR 75-101 ml/min) entsprechend einer normalen Nierenfunktion.

Entsprechend der Größe von MAPSE wurden drei Untergruppen wie folgt definiert: MAPSE I:  $\geq 11$  mm (n=35, 42%), MAPSE II:  $\geq 8$  -  $< 11$  mm (n=31, 37%), MAPSE III:  $< 8$  mm (n=18, 21%).

Je nach Ausmaß der linksatrialen Funktion wurden die Patienten in die folgenden Untergruppen unterteilt: LAF I:  $\geq 55\%$  (n=31, 37%); LAF II:  $\geq 45$  -  $< 55\%$  (n=22, 26%); LAF III:  $< 45\%$  (n=31, 37%).



**Tabelle 1. Basischarakteristiken des Studienkollektivs (n=84)**

| <b>Charakteristikum</b>  | <b>Wert</b>             |
|--|-------------------------|
| <b>Alter</b> , Jahre, Mittelwert, (Spannweite; 95% KI <sup>a</sup> ) | 55,2 (18-85; 51,6-58,8) |
| <b>Geschlecht</b> , n (%)  |                         |
| Männlich   | 58 (69)                 |
| Weiblich   | 26 (31)                 |
| <b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b> , n (%)                        |                         |
| Arterielle Hypertonie  | 37 (44)                 |
| Hypercholesterinämie   | 21 (25)                 |
| Kardiale familiäre Vorbelastung                                      | 15 (18)                 |
| Raucherstatus  | 32 (38)                 |
| Diabetes mellitus  | 11 (13)                 |
| Adipositas   | 12 (14)                 |
| <b>Laborparameter</b> , Median (IQR <sup>b</sup> )                   |                         |
| Serum-Kreatinin (mg/dl)  | 0,89 (0,78 - 1,04)      |
| GFR (ml/Min)   | 89,00 (75,00 - 101,00)  |
| <b>Vorerkrankungen</b> , n (%)                                       |                         |
| Chronische Herzinsuffizienz  | 32 (38)                 |
| NYHA I   | 10 (12)                 |
| NYHA II  | 15 (18)                 |
| NYHA III   | 7 (8)                   |
| NYHA IV  | 0 (0)                   |
| Vorhofflimmern   | 13 (15)                 |
| Paroxysmal   | 8 (10)                  |
| Persistent   | 3 (4)                   |
| Permanent  | 2 (2)                   |
| Koronare Herzerkrankung  | 26 (31)                 |
| 1 Gefäßerkrankung  | 10 (12)                 |
| 2 Gefäßerkrankung  | 3 (4)                   |
| 3 Gefäßerkrankung  | 13 (15)                 |
| Myokardinfarkt   | 17 (20)                 |
| Herzklappenerkrankung  | 31 (37)                 |
| Chronische Niereninsuffizienz  | 7 (8)                   |
| COPD   | 7 (8)                   |
| Asthma   | 6 (7)                   |
| Pneumonie  | 2 (2)                   |
| Pulmonale Hypertonie   | 1 (1)                   |
| Karzinom   | 7 (8)                   |

<sup>a</sup> Konfidenzintervall, <sup>b</sup> Interquartilsbereich

## **3.2 Assoziation von Galectin-3 mit MAPSE**

### **3.2.1 Funktionelle MRT-Parameter**

Zunächst wurden alle funktionellen Parameter des Kardio-MRT in den MAPSE Untergruppen untersucht (Tabelle 2). Es zeigte sich, dass sowohl die LVEF als auch das auf die Körperoberfläche bezogene linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV/KOF) signifikant im Zuge einer kleiner werdenden MAPSE abnahmen ( $p=0,007$ ;  $p=0,0001$ ). Somit konnte nachgewiesen werden, dass MAPSE die linksventrikuläre Funktion adäquat widerspiegeln kann.

Ergänzend zeigte sich, dass sowohl das auf die Körperoberfläche bezogene rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV/KOF) als auch das endsystolische Volumen (RVESV/KOF) mit MAPSE signifikant assoziiert sind ( $p=0,0001$ ;  $p=0,0001$ ). Das auf die Körperoberfläche bezogene rechtsventrikuläre Schlagvolumen (RVSV/KOF), das sich durch die Subtraktion des RVESV von RVEDV bestimmen lässt, korrelierte ebenfalls signifikant mit MAPSE ( $p=0,0001$ ), obwohl sich keine signifikante Assoziation zwischen MAPSE und der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) nachweisen ließ. Hervorzuheben war zudem, dass die tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) auch mit MAPSE signifikant assoziiert war ( $p=0,0001$ ), obwohl die globale RVEF bei allen Patienten über 50% lag. Weiter wurden keine signifikanten Unterschiede für einen Remodelling-Index, eine linksventrikulär septale (LVSW) und posteriore Wanddicke (LVPW) nach der MAPSE Unterteilung nachgewiesen ( $p>0,05$ ).

### **3.2.2 Galectin-3 und NT-proBNP**

Die Abbildung 8-A und 8-B stellen die Werteverteilungen von Galectin-3 und NT-proBNP in Abhängigkeit der MAPSE-Subgruppen graphisch dar. Mit einer abnehmenden MAPSE stiegen sowohl der Galectin-3- als auch der NT-proBNP-Plasmaspiegel signifikant an ( $p=0,006$ ;  $p=0,0001$ ). Die Konzentrationen des Galectin-3-Spiegels waren wie folgt: MAPSE I (Median 13,50 ng/ml, IQR 10,60-15,30 ng/ml), MAPSE II (Median 15,00 ng/ml, IQR 11,20-17,20 ng/ml), MAPSE III (Median 17,50 ng/ml, IQR 13,93-23,55 ng/ml). Die Konzentrationen des NT-proBNP-Spiegels stiegen wie folgt an: MAPSE I (Median 55,68 pg/ml, IQR 31,29-134,90 pg/ml), MAPSE II (Median 151,80 pg/ml, IQR 38,34-406,80 pg/ml), MAPSE III (Median 808,05 pg/ml, IQR 229,43-2285,75 pg/ml).

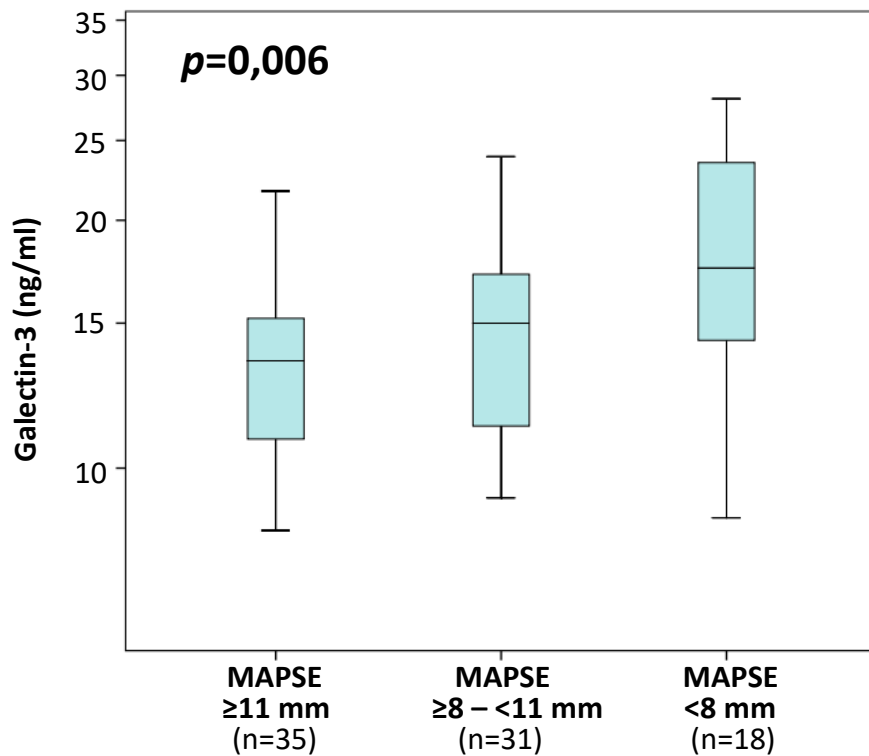
**Tabelle 2. Verteilung der funktionellen Parameter des Kardio-MRT in MAPSE Subgruppen (Daten als Median mit IQR dargestellt)**

|                        | Alle Patienten<br>(n=84)     | MAPSE I<br>≥ 11 mm<br>(n = 35) | MAPSE II<br>≥ 8 - < 11 mm<br>(n = 31) | MAPSE III<br>< 8 mm<br>(n = 18) | p-Wert        |
|------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------|
| LVEF                   | 59,00<br>(51,00 - 64,00)     | 61,00<br>(56,00 - 66,00)       | 57,00<br>(45,00 - 61,00)              | 57,00<br>(36,00 - 60,50)        | <b>0,007</b>  |
| LVEDV/KOF <sup>a</sup> | 85,16<br>(74,02 -<br>100,82) | 91,66<br>(80,08 -<br>103,18)   | 82,93<br>(66,46 - 92,14)              | 82,42<br>(68,03 - 105,27)       | 0,05          |
| LVESV/KOF <sup>a</sup> | 36,03<br>(26,37 - 47,44)     | 36,05<br>(27,71 - 42,14)       | 36,00<br>(25,30 - 50,02)              | 34,78<br>(24,81 - 65,07)        | 0,76          |
| LVSV/KOF <sup>a</sup>  | 48,48<br>(39,98 - 55,22)     | 55,00<br>(48,80 - 61,88)       | 44,04<br>(38,73 - 50,55)              | 38,68<br>(33,52 - 49,86)        | <b>0,0001</b> |
| RVEF                   | 62,35<br>(56,14 - 66,43)     | 61,89<br>(55,42 - 64,67)       | 61,46<br>(56,07 - 66,92)              | 64,12<br>(57,09 - 66,89)        | 0,51          |
| RVEDV/KOF <sup>a</sup> | 74,35<br>(64,62 - 87,53)     | 86,39<br>(79,25 - 94,19)       | 66,15<br>(59,85 - 76,50)              | 66,04<br>(44,11 - 75,31)        | <b>0,0001</b> |
| RVESV/KOF <sup>a</sup> | 28,62<br>(22,18 - 37,04)     | 33,77<br>(28,66 - 39,18)       | 25,81<br>(20,20 - 30,46)              | 23,93<br>(15,22 - 33,04)        | <b>0,0001</b> |
| RVSV/KOF <sup>a</sup>  | 45,67<br>(38,92 - 52,61)     | 52,60<br>(45,60 - 59,21)       | 41,57<br>(35,47 - 46,49)              | 39,72<br>(28,89 - 49,23)        | <b>0,0001</b> |
| TAPSE                  | 1,90<br>(1,48 - 2,23)        | 2,16<br>(1,89 - 2,41)          | 1,68<br>(1,45 - 2,05)                 | 1,41<br>(0,77 - 1,99)           | <b>0,0001</b> |
| Remodelling-<br>Index  | 0,80<br>(0,68 - 0,92)        | 0,78<br>(0,65 - 0,90)          | 0,79<br>(0,70 - 0,89)                 | 0,97<br>(0,76 - 1,18)           | 0,063         |
| LVPW                   | 7,00<br>(6,00 - 8,00)        | 7,00<br>(6,00 - 7,00)          | 6,00<br>(6,00 - 7,00)                 | 8,00<br>(6,00 - 9,00)           | 0,05          |
| LVSW                   | 10,00<br>(8,00 - 12,00)      | 10,00<br>(8,00 - 12,00)        | 9,00<br>(8,00 - 11,00)                | 10,00<br>(8,00 - 14,25)         | 0,59          |

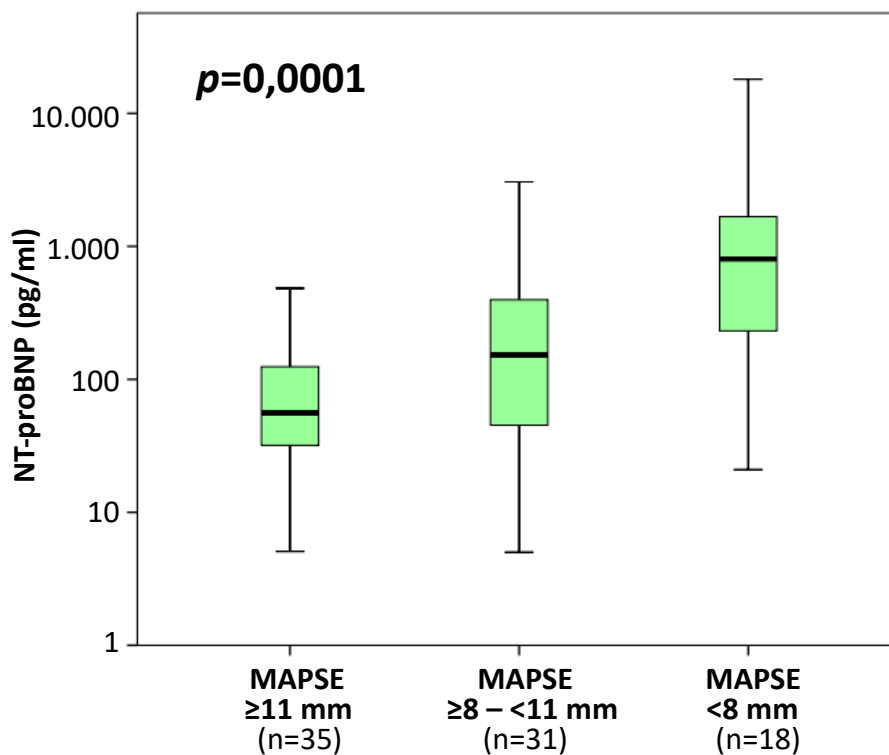
LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV, linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVSV, linksventrikuläres Schlagvolumen; RVEF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEDV, rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVESV, rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; RVSV, rechtsventrikuläres Schlagvolumen; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; LVPW, linksventrikulär posteriore Wanddicke; LVSW, linksventrikulär septale Wanddicke.

<sup>a</sup> Körperoberfläche

Fettdruck zeigt statistisch signifikante p-Werte an ( $p < 0,05$ ).



**Abb. 8-A:** Galectin-3-Werte steigen im Zuge einer abnehmenden MAPSE statistisch signifikant an ( $p=0,006$ ). Daten sind als Mediane und 25. und 75. Perzentile (Box) und 5. und 95. Perzentile ( $\top$   $\perp$ ) angegeben.



**Abb. 8-B:** NT-proBNP-Werte steigen mit einer abnehmenden MAPSE signifikant an ( $p=0,0001$ ). Daten sind als Mediane und 25. und 75. Perzentile (Box) und 5. und 95. Perzentile ( $\top$   $\perp$ ) angegeben.

### 3.2.3 Korrelationen von Galectin-3 mit funktionellen MRT- und klinischen Parametern

Zahlreiche klinische Basischarakteristiken, Funktionsparameter des Kardio-MRT und NT-proBNP wurden hinsichtlich möglicher statistischer Zusammenhänge mit Galectin-3 in der Gesamtkohorte und in den MAPSE Subgruppen univariat überprüft (Tabelle 3). In der Gesamtkohorte konnte zunächst ein signifikanter Zusammenhang zwischen Galectin-3 und dem Alter festgestellt werden ( $r=0,41$ ,  $p=0,0001$ ). Darüber hinaus korrelierte Galectin-3 invers mit LVEF ( $r=-0,23$ ,  $p=0,02$ ) und LVSV/KOF ( $r=-0,27$ ,  $p=0,01$ ). Zudem zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation von Galectin-3 mit den auf die Körperoberfläche bezogenen rechtsventrikulären Volumina, nämlich RVEDV/KOF ( $r=-0,37$ ,  $p=0,0001$ ), RVESV/KOF ( $r=-0,39$ ,  $p=0,0001$ ) und RVSV/KOF ( $r=-0,24$ ,  $p=0,02$ ). Überdies war Galectin-3 auch mit RVEF signifikant assoziiert ( $p=0,01$ ). Interessanterweise konnte auch eine signifikante Korrelation zwischen Galectin-3 und NT-proBNP belegt werden ( $r=0,42$ ,  $p=0,0001$ ).

In der MAPSE Gruppe I zeigte sich weiterhin eine signifikante Assoziation zwischen Galectin-3 und dem Alter ( $r=0,43$ ,  $p=0,01$ ). Zudem stellte sich eine signifikante inverse Korrelation von Galectin-3 mit dem auf die Körperoberfläche bezogenen LVSV ( $r=-0,40$ ,  $p=0,01$ ), RVEDV ( $r=-0,53$ ,  $p=0,001$ ) und RVSV ( $r=-0,37$ ,  $p=0,028$ ) heraus. Interessanterweise korrelierte Galectin-3 in dieser Subgruppe signifikant mit LVPW ( $r=0,33$ ,  $p=0,04$ ), jedoch nicht mit LVSW. Eine weitere signifikante Korrelation zwischen Galectin-3 und dem Alter fand sich auch in der MAPSE Subgruppe II ( $r=0,52$ ,  $p=0,003$ ). Außerdem bewies Galectin-3 in dieser Subgruppe einen signifikanten Zusammenhang mit RVEDV/KOF ( $r=-0,49$ ,  $p=0,005$ ) und RVESV/KOF ( $r=-0,57$ ,  $p=0,001$ ). Eine signifikante Assoziation von Galectin-3 mit RVEF konnte auch belegt werden. ( $p=0,002$ ) In der Untergruppe mit der am schwersten beeinträchtigten MAPSE korrelierte Galectin-3 nur mit LVEDV/KOF ( $r=0,55$ ,  $p=0,01$ ) und NT-proBNP ( $r=0,48$ ,  $p=0,04$ ). Als wichtige Beobachtung ist von keiner konsistenten Korrelation zwischen den oben genannten Parametern und Galectin-3 in den MAPSE Subgruppen zu berichten.

**Tabelle 3. Univariable Korrelationen zwischen Galectin-3, funktionellen MRT- und klinischen Parametern in MAPSE Subgruppen.**

|                        | Alle Patienten<br>(n = 84) |               | MAPSE I<br>≥ 11 mm<br>(n = 35) |              | MAPSE II<br>≥ 8 - < 11 mm<br>(n = 31) |              | MAPSE III<br>< 8 mm<br>(n = 18) |             |
|------------------------|----------------------------|---------------|--------------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------------|-------------|
|                        | r                          | p-Wert        | r                              | p-Wert       | r                                     | p-Wert       | r                               | p-Wert      |
| Alter                  | 0,41                       | <b>0,0001</b> | 0,43                           | <b>0,01</b>  | 0,52                                  | <b>0,003</b> | -0,05                           | 0,86        |
| Serum-Kreatinin        | 0,18                       | 0,09          | 0,07                           | 0,68         | 0,06                                  | 0,75         | 0,31                            | 0,21        |
| LVEF                   | -0,23                      | <b>0,02</b>   | -0,25                          | 0,15         | 0,11                                  | 0,55         | -0,36                           | 0,15        |
| LVEDV/KOF <sup>a</sup> | -0,03                      | 0,72          | -0,24                          | 0,16         | -0,19                                 | 0,28         | 0,55                            | <b>0,01</b> |
| LVESV/KOF <sup>a</sup> | 0,09                       | 0,38          | 0,02                           | 0,90         | -0,19                                 | 0,29         | 0,42                            | 0,07        |
| LVSV/KOF <sup>a</sup>  | -0,27                      | <b>0,01</b>   | -0,40                          | <b>0,01</b>  | -0,21                                 | 0,24         | 0,28                            | 0,25        |
| RVEF                   | 0,25                       | <b>0,01</b>   | -0,04                          | 0,81         | 0,54                                  | <b>0,002</b> | -0,02                           | 0,93        |
| RVEDV/KOF <sup>a</sup> | -0,37                      | <b>0,0001</b> | -0,52                          | <b>0,001</b> | -0,49                                 | <b>0,005</b> | 0,36                            | 0,14        |
| RVESV/KOF <sup>a</sup> | -0,39                      | <b>0,0001</b> | -0,28                          | 0,108        | -0,57                                 | <b>0,001</b> | 0,21                            | 0,41        |
| RVSV/KOF <sup>a</sup>  | -0,24                      | <b>0,02</b>   | -0,37                          | <b>0,028</b> | -0,23                                 | 0,22         | 0,40                            | 0,10        |
| TAPSE                  | -0,16                      | 0,13          | -0,03                          | 0,86         | 0,10                                  | 0,58         | -0,05                           | 0,84        |
| Remodelling-<br>Index  | -0,05                      | 0,63          | 0,001                          | 0,997        | -0,14                                 | 0,47         | -0,33                           | 0,18        |
| LVPW                   | 0,08                       | 0,42          | 0,33                           | <b>0,04</b>  | -0,08                                 | 0,64         | -0,09                           | 0,70        |
| LVSW                   | 0,14                       | 0,19          | 0,15                           | 0,38         | 0,28                                  | 0,12         | -0,12                           | 0,63        |
| NT-proBNP              | 0,42                       | <b>0,0001</b> | 0,19                           | 0,28         | 0,27                                  | 0,14         | 0,48                            | <b>0,04</b> |

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV, linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVSV, linksventrikuläres Schlagvolumen; RVEF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEDV, rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVESV, rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; RVSV, rechtsventrikuläres Schlagvolumen; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; LVPW, linksventrikulär posteriore Wanddicke; LVSW, linksventrikulär septale Wanddicke.

<sup>a</sup> Körperoberfläche

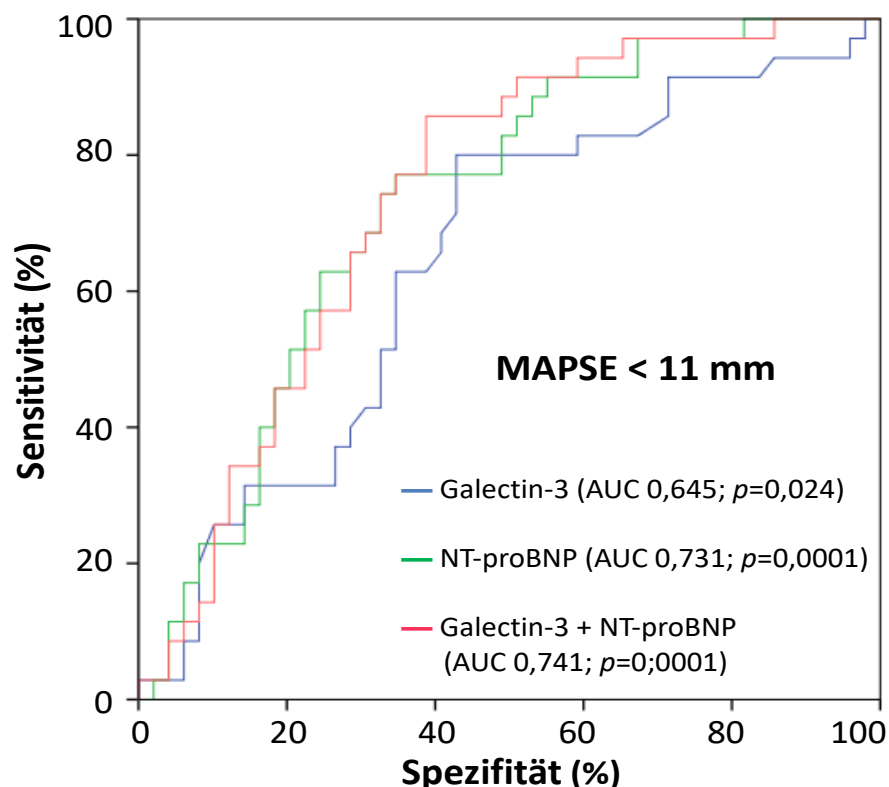
Fettdruck zeigt statistisch signifikante p-Werte an ( $p < 0,05$ ).

r Pearsons Korrelationskoeffizient

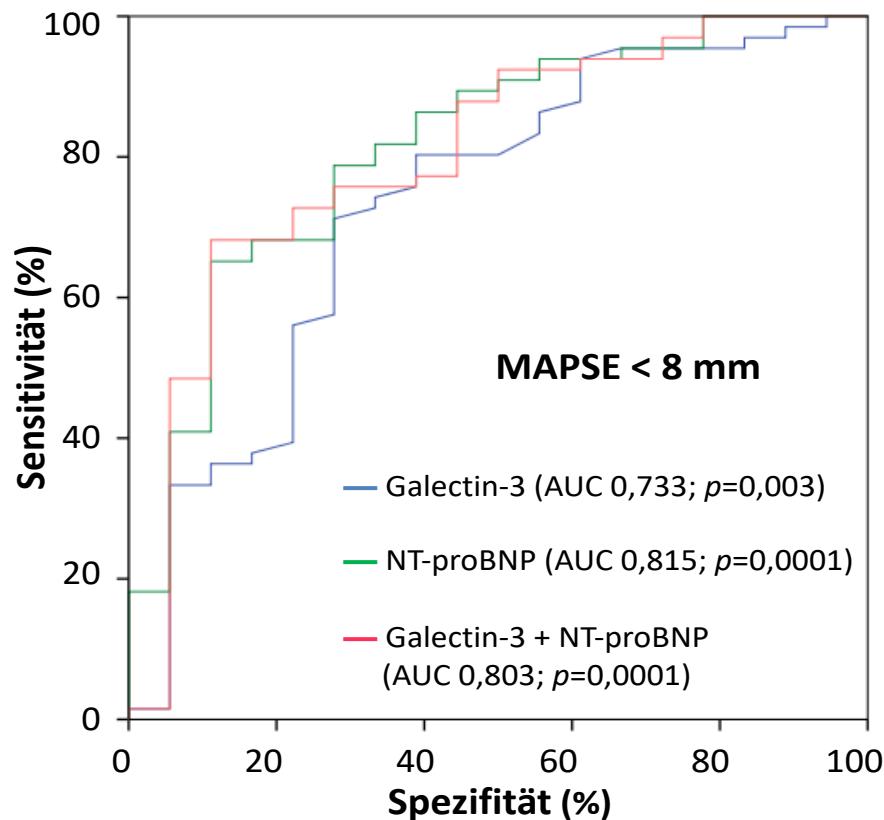
### 3.2.4 Korrelation von Galectin-3 mit MAPSE

Zur Evaluation der Diskriminierungsfähigkeit von Galectin-3 für eine reduzierte MAPSE wurde eine C-Statistik mit Darstellung von ROC-Kurven durchgeführt (Abbildung 9-A und 9-B). Die Abbildung 9-A zeigt, dass der erhöhte Galectin-3 Wert in der Lage war, Patienten mit einer reduzierten MAPSE <11 mm von allen anderen signifikant zu diskriminieren (AUC=0,645, 95% KI 0,52-0,76,  $p=0,024$ ). Der Referenzbiomarker NT-proBNP bewies mit einer numerisch größeren AUC im Vergleich zu Galectin-3 ebenfalls eine signifikante Diskriminierungsfähigkeit derselben Patienten (AUC=0,731, 95% KI 0,62-0,83,  $p=0,0001$ ). Darüber hinaus zeigte die Kombination von Galectin-3 und NT-proBNP die beste Diskriminierungsfähigkeit von Patienten mit einer reduzierten MAPSE <11 mm (kombinierte AUC=0,741,  $p=0,0001$ ).

Der Abbildung 9-B ist zu entnehmen, dass sowohl Galectin-3- (AUC=0,733, 95% KI 0,59-0,87,  $p=0,003$ ) als auch NT-proBNP-Plasmaspiegel (AUC=0,815, 95% KI 0,72-0,92,  $p=0,0001$ ) Patienten mit der schwer reduzierten MAPSE von <8 mm diskriminieren können. Allerdings konnte keine Verbesserung der Diskriminierungsfähigkeit durch die Kombination beider Biomarker erzielt werden.



**Abb. 9-A:** Receiver-Operation-Characteristic-Kurven für Galectin-3, NT-proBNP und deren Kombination, welche Patienten mit einer reduzierten MAPSE <11 mm von allen anderen diskriminieren.



**Abb. 9-B:** Receiver-Operation-Characteristic-Kurven für Galectin-3, NT-proBNP und deren Kombination, welche Patienten mit einer reduzierten MAPSE <8 mm von allen anderen diskriminieren.

### 3.2.5 Assoziation von Galectin-3 mit MAPSE in multivariablen Modellen

Um die klinische Aussagekraft des Galectin-3 Wertes zu bestätigen, wurden multivariable logistische Regressionsmodelle berechnet. Diese beinhalten klinische Variablen, NT-proBNP und Galectin-3. Tabelle 4-A und 4-B stellen diese Modelle tabellarisch dar. Nach einer schrittweisen rückwärtsgerichteten Analyse blieb Galectin-3 als starker unabhängiger Prädiktor für eine reduzierte MAPSE von <11 mm mit einer Odds Ratio (OR) von 3,53 (95% KI 1,24-10,05,  $p=0,018$ ) bestehen (Tabelle 4-A). Dies bedeutet, dass das Risiko, eine reduzierte MAPSE von <11 mm zu haben, bei Patienten mit einem Galectin-3 von  $\geq 16,2$  ng/ml 3,5mal höher ist als bei Patienten mit einem Galectin-3-Wert <16,2 ng/ml. Allerdings war NT-proBNP der stärkste unabhängige Prädiktor für eine reduzierte MAPSE von <11 mm mit einer OR von 4,34 (95% KI 1,48-12,75,  $p=0,007$ ).



**Tabelle 4-A. Multivariables logistisches Regressionsmodell zur Evaluation der Fähigkeit von Galectin-3 bei der Identifikation einer reduzierten MAPSE <11 mm.**

|                                 | Angepasste Odds Ratio | 95% KI <sup>b</sup> | p-Wert       |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------|
| Galectin-3 ( $\geq 16,2$ ng/ml) | 3,53                  | 1,24 - 10,05        | <b>0,018</b> |
| NT-proBNP ( $\geq 285,2$ pg/ml) | 4,34                  | 1,48 - 12,75        | <b>0,007</b> |
| Geschlecht <sup>a</sup>         | 1,61                  | 0,54 - 4,77         | 0,39         |
| Alter                           | 0,98                  | 0,95 - 1,02         | 0,49         |
| Serum-Kreatinin                 | 0,84                  | 0,12 - 5,69         | 0,86         |

Fettdruck zeigt statistisch signifikante *p*-Werte an ( $p < 0,05$ ).

<sup>a</sup> Eine angepasste Odds Ratio von  $>1$  zeigt eine Assoziation des männlichen Geschlechts mit einer reduzierten MAPSE  $<11$  mm an.

<sup>b</sup> Konfidenzintervall

Tabelle 4-B zeigt, dass der Galectin-3 Spiegel von  $\geq 17,5$  ng/ml im multivariablen logistischen Regressionsmodell ebenfalls mit einer reduzierten MAPSE von  $<8$  mm assoziiert ist (OR=3,18, 95% KI 0,93-10,82,  $p=0,06$ ,  $p$ -Trend $<0,1$ ). NT-proBNP blieb jedoch als der stärkste unabhängige Prädiktor für eine reduzierte MAPSE von  $<8$  mm mit einer OR von 8,50 bestehen (OR=8,50, 95% KI 2,34-30,86,  $p=0,001$ ). Das heißt, dass Patienten mit einem erhöhtem NT-proBNP-Spiegel von  $\geq 808,0$  pg/ml mit einem etwa 8 fach erhöhten Risiko behaftet waren, eine reduzierte MAPSE  $<8$  mm zu haben.

**Tabelle 4-B. Multivariables logistisches Regressionsmodell zur Evaluation der Fähigkeit von Galectin-3 bei der Identifikation einer reduzierten MAPSE <8 mm**

|                                 | Angepasste Odds Ratio | 95% KI <sup>b</sup> | p-Wert       |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------|
| Galectin-3 ( $\geq 17,5$ ng/ml) | 3,18                  | 0,93 - 10,82        | 0,06         |
| NT-proBNP ( $\geq 808,0$ pg/ml) | 8,50                  | 2,34 - 30,86        | <b>0,001</b> |
| Alter                           | 0,98                  | 0,94 - 1,03         | 0,51         |
| Geschlecht <sup>a</sup>         | 1,28                  | 0,36 - 4,50         | 0,70         |
| Serum-Kreatinin                 | 1,19                  | 0,33 - 4,25         | 0,77         |

Fettdruck zeigt statistisch signifikante *p*-Werte an ( $p < 0,05$ ).

<sup>a</sup> Eine angepasste Odds Ratio von  $>1$  zeigt eine Assoziation des männlichen Geschlechts mit einer reduzierten MAPSE  $<8$  mm an.

<sup>b</sup> Konfidenzintervall

### **3.3 Assoziation von Galectin-3 mit der linksatrialen Funktion**

#### **3.3.1 Funktionelle MRT-Parameter**

Alle funktionellen Parameter des Kardio-MRT wurden auch in den Untergruppen der linksatrialen Funktion untersucht (Tabelle 5). In der gesamten Kohorte lag die mediane LVEF bei 59% (IQR 51-64%). Die LVEF nahm signifikant im Zuge einer kleiner werdenden linksatrialen Funktion ab ( $p=0,001$ ). Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen linksatrialer Funktion und dem auf die Körperoberfläche bezogenen linksventrikulären Schlagvolumen (LVSV/KOF) ( $p=0,0001$ ). So lässt sich herleiten, dass auch die linksatriale Funktion in der Lage ist, die linksventrikuläre Funktion angemessen zu repräsentieren.

Trotz des Ausschlusses von Patienten mit einer eingeschränkten RVEF von  $<50\%$  verringerte sich die TAPSE signifikant im Zuge einer kleiner werdenden linksatrialen Funktion ( $p=0,005$ ). Darüber hinaus zeigte sich, dass die linksatriale Funktion mit den auf die Körperoberfläche bezogenen rechtsventrikulären Volumina signifikant korreliert, nämlich RVEDV/KOF ( $p=0,0001$ ), RVESV/KOF ( $p=0,002$ ) und RVSV/KOF ( $p=0,001$ ).

Allerdings wurden keine signifikanten Unterschiede für den Remodelling-Index, RVEF, LVPW, LVSW, LVEDV/KOF und LVESV/KOF in den Untergruppen der linksatrialen Funktion nachgewiesen ( $p>0,05$ ).

#### **3.3.2 Galectin-3 und NT-proBNP**

In Abbildung 10-A und 10-B wurden die Werteverteilungen von Galectin-3 und NT-proBNP in den Subgruppen der linksatrialen Funktion graphisch dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Plasmaspiegel sowohl von Galectin-3 als auch von NT-proBNP mit einer abnehmenden linksatrialen Funktion signifikant ansteigen (Galectin-3  $p=0,003$ ; NT-proBNP  $p=0,0001$ ). Die Konzentrationen des Galectin-3 Spiegels waren wie folgt: LAF I (Median 12,10 ng/ml, IQR 10,10-15,40 ng/ml), LAF II (Median 14,65 ng/ml, IQR 12,62-17,45 ng/ml), LAF III (Median 16,50 ng/ml, IQR 13,30-20,90 ng/ml). Die Konzentrationen des NT-proBNP Spiegels stiegen wie folgt an: LAF I (Median 57,07 pg/ml, IQR 32,62-115,00 pg/ml), LAF II (Median 131,95 pg/ml, IQR 20,38-391,80 pg/ml), LAF III (Median 749,90 pg/ml, IQR 121,30-1475,00 pg/ml).

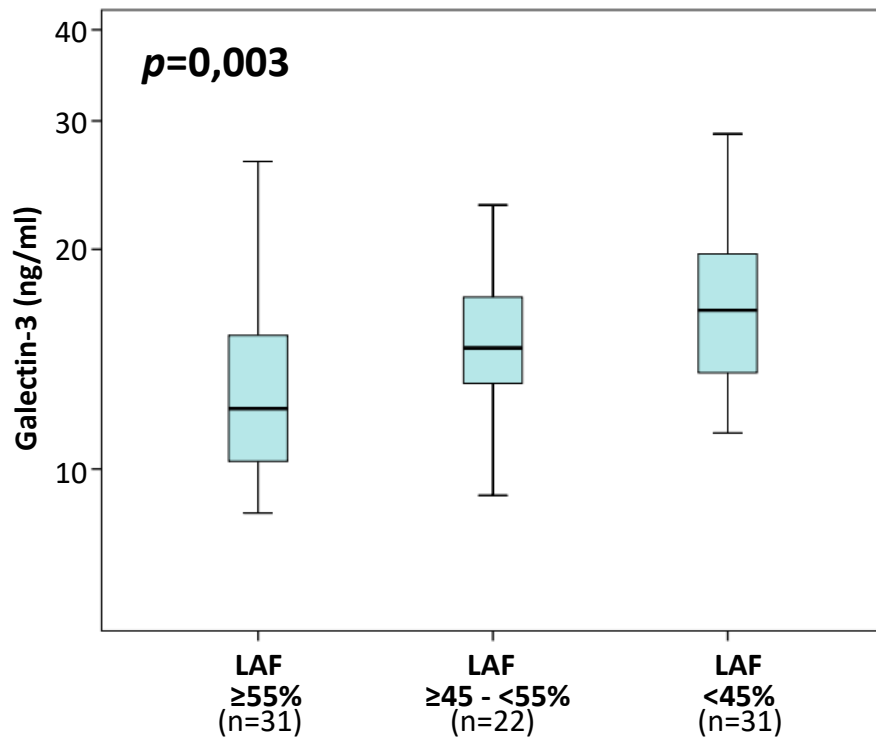
**Tabelle 5. Verteilung der Indizes von Kardio-MRT nach LAF Untergruppen (Daten als Median mit IQR dargestellt)**

|                        | Alle Patienten<br>(n=84)  | LAF I<br>≥ 55%<br>(n = 31) | LAF II<br>≥ 45 - < 55%<br>(n = 22) | LAF III<br>< 45%<br>(n = 31) | p-Wert        |
|------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------|
| LVEF                   | 59,00<br>(51,00 - 64,00)  | 60,00<br>(27,00 - 65,00)   | 59,00<br>(47,00 - 64,00)           | 52,00<br>(39,00 - 60,00)     | <b>0,001</b>  |
| LVEDV/KOF <sup>a</sup> | 85,16<br>(74,02 - 100,82) | 88,93<br>(80,08 - 102,29)  | 79,99<br>(66,45 - 94,40)           | 84,88<br>(73,02 - 110,48)    | 0,229         |
| LVESV/KOF <sup>a</sup> | 36,03<br>(26,37 - 47,44)  | 35,63<br>(27,93 - 38,99)   | 30,91<br>(24,69 - 48,48)           | 40,84<br>(25,30 - 70,59)     | 0,152         |
| LVSV/KOF <sup>a</sup>  | 48,48<br>(39,98 - 55,22)  | 53,02<br>(48,01 - 61,79)   | 44,82<br>(39,09 - 50,79)           | 45,90<br>(35,19 - 52,37)     | <b>0,0001</b> |
| RVEF                   | 62,35<br>(56,14 - 66,43)  | 61,46<br>(55,79 - 64,67)   | 60,92<br>(57,57 - 67,32)           | 62,83<br>(56,33 - 66,53)     | 0,68          |
| RVEDV/KOF <sup>a</sup> | 74,35<br>(64,62 - 87,53)  | 86,37<br>(74,16 - 95,09)   | 67,40<br>(57,99 - 80,37)           | 69,57<br>(54,52 - 81,68)     | <b>0,0001</b> |
| RVESV/KOF <sup>a</sup> | 28,62<br>(22,18 - 37,04)  | 33,77<br>(28,17 - 39,68)   | 27,01<br>(19,82 - 32,93)           | 25,76<br>(17,22 - 33,06)     | <b>0,002</b>  |
| RVSV/KOF <sup>a</sup>  | 45,67<br>(38,92 - 52,61)  | 51,07<br>(45,58 - 58,08)   | 43,46<br>(37,14 - 47,58)           | 43,58<br>(30,12 - 50,67)     | <b>0,001</b>  |
| TAPSE                  | 1,90<br>(1,48 - 2,23)     | 2,16<br>(1,88 - 2,37)      | 1,86<br>(1,51 - 1,97)              | 1,65<br>(1,23 - 2,27)        | <b>0,005</b>  |
| Remodelling-<br>Index  | 0,80<br>(0,68 - 0,92)     | 0,76<br>(0,64 - 0,90)      | 0,81<br>(0,71 - 0,95)              | 0,81<br>(0,67 - 0,98)        | 0,31          |
| LVPW                   | 7,00<br>(6,00 - 8,00)     | 7,00<br>(6,00 - 8,00)      | 7,00<br>(6,00 - 8,25)              | 7,00<br>(6,00 - 9,00)        | 0,76          |
| LVSW                   | 10,00<br>(8,00 - 12,00)   | 10,00<br>(7,00 - 11,00)    | 10,00<br>(8,00 - 11,00)            | 10,00<br>(8,00 - 12,00)      | 0,43          |

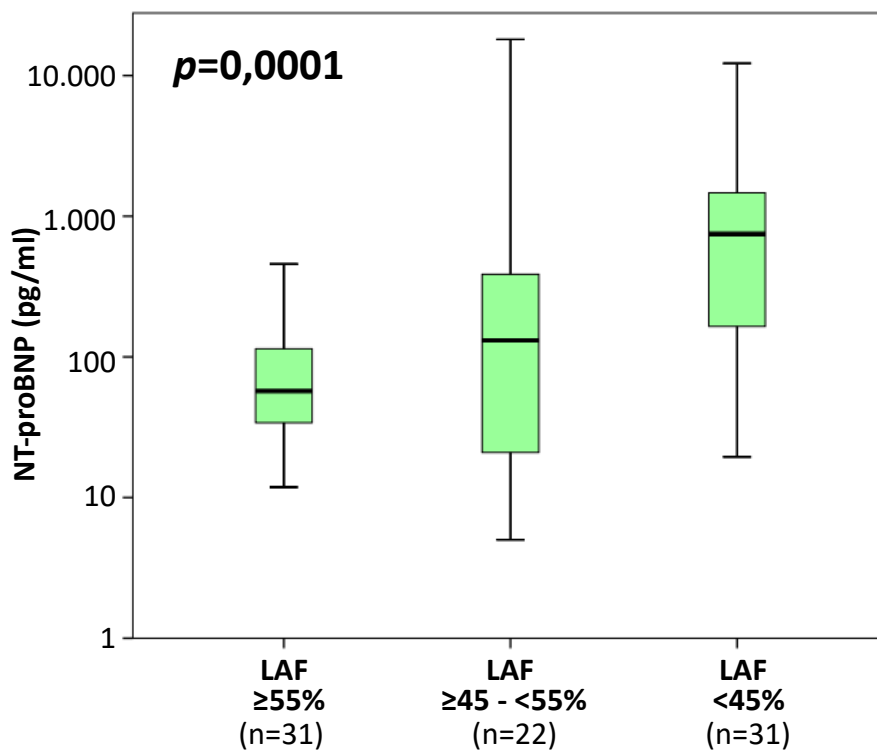
LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV, linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVSV, linksventrikuläres Schlagvolumen; RVEF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEDV, rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVESV, rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; RVSV, rechtsventrikuläres Schlagvolumen; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; LVPW, linksventrikulär posteriore Wanddicke; LVSW, linksventrikulär septale Wanddicke.

<sup>a</sup> Körperoberfläche

Fettdruck zeigt statistisch signifikante p-Werte an ( $p < 0,05$ ).



**Abb. 10-A:** Galectin-3-Werte steigen im Zuge einer abnehmenden linksatrialen Funktion statistisch signifikant an ( $p=0,003$ ). Daten sind als Mediane und 25. und 75. Perzentile (Box) und 5. und 95. Perzentile ( $\top \perp$ ) angegeben.



**Abb. 10-B:** NT-proBNP-Werte steigen mit einer abnehmenden linksatrialen Funktion signifikant an ( $p=0,0001$ ). Daten sind als Mediane und 25. und 75. Perzentile (Box) und 5. und 95. Perzentile ( $\top \perp$ ) angegeben.

### 3.3.3 Korrelationen von Galectin-3 mit funktionellen MRT- und klinischen Parametern

Zur Beurteilung der möglichen statistischen Assoziationen mit Galectin-3 in der Gesamtkohorte und den Subgruppen der linksatrialen Funktion wurden die klinischen Basischarakteristiken, Funktionsparameter des Kardio-MRT und NT-proBNP univariat untersucht (Tabelle 6). In der Gesamtkohorte zeigte sich zunächst eine signifikante Korrelation zwischen Galectin-3 und dem Alter ( $r=0,42$ ,  $p=0,0001$ ). Galectin-3 korrelierte auch mit Serum-Kreatinin ( $r=0,34$ ,  $p=0,02$ ). Zudem korrelierte Galectin-3 invers sowohl mit LVEF ( $r=-0,23$ ,  $p=0,02$ ) als auch mit dem auf die Körperoberfläche bezogenen LVSV ( $r=-0,27$ ,  $p=0,01$ ). Darüber hinaus war Galectin-3 mit RVEDV/KOF ( $r=-0,37$ ,  $p=0,0001$ ), RVESV/KOF ( $r=-0,39$ ,  $p=0,0001$ ) und RVSV/KOF ( $r=-0,24$ ,  $p=0,02$ ) signifikant assoziiert. Eine signifikante Korrelation von Galectin-3 mit RVEF konnte ebenfalls belegt werden ( $p=0,01$ ). Überdies konnte auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Galectin-3 und NT-proBNP festgestellt werden ( $r=0,42$ ,  $p=0,0001$ ).

Bei Patienten mit einer linksatrialen Funktion von  $\geq 55\%$  konnte interessanterweise kein einziger signifikanter Zusammenhang zwischen Galectin-3 und allen anderen Parametern belegt werden. In der LAF Subgruppe II konnte eine signifikante Assoziation von Galectin-3 mit dem Alter ( $r=0,57$ ,  $p=0,005$ ) und dem Serum-Kreatinin erneut nachgewiesen werden ( $r=0,69$ ,  $p=0,038$ ). Außerdem fand sich eine inverse signifikante Korrelation von Galectin-3 mit RVESV/KOF ( $r=-0,55$ ,  $p=0,007$ ). In dieser Gruppe korrelierte Galectin-3 mit LVSW ( $r=0,65$ ,  $p=0,001$ ), während keine signifikante Korrelation zwischen Galectin-3 und LVPW festgestellt wurde. Es ergab sich auch eine signifikante Korrelation zwischen Galectin-3 und RVEF ( $p=0,003$ ). Überdies ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Galectin-3 und NT-proBNP nachweisen ( $r=0,67$ ,  $p=0,001$ ), der zusätzlich auch in der LAF Subgruppe III belegt werden konnte ( $r=0,35$ ,  $p=0,04$ ). Weitere signifikante Assoziationen zwischen Galectin-3 und klinischen Basischarakteristiken sowie Funktionsparametern des Kardio-MRT in der LAF Subgruppe III konnten nicht nachgewiesen werden. Hervorzuheben ist, dass keiner der oben genannten Parameter konsistent mit Galectin-3 in den Subgruppen der linksatrialen Funktion korrelierte.

**Tabelle 6. Univariable Korrelationen zwischen Galectin-3 und Parametern von Kardio-MRT nach LAF Untergruppen**

|                        | Alle Patienten<br>(n = 84) |               | LAF I<br>≥ 55%<br>(n = 31) |        | LAF II<br>≥ 45 - < 55%<br>(n = 22) |              | LAF III<br>< 45%<br>(n = 31) |             |
|------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|--------|------------------------------------|--------------|------------------------------|-------------|
|                        | r                          | p-Wert        | r                          | p-Wert | r                                  | p-Wert       | r                            | p-Wert      |
| Alter                  | 0,42                       | <b>0,0001</b> | 0,20                       | 0,26   | 0,57                               | <b>0,005</b> | 0,10                         | 0,56        |
| Serum-Kreatinin        | 0,34                       | <b>0,02</b>   | - 0,15                     | 0,55   | 0,69                               | <b>0,038</b> | 0,38                         | 0,11        |
| LVEF                   | - 0,23                     | <b>0,02</b>   | - 0,005                    | 0,97   | 0,03                               | 0,86         | - 0,32                       | 0,07        |
| LVEDV/KOF <sup>a</sup> | - 0,03                     | 0,72          | - 0,20                     | 0,27   | - 0,05                             | 0,82         | 0,28                         | 0,11        |
| LVESV/KOF <sup>a</sup> | 0,09                       | 0,38          | - 0,02                     | 0,88   | - 0,13                             | 0,55         | 0,29                         | 0,10        |
| LVSV/KOF <sup>a</sup>  | - 0,27                     | <b>0,01</b>   | - 0,27                     | 0,13   | 0,02                               | 0,89         | - 0,09                       | 0,62        |
| RVEF                   | 0,25                       | <b>0,01</b>   | 0,12                       | 0,50   | 0,60                               | <b>0,003</b> | 0,11                         | 0,54        |
| RVEDV/KOF <sup>a</sup> | - 0,37                     | <b>0,0001</b> | - 0,24                     | 0,18   | - 0,35                             | 0,10         | - 0,10                       | 0,56        |
| RVESV/KOF <sup>a</sup> | - 0,39                     | <b>0,0001</b> | - 0,19                     | 0,29   | - 0,55                             | <b>0,007</b> | - 0,16                       | 0,38        |
| RVSV/KOF <sup>a</sup>  | - 0,24                     | <b>0,02</b>   | - 0,20                     | 0,26   | 0,01                               | 0,93         | - 0,13                       | 0,94        |
| TAPSE                  | - 0,16                     | 0,13          | - 0,04                     | 0,79   | 0,11                               | 0,62         | - 0,13                       | 0,47        |
| Remodelling-<br>Index  | - 0,05                     | 0,63          | - 0,05                     | 0,75   | - 0,008                            | 0,97         | - 0,28                       | 0,12        |
| LVPW                   | 0,08                       | 0,42          | 0,14                       | 0,44   | 0,24                               | 0,27         | - 0,13                       | 0,46        |
| LVSW                   | 0,14                       | 0,19          | - 0,08                     | 0,67   | 0,65                               | <b>0,001</b> | - 0,02                       | 0,88        |
| NT-proBNP              | 0,42                       | <b>0,0001</b> | - 0,01                     | 0,95   | 0,67                               | <b>0,001</b> | 0,35                         | <b>0,04</b> |

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV, linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVSV, linksventrikuläres Schlagvolumen; RVEF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEDV, rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVESV, rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; RVSV, rechtsventrikuläres Schlagvolumen; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; LVPW, linksventrikulär posteriore Wanddicke; LVSW, linksventrikulär septale Wanddicke.

<sup>a</sup> Körperoberfläche

Fettdruck zeigt statistisch signifikante *p*-Werte an (*p*<0,05)

Anschließend wurden sowohl univariable als auch multivariable lineare Regressionsmodelle berechnet, um mögliche Einflussfaktoren auf die Erhöhung des Galectin-3 Spiegels zu überprüfen (Tabelle 7). Hierzu wurden klinische Merkmale, LVEF und linksatriale Funktion adjustiert. Im univariablen linearen Modell konnte gezeigt werden, dass Galectin-3 jeweils mit dem steigenden Lebensalter ( $p=0,0001$ ), weiblichen Geschlecht ( $p=0,005$ ), steigenden Serum-Kreatinin-Wert ( $p=0,0001$ ) und einer reduzierten LVEF ( $p=0,03$ ) sowie linksatrialen Funktion ( $p=0,01$ ) signifikant assoziiert ist. In multivariablen Modellen stellte sich heraus, dass eine Erhöhung der Galectin-3 Konzentration durch das zunehmende Alter ( $p=0,004$ ), das weibliche Geschlecht ( $p=0,0001$ ) und den steigenden Serum-Kreatinin Wert ( $p=0,0001$ ) beeinflusst wird. Folglich zeigten multivariable lineare Regressionsmodelle eine stärkere Assoziation zwischen linksatrialer Funktion (Beta=-0,27, T=-2,54,  $p=0,01$ ) und Galectin-3 im Vergleich zur LVEF (Beta=-0,17, T=-1,46,  $p=0,15$ ).

**Tabelle 7. Lineare Regressionsmodelle zur Evaluation potenzieller Einflussfaktoren auf Galectin-3**

| Parameter                             | Beta   | T      | p-Wert        |
|---------------------------------------|--------|--------|---------------|
| <b>(A) nicht angepasst</b>            |        |        |               |
| Alter                                 | 0,39   | 3,82   | <b>0,0001</b> |
| Geschlecht                            | 0,30   | 2,88   | <b>0,005</b>  |
| Serum-Kreatinin                       | 0,54   | 5,76   | <b>0,0001</b> |
| LVEF                                  | - 0,25 | - 2,29 | <b>0,03</b>   |
| LAF                                   | - 0,27 | - 2,54 | <b>0,01</b>   |
| <b>(B) komplett angepasst</b>         |        |        |               |
| Alter                                 | 0,25   | 2,98   | <b>0,004</b>  |
| Geschlecht                            | 0,34   | 4,15   | <b>0,0001</b> |
| Serum-Kreatinin                       | 0,51   | 5,99   | <b>0,0001</b> |
| LVEF                                  | - 0,11 | - 1,27 | 0,21          |
| LAF                                   | - 0,07 | - 0,71 | 0,48          |
| <b>(C) angepasst für LVEF und LAF</b> |        |        |               |
| LVEF                                  | - 0,17 | - 1,46 | 0,15          |
| LAF                                   | - 0,27 | - 2,54 | <b>0,01</b>   |

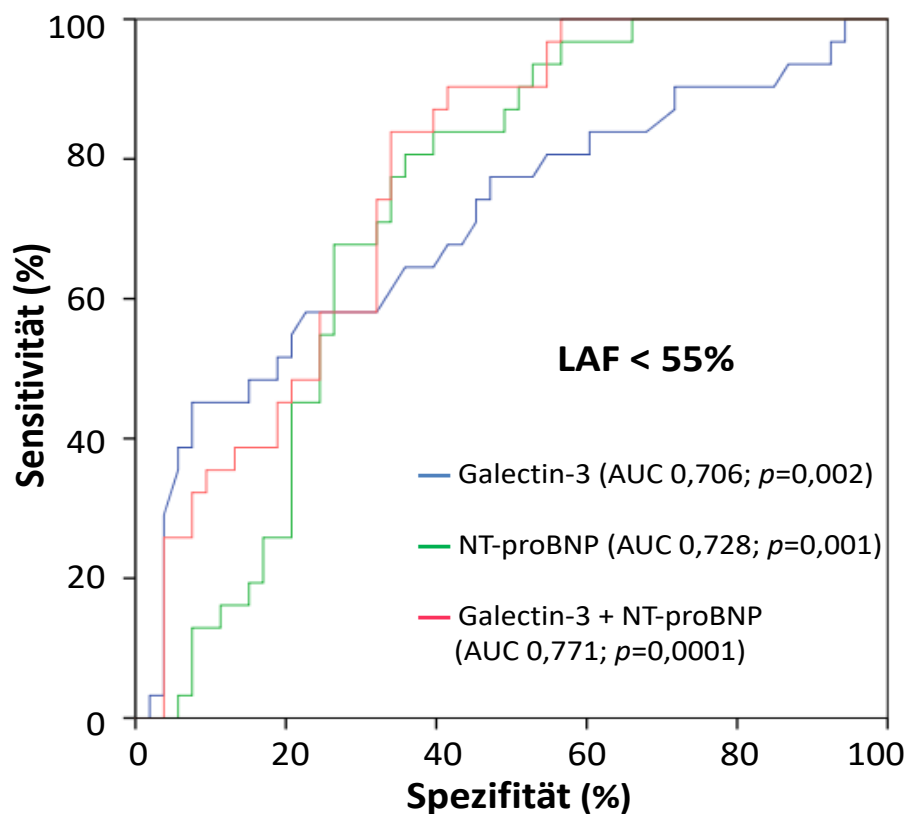
(A) Unvariables lineares Regressionsmodell; (B) und (C) multivariables lineares Regressionsmodell  
 Fettdruck zeigt statistisch signifikante p-Werte an ( $p<0,05$ )

Beta: standardisierter Korrelationskoeffizient

T-Wert: prognostisch aussagekräftig, wenn  $T<-2$  oder  $T>+2$

### 3.3.4 Korrelation von Galectin-3 mit linksatrialer Funktion

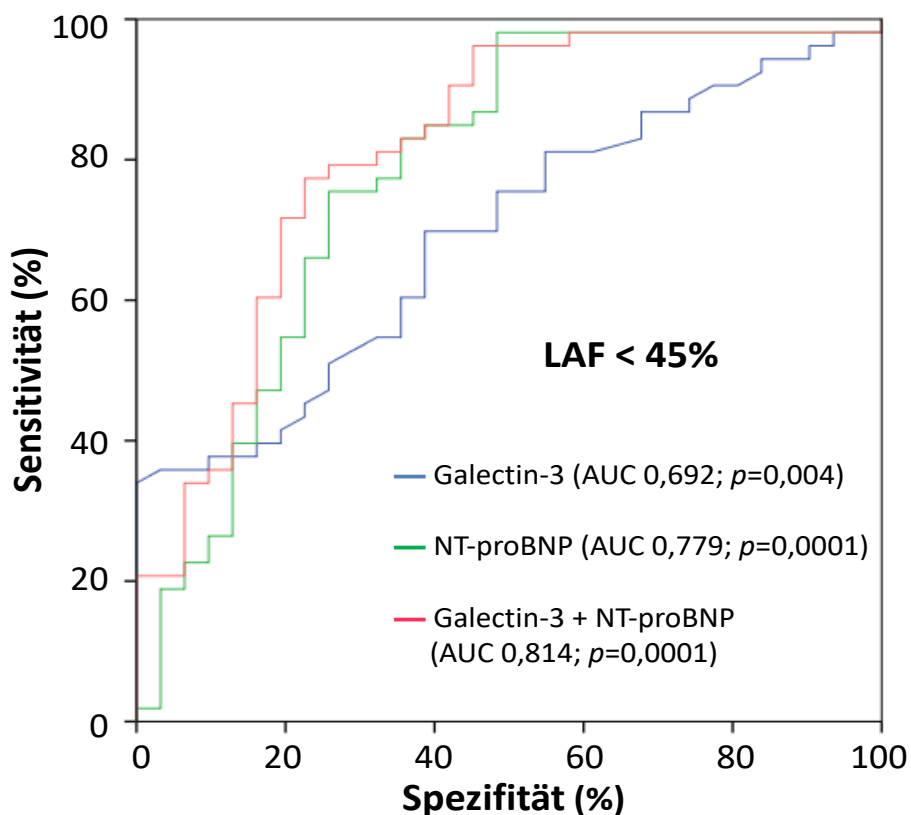
Zur Überprüfung der Diskriminierungsfähigkeit von Galectin-3 für eine reduzierte linksatriale Funktion erfolgte eine C-Statistik mit Darstellung von ROC-Kurven (Abbildung 11-A und 11-B). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer reduzierten linksatrialen Funktion <55% durch den erhöhten Galectin-3 Wert signifikant von allen anderen Patienten unterschieden werden können (AUC=0,70, 95% KI 0,58-0,82,  $p=0,002$ ) (Abbildung 11-A). Zudem stellte sich eine signifikante Diskriminierungsfähigkeit von NT-proBNP für eine reduzierte linksatriale Funktion <55% mit der numerisch größeren AUC im Vergleich zu der des Galectin-3 heraus (AUC=0,72, 95% KI 0,62-0,83,  $p=0,001$ ). Eine Kombination von beiden Biomarkern bewies ebenfalls eine signifikante Diskriminierungsfähigkeit für eine reduzierte linksatriale Funktion <55% mit der numerisch größten AUC (AUC=0,77,  $p=0,0001$ ). Alle statistischen Direktvergleiche zwischen den AUCs in der LAF Subgruppe II unterschieden sich jedoch nicht signifikant.



**Abb. 11-A:** Receiver-Operation-Characteristic-Kurven für Galectin-3, NT-proBNP und deren Kombination, welche Patienten mit einer reduzierten LAF <55% von allen anderen diskriminieren.



Die Abbildung 11-B zeigt, dass sowohl Galectin-3 (AUC=0,69, 95% KI 0,58-0,80,  $p=0,004$ ) als auch NT-proBNP (AUC=0,77, 95% KI 0,66-0,89,  $p=0,0001$ ) Patienten mit einer reduzierten linksatrialen Funktion  $<45\%$  von allen anderen signifikant diskriminieren können. Die numerisch größte AUC wurde bei der Kombination von Galectin-3 und NT-proBNP festgestellt (AUC=0,81,  $p=0,0001$ ). Die AUC der kombinierten Biomarker war ebenfalls statistisch signifikant größer als die von Galectin-3 ( $p=0,009$ ). Alle statistische Direktvergleiche zwischen den AUCs in der LAF-Subgruppe  $<45\%$  unterschieden sich nicht signifikant.



**Abb. 11-B:** Receiver-Operation-Characteristic-Kurven für Galectin-3, NT-proBNP und deren Kombination, welche Patienten mit einer reduzierten LAF  $<45\%$  von allen anderen diskriminieren.

### 3.3.5 Assoziation von Galectin-3 mit linksatrialer Funktion in multivariablen Modellen

Schließlich wurden klinische Variablen, NT-proBNP und Galectin-3 in multivariablen logistischen Regressionsmodellen integriert, um die klinische Aussagekraft des Galectin-3 nun adjustiert zu überprüfen (Tabelle 8-A und 8-B). Nach der Adjustierung mit dem Alter, Geschlecht, Kreatinin und NT-proBNP konnte beobachtet werden,

dass Patienten mit einem erhöhten Galectin-3-Wert von  $\geq 16,0$  ng/ml mit einem etwa 2,6 fach erhöhten Risiko behaftet waren, eine reduzierte linksatriale Funktion von  $<55\%$  zu haben (OR=2,64, 95% KI 0,91-7,65,  $p=0,07$ ,  $p$ -Trend $<0,1$ ). Nach einer schrittweisen rückwärtsgerichteten Analyse blieb jedoch nicht Galectin-3, sondern NT-proBNP als der stärkste statistisch signifikante unabhängige Prädiktor für eine reduzierte linksatriale Funktion von  $<55\%$  bestehen (OR=5,8, 95% KI 1,73-19,36,  $p=0,004$ ). Dies bedeutend, dass Patienten mit einem erhöhten NT-proBNP Wert von  $\geq 285,2$  pg/ml im Vergleich zu allen anderen ein 5,8 fach erhöhtes Risiko haben, eine reduzierte linksatriale Funktion von  $<55\%$  zu haben.

**Table 8-A. Multivariables logistisches Regressionsmodell zur Evaluation der Fähigkeit von Galectin-3 bei der Identifikation einer reduzierten LAF  $<55\%$**

|                                 | Angepasste Odds Ratio | 95% KI <sup>b</sup> | $p$ -Wert    |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------|
| Alter                           | 0,12                  | 0,006 - 2,64        | 0,18         |
| Geschlecht <sup>a</sup>         | 0,14                  | 0,004 - 4,91        | 0,28         |
| Serum-Kreatinin                 | 0,09                  | 0,005 - 2,06        | 0,13         |
| NT-proBNP ( $\geq 285,2$ pg/ml) | 5,80                  | 1,73 - 19,36        | <b>0,004</b> |
| Galectin-3 ( $\geq 16,0$ ng/ml) | 2,64                  | 0,91 - 7,65         | 0,07         |

Fettdruck zeigt statistisch signifikante  $p$ -Werte an ( $p<0,05$ ).

<sup>a</sup> Eine angepasste Odds Ratio von  $<1$  zeigt eine Assoziation des weiblichen Geschlechts mit einer reduzierten LAF  $<55\%$  an.

<sup>b</sup> Konfidenzintervall

Nach der Adjustierung mit dem Alter, Geschlecht, Kreatinin und NT-proBNP konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einem erhöhten Galectin-3 Plasmaspiegel von  $\geq 16,5$  ng/ml mit einem etwa 3,4 fach erhöhten Risiko assoziiert waren, eine reduzierte linksatriale Funktion von  $<45\%$  zu haben (OR=3,46, 95% KI 1,10-10,82,  $p=0,033$ ). Es zeigte sich, dass Patienten mit einem erhöhten NT-proBNP Spiegel  $\geq 450,0$  pg/ml ein etwa 27 fach erhöhtes Risiko aufzeigen, eine eingeschränkte linksatriale Funktion von  $<45\%$  zu haben (OR=27,87, 95% KI 5,42-143,23,  $p=0,0001$ ). Überdies blieb NT-proBNP nach einer schrittweisen rückwärtsgerichteten Analyse als der stärkste unabhängige Prädiktor für eine reduzierte linksatriale Funktion von  $<45\%$  bestehen.

**Table 8-B. Multivariablen logistisches Regressionsmodell zur Evaluation der Fähigkeit von Galectin-3 bei der Identifikation einer reduzierten LAF <45%**

|                          | Angepasste Odds Ratio | 95% KI <sup>b</sup> | p-Wert        |
|--------------------------|-----------------------|---------------------|---------------|
| Alter                    | 0,99                  | 0,95 - 1,03         | 0,667         |
| Geschlecht <sup>a</sup>  | 0,40                  | 0,11 - 1,45         | 0,163         |
| Serum-Kreatinin          | 3,07                  | 0,84 - 11,18        | 0,089         |
| NT-proBNP (≥450,0 pg/ml) | 27,87                 | 5,42 - 143,23       | <b>0,0001</b> |
| Galectin-3 (≥16,5 ng/ml) | 3,46                  | 1,10 - 10,82        | <b>0,033</b>  |

Fettdruck zeigt statistisch signifikante p-Werte an ( $p < 0,05$ ).

<sup>a</sup> Eine angepasste Odds Ratio von <1 zeigt eine Assoziation des weiblichen Geschlechts mit einer reduzierten LAF <45% an.

<sup>b</sup> Konfidenzintervall

## 4 DISKUSSION

In der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, ob Galectin-3 trotz einer normalen LVEF eine frühere Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion adäquat widerspiegeln kann. Die linksventrikuläre Funktion wurde anhand der Verkürzungskontraktilität des linken Ventrikels sog. MAPSE und linksatrialen Funktion im Kardio-MRT bestimmt. In einer repräsentativen Kohorte von 84 konsekutiven Patienten konnte gezeigt werden, dass der Galectin-3 Serumspiegel im Zuge einer abnehmenden MAPSE anstieg. Zudem konnte in ROC-Kurven nachgewiesen werden, dass die Galectin-3 Werte eine reduzierte linksventrikuläre Funktion definiert als MAPSE von  $<8$  mm und  $<11$  mm diskriminierten. Selbst nach Adjustierung mit NT-proBNP und klinischen Variablen, wie z.B. Alter, Geschlecht und Serum-Kreatinin in multivariablen logistischen Regressionsmodellen blieb der Zusammenhang zwischen Galectin-3 und der eingeschränkten MAPSE weiter bestehen. Gleichmaßen konnte gezeigt werden, dass der Serumspiegel des Galectin-3 im Zuge einer abnehmenden linksatrialen Funktion anstieg. In ROC-Kurven diskriminierten Galectin-3 Serumspiegel die reduzierte linksatriale Funktion von  $<45\%$  und  $<55\%$ . Darüber hinaus konnte in multivariablen logistischen Regressionsmodellen festgestellt werden, dass Galectin-3 weiterhin mit einer reduzierten linksatrialen Funktion im Zusammenhang stand.

### 4.1 Vorteile des Galectin-3 bei einer Herzinsuffizienz

Im Gegensatz zu anderen Biomarkern könnte Galectin-3 durch seine unmittelbare pathophysiologische Beteiligung am strukturellen Remodelling des Herzens einen neuen Ansatz für die Beurteilung der Diagnose und Prognose einer Herzinsuffizienz liefern. Zahlreiche experimentelle Studien zeigten, dass Galectin-3 als ein sog. „Culprit-Protein“ durch seine proinflammatorischen und profibrotischen Funktionen zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beiträgt (Hrynchyshyn et al., 2013). Galectin-3 wird im hypertrophierten Herzen hochreguliert und durch parakrine Effekte aus Epithel- und Entzündungszellen, insbesondere aktivierten kardialen Makrophagen freigesetzt (Gabijs, 2006). Das erhöhte Galectin-3 stimuliert die Makrophagenmigration durch die Freisetzung von TGF- $\beta$  und IL-1 oder -2 (Frangogiannis et al., 2002). Die Infiltration von Makrophagen innerhalb des

Myokards führt durch die Proliferation der Myofibroblasten und den Abbau der extrazellulären Matrix zum fibrotischen Remodelling des Herzens (de Boer et al., 2009; Sharma et al., 2004; van Amerongen et al., 2007). In einer Studie mit Patienten mit einer leichtgradig reduzierten LVEF nach einem akuten Myokardinfarkt konnte festgestellt werden, dass Galectin-3 mit bestimmten Biomarkern, namentlich Matrix-Metalloproteinase-3 und Monozyten-Chemoattraktant-Protein-1 im Zusammenhang stand (Weir et al., 2013). Die beiden Biomarker sind am fibrotischen Remodelling des Herzens durch den Umbau der extrazellulären Matrix beteiligt. In einer Tiermodellstudie mit Mäusen mit einer erhöhten Nachlast durch eine Angiotensin-Infusion oder transversale Aortenkonstriktion wurde gezeigt, dass Galectin-3 Knockout-Mäuse gegenüber den Wildtyp-Mäusen keine kardiale Hypertrophie oder Fibrose entwickelten (Yu et al., 2013). Im Gegensatz zu Wildtyp-Mäusen war der linksventrikuläre enddiastolische Druck bei Galectin-3 Knockout-Mäusen auch nicht erhöht. In einer MRT-Studie mit Herzinsuffizienz-Patienten wiesen Patienten mit einem Nachweis von late gadolinium enhancement (LGE), das auf eine myokardiale Fibrose hinweist, einen höheren Galectin-3 Spiegel als Patienten ohne LGE-Nachweis auf (Vergaro et al., 2015).

Hervorzuheben ist auch die bessere Serumstabilität und Resistenz gegenüber hämodynamischen Veränderungen von Galectin-3, insbesondere im Gegensatz zu NT-proBNP, das wiederum durch die Vor- und Nachlast des Herzens schnell beeinflusst wird (Lok et al., 2013; Milting et al., 2008). Deshalb könnte Galectin-3 unabhängig von variablen hämodynamischen Situationen den aktuellen kardialen Zustand zuverlässiger widerspiegeln.

#### **4.2 Galectin-3 als diagnostischer Marker der akuten und chronischen Herzinsuffizienz**

In den letzten Jahren wurden zahlreiche klinische Studien veröffentlicht, in denen der diagnostische Nutzen von Galectin-3 als Biomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere der akuten und chronischen Herzinsuffizienz untersucht wurde. In der Kohorte der PRIDE-Studie konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentration von Galectin-3 bei Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz höher als bei gesunden Probanden war (van Kimmenade et al., 2006). Allerdings stand die Serumkonzentration von Galectin-3 mit der NYHA-Klassifikation nicht im Zusammenhang, während der NT-proBNP Serumspiegel in der gleichen Kohorte mit

der NYHA-Klassifikation assoziiert war (Januzzi et al., 2005). Zudem lag die Spezifität von Galectin-3 für die Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz deutlich niedriger als die Spezifität von NT-proBNP (52% vs. 85%). Deshalb wurde Galectin-3 als weniger geeignet für Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz bewertet.

Im Gegensatz konnte in der "Participants in Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training" (HF-ACTION) Studie nachgewiesen werden, dass der Galectin-3 Wert bei Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz mit der NYHA-Klassifikation im Zusammenhang stand (Felker et al., 2012). Die Mehrzahl der Patienten mit einem erhöhten Galectin-3 Wert  $\geq 14,0$  ng/ml befand sich im NYHA-Stadium III oder IV, während die meisten Patienten mit einem Galectin-3 Wert  $< 14,0$  ng/dl im NYHA-Stadium I oder II waren. Zudem war die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit einem erhöhten Galectin-3 Wert  $\geq 14,0$  ng/ml deutlich kürzer als bei Patienten mit einem Galectin-3 Wert  $< 14,0$  ng/ml. Gerade bei Patienten mit HFpEF konnte festgestellt werden, dass Galectin-3 mit der NYHA-Klassifikation signifikant assoziiert war (French et al., 2016). In anderen Studien mit Patienten mit HFpEF wurde auch nachgewiesen, dass Patienten mit HFpEF einen deutlich höheren Galectin-3 Serumwert als gesunde Probanden aufwiesen (Polat et al., 2016; Yin et al., 2014). In einer Studie mit Patienten mit einer akuten Dyspnoe stellte sich heraus, dass Galectin-3 die Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz von Patienten mit jeder anderen Ursache angemessen unterschied (Stoica et al., 2019). Interessanterweise konnte auch eine höhere Sensitivität und Spezifität von Galectin-3 für die Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz im Vergleich zu NT-proBNP nachgewiesen werden.

Zu erwähnen ist auch der diagnostische Wert von Galectin-3 für eine chronische Herzinsuffizienz. Gruson et al. konnten feststellen, dass der Galectin-3 Wert bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im Gegensatz zu gesunden Probanden erhöht war (Gruson et al., 2014). Darüber hinaus stieg der Galectin-3 Wert im Zuge eines fortschreitenden NYHA-Stadiums an. Gleichmaßen wurde in einer Studie mit Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz nachgewiesen, dass der Galectin-3 Plasmaspiegel allmählich von NYHA-Klasse I auf IV anstieg (Wang et al., 2020). Zudem konnte in ROC-Kurven gezeigt werden, dass die Galectin-3 Werte die symptomatischen Herzinsuffizienz-Patienten von gesunden Probanden unterscheiden konnten. Basierend auf diesem klinisch nachgewiesenen diagnostischen Nutzen des Galectin-3 kann der kardiale Fibrosemarker zur Erhöhung

der diagnostischen Treffsicherheit sowohl für eine akute als auch eine chronische Herzinsuffizienz beitragen.

#### **4.3 Galectin-3 als prognostischer Marker der akuten und chronischen Herzinsuffizienz**

Der prognostische Wert von Galectin-3 sowohl für eine akute als auch für eine chronische Herzinsuffizienz wurde in zahlreichen Studien untersucht. In einer Metaanalyse von gesunden Probanden und Patienten mit einer akuten und chronischen Herzinsuffizienz wurde gezeigt, dass ein erhöhter Galectin-3 Wert mit einer erhöhten Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität während eines mittleren Follow-Up von 5 Jahren im Zusammenhang stand (Imran et al., 2017). Bei Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz konnten van Kimmenade et al. zeigen, dass ein erhöhter Galectin-3 Wert mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität oder Rehospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz während des Follow-Up von 60 Tagen assoziiert war (van Kimmenade et al., 2006). Nach Adjustierung mit klinischen Variablen in multivariablen Regressionsmodellen blieb Galectin-3 gegenüber NT-proBNP als der stärkste Prädiktor für eine kardiovaskuläre Mortalität oder Rehospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz bestehen. Gleichermäßen zeigte sich in der "Galectin-3 in acute heart failure" (GALA) Studie, dass ein erhöhter Galectin-3 Wert >42 ng/ml mit einer erhöhten 30 Tages-Gesamtmortalität im Zusammenhang stand (Miro et al., 2017). Selbst nach Adjustierung mit klinischen Variablen, wie z.B. Alter, Serum-Kreatinin blieb der Zusammenhang noch immer bestehen. In einer Substudie von "Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart Failure" (COACH) und "Translational Initiative on Unique and novel strategies for Management of Patients with Heart Failure" (TRIUMPH) Studie konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz und einem Galectin-3 Wert <11,8 ng/ml keine 30- oder 180-Tage-Gesamtmortalität aufzeigten (Meijers et al., 2015). Auch nach Adjustierung mit NT-proBNP und klinischen Variablen, wie z.B. Alter und Geschlecht blieb Galectin-3 als ein unabhängiger Prädiktor für das 180-Tage-Überleben bestehen. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse aus 7.057 Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz konnte festgestellt werden, dass Galectin-3 mit einem erhöhten Risiko für eine Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität innerhalb von 60 Monaten im Zusammenhang stand (Chen et al., 2020)

Gerade bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz wurde auch der prognostische Nutzen von Galectin-3 in verschiedenen Studien überprüft. In der HF-ACTION Studie stellte sich heraus, dass eine erhöhte Galectin-3 Serumkonzentration mit einer erhöhten Gesamtmortalität oder Rehospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz während des Follow-Up von 2,5 Jahren assoziiert war (Felker et al., 2012). Allerdings blieb der Zusammenhang nach Adjustierung mit klinischen Variablen und NT-proBNP nicht mehr bestehen. Weitere Studien mit Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz zeigten gleichfalls, dass der Zusammenhang zwischen Galectin-3 und einer Gesamtmortalität nach Adjustierung mit NT-proBNP nicht mehr vorhanden war (Zamora et al., 2014; Zhang et al., 2015). Im Gegensatz dazu konnte in der "Deventer-Alkmaar Heart Failure" (DEAL-HF) Studie festgestellt werden, dass Galectin-3 bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz mit einer Gesamtmortalität innerhalb von 6,5 Jahren auch nach Anpassung mit klinischen Variablen und NT-proBNP noch im Zusammenhang stand (Lok et al., 2010). Zudem stieg die Gesamtmortalität der Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im Zuge eines steigenden Galectin-3 Serumwertes an. Interessanterweise wurde in der „Penn Heart Failure“ Studie festgestellt, dass ein erhöhter Galectin-3 Wert von Patienten mit einer Herzinsuffizienz, insbesondere HFpEF mit einer erhöhten Gesamtmortalität innerhalb von 5 Jahren sowohl univariat als auch multivariat assoziiert war (French et al., 2016). Zudem wurde in ROC-Kurven nachgewiesen, dass Galectin-3 gegenüber BNP die Gesamtmortalität der Patienten mit HFpEF innerhalb von 5 Jahren besser diskriminierte. Basierend darauf kann Galectin-3 eine prognostische Treffsicherheit für eine Herzinsuffizienz, insbesondere akute Herzinsuffizienz und HFpEF bedeutend erhöhen.

#### **4.4 Galectin-3 in der Allgemeinbevölkerung**

Auch in der Allgemeinbevölkerung kann Galectin-3 auf ein erhöhtes Risiko für eine neu auftretende Herzinsuffizienz und Mortalität hindeuten. Bei 5.985 Patienten ohne Herzinsuffizienz aus der "The Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease" (PREVEND) Kohorte wurde der Zusammenhang zwischen Galectin-3 und der Inzidenz einer Herzinsuffizienz in einer seriellen Galectin-3 Messung überprüft (van der Velde et al., 2016). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem kontinuierlich ansteigenden Galectin-3 Spiegel ein höheres Risiko für eine neu auftretende Herzinsuffizienz während des mittleren Follow-Up von 8 Jahren



aufwiesen als Patienten mit einem konsistenten Galectin-3 Spiegel. Auch nach Adjustierung mit NT-proBNP und klinischen Variablen blieb der Zusammenhang zwischen Galectin-3 und der Inzidenz einer Herzinsuffizienz noch bestehen. In einer anderen Kohortenstudie mit 8.444 Teilnehmern ohne Herzinsuffizienz wurde auch festgestellt, dass ein erhöhter Galectin-3 Wert im Serum mit einer erhöhten Inzidenz einer Herzinsuffizienz, Gesamtmortalität und kardialen Mortalität innerhalb von 15 Jahren assoziiert war (Jagodzinski et al., 2015). Gleichermaßen stellte sich bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen aus der „The Rancho Bernardo Study“ Kohorte heraus, dass ein erhöhter Galectin-3 Wert mit einer erhöhten Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität im Zusammenhang stand (Daniels et al., 2014). Nach Adjustierung mit NT-proBNP in multivariablen Modellen blieb der Zusammenhang weiterhin bestehen. In der „Framingham Offspring“ Kohortenstudie mit 3.353 gesunden Probanden wurde festgestellt, dass Patienten mit einem erhöhten Galectin-3 Serumspiegel ein erhöhtes Risiko für eine neu auftretende Herzinsuffizienz während des mittleren Follow-Up von 11 Jahren aufwiesen (Ho et al., 2012). Nach Adjustierung mit BNP und klinischen Variablen, wie z.B. Alter, Geschlecht, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus in multivariablen Modellen blieb der Zusammenhang zwischen Galectin-3 und der Inzidenz einer Herzinsuffizienz noch immer bestehen. Darüber hinaus stand Galectin-3 in multivariablen Modellen mit der Gesamtmortalität innerhalb von 11 Jahren im Zusammenhang. Bemerkenswert ist, dass die Galectin-3 Serumkonzentration bei gesunden Probanden mit einer normalen LVEF sowohl im Zuge einer zunehmenden linksventrikulären Masse als auch im Zuge eines zunehmenden linksatrialen Diameters in einer transthorakalen Echokardiographie anstieg. All diese Ergebnisse legen nahe, dass Galectin-3 als ein kardialer Fibrosemarker zur Früherkennung und prognostischen Einschätzung einer Herzinsuffizienz geeignet ist.

#### **4.5 Galectin-3 als Indikator für die frühe Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit MAPSE**

In der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, dass MAPSE mit LVEF im Kardio-MRT im Zusammenhang stand. Dieses Ergebnis wird durch mehrere vorherigen Studien unterstützt (Alam et al., 1990; Silva et al., 1996; Soeki et al., 2002). In einer Studie von Simonson et al. stellte sich heraus, dass der MAPSE-Wert <8 mm mit einer leichtgradig reduzierten LVEF assoziiert war (Simonson and Schiller,

1989). Gleichermaßen zeigten Elnoamany et al., dass ein MAPSE-Wert von  $<12$  mm eine leichtgradig eingeschränkte LVEF widerspiegelte (Elnoamany and Abdelhameed, 2006). Gerade im Kardio-MRT konnte auch nachgewiesen werden, dass ein MAPSE-Wert von  $<12$  mm eine leichtgradig reduzierte LVEF widerspiegelt (Qin et al., 2004).

Darüber hinaus könnte MAPSE im Vergleich zur LVEF sogar als ein besserer diagnostischer Marker betrachtet werden, insbesondere für eine Herzinsuffizienz im Frühstadium (Aurigemma et al., 1995; Wenzelburger et al., 2011). Gerade bei einer Herzinsuffizienz im Frühstadium führt ein fibrotischer Umbau des Herzens zur frühzeitigen Beeinträchtigung der longitudinalen Kontraktion des Myokards, die anhand der MAPSE erfasst werden kann (Matos et al., 2012). Im Gegensatz dazu kann die für die LVEF verantwortliche radiale und zirkumferentielle Funktion trotz des fibrotischen Remodellings des Herzens noch erhalten bleiben. Interessanterweise zeigten Carlsson et al. in ihrer MRT Studie, dass 60% des normalen linksventrikulären Schlagvolumens auf eine longitudinale Kontraktion des linken Ventrikels zurückzuführen war (Carlsson et al., 2007). In der vorliegenden Dissertation konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass das linksventrikuläre Schlagvolumen auch bei Patienten mit einer noch erhaltenen LVEF im Zuge einer abnehmenden MAPSE signifikant abnahm.

Zu erwähnen ist auch der prognostische Wert von MAPSE für die Risikostratifizierung von Patienten mit Herzinsuffizienz. Svealv et al. zeigten in multivariablen Cox-Proportional-Hazard-Analysen, dass Herzinsuffizienz-Patienten mit einer MAPSE  $>9$  mm eine höhere 10-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit einer reduzierten MAPSE  $<5$  mm aufwiesen (Svealv et al., 2008). Darüber hinaus wurde ein klinischer Nutzen von MAPSE zum Therapie-Monitoring berichtet. In einer Studie mit Herzinsuffizienz-Patienten mit Anämie konnte nachgewiesen werden, dass die Rehospitalisierungsrate aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz nach Beta-Erythropoetin-Therapie im Zuge einer größer werdenden MAPSE abnahm (Palazzuoli et al., 2009). In einer anderen Studie mit Herzinsuffizienz-Patienten und Anämie konnte auch gezeigt werden, dass sich die Belastbarkeit der Patienten bewertet anhand NYHA-Klassifikation und 6-Minuten-Gehtest nach Darbepoetin Alpha Therapie im Zuge einer steigenden MAPSE verbesserte (Parissis et al., 2008). Im Gegensatz wiesen Patienten ohne Darbepoetin Alpha Therapie eine reduzierte MAPSE ohne Besserung der Belastbarkeit auf.

Basierend auf den diagnostischen und prognostischen Wert der MAPSE gerade bei der Herzinsuffizienz im Frühstadium könnte eine Erklärung des Zusammenhangs zwischen MAPSE und dem kardialen Fibrosemarker Galectin-3 im Serum die diagnostische und prognostische Treffsicherheit der Herzinsuffizienz erhöhen. Allerdings wurde dieser Zusammenhang bisher noch nicht untersucht. Erstmals konnte in der vorliegenden Dissertation nachgewiesen werden, dass der Galectin-3 Serumwert von Patienten mit einer noch erhaltenen LVEF mit der Kardio-MRT basierten MAPSE sowohl univariat als auch multivariat assoziiert war. Darüber hinaus konnte Galectin-3 bei Patienten mit geringer Symptomlast oder sogar keinen Symptomen eine Beeinträchtigung der longitudinalen linksventrikulären Funktion anhand MAPSE im Kardio-MRT adäquat diskriminieren. Zudem blieb Galectin-3 nach Adjustierung mit NT-proBNP und klinischen Variablen in multivariablen logistischen Regressionsmodellen als ein starker unabhängiger Prädiktor für eine reduzierte MAPSE bestehen.

#### **4.6 Galectin-3 als Indikator für die frühe Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit der linksatrialen Funktion**

Aufgrund einer interaktiven Rolle zwischen pulmonalem und systemischem Kreislauf könnte der linke Vorhof mit seiner Reservoir-, Modulations- und Kontraktionsfunktion die linksventrikuläre Funktion adäquat repräsentieren. In der vorliegenden Dissertation konnte nachgewiesen werden, dass die linksatriale Funktion mit LVEF gerade im Kardio-MRT im Zusammenhang stand. Dies stimmt mit den Ergebnissen der verschiedenen Studien überein (Gupta et al., 2013; Russo et al., 2012). Insbesondere in einer MRT-Studie von Gupta et al. konnte gezeigt werden, dass sich die linksatriale Funktion im Zuge einer abnehmenden LVEF verringerte.

Darüber hinaus könnte die linksatriale Funktion gegenüber der LVEF auf eine Herzinsuffizienz früher hinweisen. Selbst eine leichte Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führt zum frühzeitigen fibrotischen Umbau des linken Vorhofs als Folge einer Druck- oder Volumenbelastung und folglich zur deutlichen Einschränkung der linksatrialen Funktion (Hanif et al., 2017; Hoit et al., 1995). In einer Studie mit gesunden Probanden und Patienten mit HFpEF, sowie HFrEF konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte linksatriale Funktion <39% Patienten mit HFpEF von den gesunden Probanden diskriminierte (Melenovsky et al., 2015). Zudem konnten auch Patienten mit HFrEF durch eine reduzierte linksatriale Funktion

<35% von anderen Gruppen diskriminiert werden. Darüber hinaus war die linksatriale Funktion mit der NYHA-Klassifikation assoziiert. Nach Adjustierung mit klinischen Variablen blieb der Unterschied der linksatrialen Funktion zwischen den gesunden Probanden, Patienten mit HFpEF und HFrEF noch signifikant bestehen. Der diagnostische Wert der linksatrialen Funktion wurde ebenfalls in einer Kardio-MRT Studie mit gesunden Probanden und Herzinsuffizienz-Patienten untersucht (Pellicori et al., 2015). Es konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Unterschied der mittleren linksatrialen Funktion zwischen Patienten mit HFpEF und gesunden Probanden bestand (42% vs. 55%). Zudem verringerte sich die linksatriale Funktion im Zuge einer abnehmenden LVEF. Interessanterweise konnte auch gezeigt werden, dass ein NT-proBNP Wert im Zuge einer abnehmenden linksatrialen Funktion anstieg. Kürzlich wurde festgestellt, dass die linksatriale Funktion auch den Schweregrad der Herzinsuffizienz anhand des "Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire" Scores angemessen abbilden konnte (Cameli et al., 2019).

Die linksatriale Funktion spielt auch eine Rolle bei der Risikostratifizierung, insbesondere von Risikopatienten mit geringer Symptomlast oder ohne jedwede Symptome. In einer Studie mit Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und normaler LVEF konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte linksatriale Funktion mit einem erhöhten Risiko für eine Rehospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz während eines mittleren Follow-Up von 8 Jahren im Zusammenhang stand (Welles et al., 2012). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung mit klinischen Variablen in multivariablen logistischen Regressionsmodellen signifikant bestehen. In der „Dallas Heart Study“ aus der Allgemeinbevölkerung (n=2.803) mit einem mittleren Follow-Up von 8 Jahren stellte sich heraus, dass eine reduzierte linksatriale Funktion im Kardio-MRT mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert war (Gupta et al., 2013). Auch nach Adjustierung mit klinischen Risikofaktoren und der LVEF in multivariablen Modellen blieb dieser Zusammenhang noch immer bestehen.

Durch die Erklärung des Zusammenhangs zwischen linksatrialer Funktion und Galectin-3 als Fibrosemarker könnten die diagnostische und prognostische Treffsicherheit für eine Herzinsuffizienz im Frühstadium verbessert werden. Bereits in einer Studie mit Patienten mit HFpEF konnte gezeigt werden, dass Galectin-3 mit einer echokardiographisch gemessenen linksatrialen Funktion univariat im Zusammenhang stand (Polat et al., 2016). Erstmals konnte nun in dieser Dissertation nachgewiesen werden, dass Galectin-3 mit einer MRT-basierten linksatrialen

Funktion assoziiert war. Zudem konnte Galectin-3 bei Patienten mit einer noch erhaltenen LVEF eine reduzierte linksatriale Funktion diskriminieren. Selbst nach Adjustierung mit NT-proBNP und klinischen Variablen, wie z.B. Alter, Geschlecht und Serum-Kreatinin in multivariablen logistischen Regressionsmodellen blieb der Zusammenhang zwischen Galectin-3 und einer eingeschränkten linksatrialen Funktion weiter bestehen.

#### **4.7 Galectin-3 bei der Therapie einer Herzinsuffizienz**

Aufgrund der unmittelbaren pathophysiologischen Beteiligung am ungünstigen strukturellen Remodelling des Herzens kann Galectin-3 nicht nur als ein diagnostischer oder prognostischer Biomarker, sondern auch als ein therapeutischer Ansatzpunkt für die Herzinsuffizienz betrachtet werden. In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass ein antifibrotisches Peptid, nämlich Ac-SDKP durch die Hemmung von Galectin-3 SDKP das kardiale fibrotische Remodelling verhinderte (Liu et al., 2009). Ac-SDKP hemmt über einen TGF- $\beta$ /Smad3-Signalweg das Galectin-3 und verhindert folglich eine kardiale Inflammation, Hypertrophie und Fibrose. In einer anderen Tiermodellstudie mit Mäusen, deren Nachlast durch eine Angiotensin-Infusion oder transversale Aortenkonstriktion erhöht wurde, konnte festgestellt werden, dass die pharmakologische Hemmung von Galectin-3 durch N-Acetyllactosamin eine kardiale Hypertrophie und Fibrose verhinderte (Yu et al., 2013). N-Acetyllactosamin reguliert durch die Hemmung des Galectin-3 die Kollagenproduktion (v.a. Kollagen I und III), Kollagenverarbeitung, Spaltung, Vernetzung und Ablagerung herunter. Dadurch werden die kardiale Hypertrophie und Fibrose verhindert. Die Ergebnisse der experimentellen Studien legen nahe, dass Galectin-3 als ein therapeutischer Ansatzpunkt zur medikamentösen Herzinsuffizienztherapie beitragen kann.

Darüber hinaus kann eine Galectin-3 Messung solche Patienten detektieren, die von einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie besonders profitieren könnten. In der „Valsartan Heart Failure Trial“ (Val-HeFT) Studie stellte sich heraus, dass Herzinsuffizienz-Patienten mit einem niedrigen Galectin-3 Wert von einer medikamentösen Therapie mit Valsartan besser profitierten (Anand et al., 2013). Die Valsartan-Therapie bei Patienten mit einer niedrigen Ausgangsserumkonzentration von Galectin-3 <16,2 ng/ml reduzierte die Rehospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz um 44% während des mittleren Follow-Up von 23 Monaten. Im

Gegensatz zeigte die Therapie mit Valsartan bei Patienten mit einem erhöhten Ausgangswert von Galectin-3  $\geq 16,2$  ng/ml keine günstige Wirkung auf die Rehospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz. Diese Ergebnisse ähneln denen der “Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure“ (CORONA) Studie (Gullestad et al., 2012). Die Therapie mit Rosuvastatin bei Herzinsuffizienz-Patienten mit einem niedrigen Galectin-3 Ausgangswert  $< 19,0$  ng/ml stand mit einer reduzierten Rehospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität während des mittleren Follow-Up von 33 Monaten im Zusammenhang. Allerdings profitierten Patienten mit einem erhöhten Galectin-3 Wert  $\geq 19,0$  ng/ml hinsichtlich einer Rehospitalisierung, Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität von der Rosuvastatin-Therapie nicht. Die Ergebnisse der beiden Studien deuten darauf hin, dass eine Messung von Galectin-3 den Zeitpunkt des Krankheitsprozesses erkennen lässt, zu dem die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie besonders gut ansprechen könnte.

#### **4.8 Limitationen der Dissertation**

Eine wesentliche Limitation dieser Dissertation besteht in der kleinen nicht-randomisierten Studienkohorte, die zur statistischen Verzerrung der sowohl univariablen als auch multivariablen Analyse führen könnte. Darüber hinaus fehlt in dieser Studie eine serielle Messung von Galectin-3. Es kann daher nicht beantwortet werden, ob Galectin-3 im weiteren Verlauf mit dem Fortschreiten der kardialen Dysfunktion im Zusammenhang stehen würde. Zudem wurden in dieser Studie auch die Erkrankungen einbezogen, die den Galectin-3 Serumwert unabhängig von der Herzfunktion beeinflussen können: wie z.B. eine chronische Niereninsuffizienz (Farrah et al., 2018; Rebholz et al., 2018; Zhang et al., 2019), COPD (Agoston-Coldea et al., 2015; Pilette et al., 2007), pulmonale Hypertonie (Barman et al., 2019; Luo et al., 2017), Kolon- (Huang et al., 2016), Prostata- (Dondoo et al., 2017) und Mammakarzinom (Boutas et al., 2019), wenn auch in sehr niedriger Fallzahl ( $n < 8$ ). Eine weitere Limitation dieser Dissertation besteht darin, dass eine fehlerhafte Auswertung der MAPSE und linksatrialen Funktion im Kardio-MRT nicht auszuschließen ist. Obwohl die Messung der MAPSE und linksatrialen Funktion im Kardio-MRT mit Hilfe einer Auswertungs-Software sorgfältig durchgeführt wurde, kann eine Fehlmessung durch eine fehlerhafte manuelle Markierung der

Referenzpunkte nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden (i.e. untersucherabhängiger Bias).

#### **4.9 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Dissertation überprüfte, ob das Vorliegen einer Herzinsuffizienz im Frühstadium durch die Verwendung von Galectin-3, der MRT-basierten MAPSE und der linksatrialen Funktion adäquat erkannt werden kann. Eine erhöhte Galectin-3 Serumkonzentration steht mit einer reduzierten MAPSE und linksatrialen Funktion im Kardio-MRT im Zusammenhang. Dies deutet darauf hin, dass Galectin-3 trotz einer normalen LVEF eine frühere Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion widerspiegelt. Darüber hinaus kann Galectin-3 eine reduzierte MAPSE und linksatriale Funktion im Kardio-MRT zuverlässig diskriminieren, die auf eine Herzinsuffizienz im Frühstadium hinweisen. Zusammenfassend ist die kombinierte Verwendung von Galectin-3 im Serum, der MRT-basierten MAPSE und der linksatrialen Funktion als Surrogatparameter für eine frühe Herzinsuffizienz im klinischen Alltag zu empfehlen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Dissertation wurde überprüft, ob Galectin-3 trotz einer normalen LVEF eine frühere Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion adäquat repräsentieren kann, die als eine reduzierte MAPSE und linksatriale Funktion im Kardio-MRT definiert ist. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 84 Patienten, die im Rahmen der klinischen Routine ein Kardio-MRT erhielten, von Februar 2015 bis Juni 2015 konsekutiv in diese Studie eingeschlossen. Zunächst konnte gezeigt werden, dass der Serumspiegel des Galectin-3 im Zuge einer abnehmenden MAPSE anstieg ( $p=0,006$ ). Anhand der C-Statistik mit Darstellung der ROC-Kurven wurde festgestellt, dass die Galectin-3 Werte eine reduzierte linksventrikuläre Funktion definiert als MAPSE von  $<8$  mm und  $<11$  mm diskriminieren konnten ( $p=0,003$ ;  $p=0,024$ ). Selbst nach Adjustierung mit NT-proBNP und klinischen Variablen, wie z.B. Alter, Geschlecht und Serum-Kreatinin in multivariablen logistischen Regressionsmodellen blieb der Zusammenhang zwischen Galectin-3 und einer reduzierten MAPSE  $<8$  mm und  $<11$  mm noch immer bestehen (OR=3,18, 95% KI 0,93-10,82,  $p=0,06$  ( $p$ -Trend $<0,1$ ); OR=3,53, 95% KI 1,24-10,05,  $p=0,018$ ). Gleichmaßen konnte gezeigt werden, dass der Serumspiegel des Galectin-3 im Zuge einer abnehmenden linksatrialen Funktion anstieg ( $p=0,003$ ). Zudem konnte in ROC-Kurven nachgewiesen werden, dass die Galectin-3 Werte im Serum eine reduzierte linksatriale Funktion von  $<45\%$  und  $<55\%$  diskriminierten ( $p=0,004$ ;  $p=0,002$ ). Auch nach Adjustierung mit NT-proBNP und klinischen Variablen in multivariablen logistischen Regressionsmodellen war Galectin-3 weiterhin mit einer reduzierten linksatrialen Funktion von  $<45\%$  und  $<55\%$  assoziiert (OR=3,46, 95% KI 1,10-10,82,  $p=0,033$ ; OR=2,64, 95% KI 0,91-7,65,  $p=0,07$  ( $p$ -Trend $<0,1$ )). Basierend auf diesen Studienergebnissen kann zusammengefasst werden, dass die kombinierte Verwendung von Galectin-3 im Serum, der MRT-basierten MAPSE und der linksatrialen Funktion die diagnostische Treffsicherheit einer frühen Herzinsuffizienz verbessern kann.



## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Agoston-Coldea, L., Lupu, S., Petrovai, D., Mocan, T., and Mousseaux, E. (2015). Correlations between echocardiographic parameters of right ventricular dysfunction and Galectin-3 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Med Ultrason* 17, 487-495.

Alam, M., Hoglund, C., Thorstrand, C., and Philip, A. (1990). Atrioventricular plane displacement in severe congestive heart failure following dilated cardiomyopathy or myocardial infarction. *J Intern Med* 228, 569-575.

Anand, I.S., Rector, T.S., Kuskowski, M., Adourian, A., Muntendam, P., and Cohn, J.N. (2013). Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail* 15, 511-518.

Aurigemma, G.P., Silver, K.H., Priest, M.A., and Gaasch, W.H. (1995). Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 26, 195-202.

Baptiste, T.A., James, A., Saria, M., and Ochieng, J. (2007). Mechano-transduction mediated secretion and uptake of galectin-3 in breast carcinoma cells: implications in the extracellular functions of the lectin. *Exp Cell Res* 313, 652-664.

Barman, S.A., Li, X., Haigh, S., Kondrikov, D., Mahboubi, K., Bordan, Z., Stepp, D.W., Zhou, J., Wang, Y., Weintraub, D.S., *et al.* (2019). Galectin-3 is expressed in vascular smooth muscle cells and promotes pulmonary hypertension through changes in proliferation, apoptosis, and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 316, L784-L797.

Barondes, S.H., Cooper, D.N., Gitt, M.A., and Leffler, H. (1994). Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem* 269, 20807-20810.

Behnes, M., Brueckmann, M., Ahmad-Nejad, P., Lang, S., Wolpert, C., Elmas, E., Kaelsch, T., Gruettner, J., Weiss, C., Borggrefe, M., *et al.* (2009). Diagnostic performance and cost effectiveness of measurements of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnea or peripheral edema. *Int J Cardiol* 135, 165-174.

Biomarkers Definitions Working, G. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69, 89-95.

Blankenberg, S., McQueen, M.J., Smieja, M., Pogue, J., Balion, C., Lonn, E., Rupprecht, H.J., Bickel, C., Tiret, L., Cambien, F., *et al.* (2006). Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 114, 201-208.

Blume, G.G., McLeod, C.J., Barnes, M.E., Seward, J.B., Pellikka, P.A., Bastiansen, P.M., and Tsang, T.S. (2011). Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 12, 421-430.

Boixel, C., Fontaine, V., Rucker-Martin, C., Milliez, P., Louedec, L., Michel, J.B., Jacob, M.P., and Hatem, S.N. (2003). Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol* 42, 336-344.

Boutas, I., Potiris, A., Brenner, W., Lebrecht, A., Hasenburger, A., Kalantaridou, S., and Schmidt, M. (2019). The expression of galectin-3 in breast cancer and its association with chemoresistance: a systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 300, 1113-1120.

Brand, B., Rydberg, E., Ericsson, G., Gudmundsson, P., and Willenheimer, R. (2002). Prognostication and risk stratification by assessment of left atrioventricular plane displacement in patients with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 83, 35-41.

Braunwald, E. (2008). Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 358, 2148-2159.

Buchner, S., Debl, K., Barlage, S., Griese, D., Fredersdorf, S., Jeron, A., Lubnow, M., Müller, T., Muders, F., Holmer, S., *et al.* (2010). Dynamic changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention: a marker of ischemic burden, reperfusion and outcome. *Clin Chem Lab Med* 48, 875-881.

Burguillos, M.A., Svensson, M., Schulte, T., Boza-Serrano, A., Garcia-Quintanilla, A., Kavanagh, E., Santiago, M., Viceconte, N., Oliva-Martin, M.J., Osman, A.M., *et al.* (2015). Microglia-Secreted Galectin-3 Acts as a Toll-like Receptor 4 Ligand and Contributes to Microglial Activation. *Cell Rep*.

Cameli, M., Sciacaluga, C., Loiacono, F., Simova, I., Miglioranza, M.H., Nistor, D., Bandera, F., Emdin, M., Giannoni, A., Ciccone, M.M., *et al.* (2019). The analysis of left atrial function predicts the severity of functional impairment in chronic heart failure: The FLASH multicenter study. *Int J Cardiol* 286, 87-91.

Carlsson, M., Ugander, M., Heiberg, E., and Arheden, H. (2007). The quantitative relationship between longitudinal and radial function in left, right, and total heart pumping in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, H636-644.

Chen, H., Chen, C., Fang, J., Wang, R., and Nie, W. (2020). Circulating galectin-3 on admission and prognosis in acute heart failure patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 25, 331-341.

Clementy, N., Piver, E., Bisson, A., Andre, C., Bernard, A., Pierre, B., Fauchier, L., and Babuty, D. (2018). Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci* 19.

Collinson, P.O., and Gaze, D.C. (2007). Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction--an overview. *Heart Lung Circ* 16 Suppl 3, S71-82.

Cowles, E.A., Agrwal, N., Anderson, R.L., and Wang, J.L. (1990). Carbohydrate-binding protein 35. Isoelectric points of the polypeptide and a phosphorylated derivative. *J Biol Chem* 265, 17706-17712.

Dagher, S.F., Wang, J.L., and Patterson, R.J. (1995). Identification of galectin-3 as a factor in pre-mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 1213-1217.

Daniels, L.B., Clopton, P., Laughlin, G.A., Maisel, A.S., and Barrett-Connor, E. (2014). Galectin-3 is independently associated with cardiovascular mortality in community-dwelling older adults without known cardiovascular disease: The Rancho Bernardo Study. *Am Heart J* 167, 674-682 e671.

Davidson, P.J., Li, S.Y., Lohse, A.G., Vandergaast, R., Verde, E., Pearson, A., Patterson, R.J., Wang, J.L., and Arnoys, E.J. (2006). Transport of galectin-3 between the nucleus and cytoplasm. I. Conditions and signals for nuclear import. *Glycobiology* 16, 602-611.

de Boer, R.A., Lok, D.J., Jaarsma, T., van der Meer, P., Voors, A.A., Hillege, H.L., and van Veldhuisen, D.J. (2011). Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 43, 60-68.

de Boer, R.A., Voors, A.A., Muntendam, P., van Gilst, W.H., and van Veldhuisen, D.J. (2009). Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 11, 811-817.

de Lemos, J.A., McGuire, D.K., and Drazner, M.H. (2003). B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362, 316-322.

Di Salvo, G., Caso, P., Lo Piccolo, R., Fusco, A., Martiniello, A.R., Russo, M.G., D'Onofrio, A., Severino, S., Calabro, P., Pacileo, G., *et al.* (2005). Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 112, 387-395.

Doesch, C., and Papavassiliu, T. (2014). Diagnosis and management of ischemic cardiomyopathy: Role of cardiovascular magnetic resonance imaging. *World J Cardiol* 6, 1166-1174.

Doesch, C., Sperb, A., Sudarski, S., Lossnitzer, D., Rudic, B., Tulumen, E., Heggemann, F., Schimpf, R., Schoenberg, S.O., Borggrefe, M., *et al.* (2015). Mitral annular plane systolic excursion is an easy tool for fibrosis detection by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis* 108, 356-366.

Dondoo, T.O., Fukumori, T., Daizumoto, K., Fukawa, T., Kohzuki, M., Kowada, M., Kusahara, Y., Mori, H., Nakatsuji, H., Takahashi, M., *et al.* (2017). Galectin-3 Is Implicated in Tumor Progression and Resistance to Anti-androgen Drug Through Regulation of Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer. *Anticancer Res* 37, 125-134.

Dumic, J., Dabelic, S., and Fogel, M. (2006). Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 1760, 616-635.

Dumic, J., Lauc, G., Hadzija, M., and Fogel, M. (2000). Transfer to in vitro conditions influences expression and intracellular distribution of galectin-3 in murine peritoneal macrophages. *Z Naturforsch C* 55, 261-266.

Edelmann, F., Holzendorf, V., Wachter, R., Nolte, K., Schmidt, A.G., Kraigher-Krainer, E., Duvinage, A., Unkelbach, I., Dungen, H.D., Tschöpe, C., *et al.* (2015). Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail* 17, 214-223.

Elad-Sfadia, G., Haklai, R., Balan, E., and Kloog, Y. (2004). Galectin-3 augments K-Ras activation and triggers a Ras signal that attenuates ERK but not phosphoinositide 3-kinase activity. *J Biol Chem* 279, 34922-34930.

Elnoamany, M.F., and Abdelhameed, A.K. (2006). Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: correlation with brain natriuretic peptide levels. *Eur J Echocardiogr* 7, 187-198.

Emilsson, K., and Wandt, B. (2000). The relation between mitral annulus motion and ejection fraction changes with age and heart size. *Clin Physiol* 20, 38-43.

Farrah, T.E., Anand, A., Miller-Hodges, E., Mills, N.L., Webb, D.J., and Dhaun, N. (2018). Endothelin antagonism reduces circulating galectin-3 in patients with proteinuric chronic kidney disease. *Kidney Int* 93, 270.

Felker, G.M., Fiuzat, M., Shaw, L.K., Clare, R., Whellan, D.J., Bettari, L., Shirolkar, S.C., Donahue, M., Kitzman, D.W., Zannad, F., *et al.* (2012). Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail* 5, 72-78.

Fichtner-Feigl, S., Strober, W., Kawakami, K., Puri, R.K., and Kitani, A. (2006). IL-13 signaling through the IL-13 $\alpha$ 2 receptor is involved in induction of TGF- $\beta$ 1 production and fibrosis. *Nat Med* 12, 99-106.

Frangogiannis, N.G., Smith, C.W., and Entman, M.L. (2002). The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 53, 31-47.

French, B., Wang, L., Ky, B., Brandimarto, J., Basuray, A., Fang, J.C., Sweitzer, N.K., and Cappola, T.P. (2016). Prognostic Value of Galectin-3 for Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *J Card Fail* 22, 256-262.

Funasaka, T., Raz, A., and Nangia-Makker, P. (2014). Nuclear transport of galectin-3 and its therapeutic implications. *Semin Cancer Biol* 27, 30-38.

Gabius, H.J. (2006). Cell surface glycans: the why and how of their functionality as biochemical signals in lectin-mediated information transfer. *Crit Rev Immunol* 26, 43-79.

Goldberger, J.J., Arora, R., Green, D., Greenland, P., Lee, D.C., Lloyd-Jones, D.M., Markl, M., Ng, J., and Shah, S.J. (2015). Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation* 132, 278-291.

Gonzalez, G.E., Cassaglia, P., Noli Truant, S., Fernandez, M.M., Wilensky, L., Volberg, V., Malchiodi, E.L., Morales, C., and Gelpi, R.J. (2014). Galectin-3 is essential for early wound healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Int J Cardiol* 176, 1423-1425.

Grandin, E.W., Jarolim, P., Murphy, S.A., Ritterova, L., Cannon, C.P., Braunwald, E., and Morrow, D.A. (2012). Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin Chem* 58, 267-273.

Greenbaum, R.A., Ho, S.Y., Gibson, D.G., Becker, A.E., and Anderson, R.H. (1981). Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 45, 248-263.

Gruson, D., Mancini, M., Ahn, S.A., and Rousseau, M.F. (2014). Galectin-3 testing: validity of a novel automated assay in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Clin Chim Acta* 429, 189-193.

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

Gupta, S., Matulevicius, S.A., Ayers, C.R., Berry, J.D., Patel, P.C., Markham, D.W., Levine, B.D., Chin, K.M., de Lemos, J.A., Peshock, R.M., *et al.* (2013). Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J* 34, 278-285.

Hall, C. (2004). Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 6, 257-260.

Hammerstingl, C., Schwekendiek, M., Momcilovic, D., Schueler, R., Sinning, J.M., Schrickel, J.W., Mittmann-Braun, E., Nickenig, G., and Lickfett, L. (2012). Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23, 247-255.

Hanif, W., Alex, L., Su, Y., Shinde, A.V., Russo, I., Li, N., and Frangogiannis, N.G. (2017). Left atrial remodeling, hypertrophy, and fibrosis in mouse models of heart failure. *Cardiovasc Pathol* 30, 27-37.

Hanley, J.A., and McNeil, B.J. (1983). A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148, 839-843.

Hashmi, S., and Al-Salam, S. (2015). Galectin-3 is expressed in the myocardium very early post-myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 24, 213-223.

Henderson, N.C., Mackinnon, A.C., Farnworth, S.L., Kipari, T., Haslett, C., Iredale, J.P., Liu, F.T., Hughes, J., and Sethi, T. (2008). Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 172, 288-298.

Henderson, N.C., Mackinnon, A.C., Farnworth, S.L., Poirier, F., Russo, F.P., Iredale, J.P., Haslett, C., Simpson, K.J., and Sethi, T. (2006). Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 5060-5065.

Henderson, N.C., and Sethi, T. (2009). The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev* 230, 160-171.

Herrmann, S., Stork, S., Niemann, M., Lange, V., Strotmann, J.M., Frantz, S., Beer, M., Gattenlohner, S., Voelker, W., Ertl, G., *et al.* (2011). Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol* 58, 402-412.

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

Ho, J.E., Liu, C., Lyass, A., Courchesne, P., Pencina, M.J., Vasan, R.S., Larson, M.G., and Levy, D. (2012). Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 60, 1249-1256.

Ho, J.E., Yin, X., Levy, D., Vasan, R.S., Magnani, J.W., Ellinor, P.T., McManus, D.D., Lubitz, S.A., Larson, M.G., and Benjamin, E.J. (2014). Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am Heart J* 167, 729-734 e721.

Hoit, B.D., Shao, Y., Gabel, M., and Walsh, R.A. (1995). Left atrial mechanical and biochemical adaptation to pacing induced heart failure. *Cardiovasc Res* 29, 469-474.

Hrynchyshyn, N., Jourdain, P., Desnos, M., Diebold, B., and Funck, F. (2013). Galectin-3: a new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 106, 541-546.

Hsu, D.K., Dowling, C.A., Jeng, K.C., Chen, J.T., Yang, R.Y., and Liu, F.T. (1999). Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 81, 519-526.

Hsu, D.K., and Liu, F.T. (2002). Regulation of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconj J* 19, 507-515.

Huang, Z., Ai, Z., Li, N., Xi, H., Gao, X., Wang, F., Tan, X., and Liu, H. (2016). Over expression of galectin-3 associates with short-term poor prognosis in stage II colon cancer. *Cancer Biomark* 17, 445-455.

Imran, T.F., Shin, H.J., Mathenge, N., Wang, F., Kim, B., Joseph, J., Gaziano, J.M., and Djousse, L. (2017). Meta-Analysis of the Usefulness of Plasma Galectin-3 to Predict the Risk of Mortality in Patients With Heart Failure and in the General Population. *Am J Cardiol* 119, 57-64.

Jagodzinski, A., Havulinna, A.S., Appelbaum, S., Zeller, T., Jousilahti, P., Skytte-Johanssen, S., Hughes, M.F., Blankenberg, S., and Salomaa, V. (2015). Predictive value of galectin-3 for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. *Int J Cardiol* 192, 33-39.

Januzzi, J.L., Jr., Camargo, C.A., Anwaruddin, S., Baggish, A.L., Chen, A.A., Krauser, D.G., Tung, R., Cameron, R., Nagurny, J.T., Chae, C.U., *et al.* (2005). The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 95, 948-954.

Jha, S., Goldberg, A., and Stellingworth, M. (2011). MR Imaging of Nonischemic Cardiomyopathy. *PET Clin* 6, 475-487.

Jones, C.J., Raposo, L., and Gibson, D.G. (1990). Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J* 63, 215-220.

Joshi, A.A., Lerman, J.B., Abera, T.M., Afshar, M., Teague, H.L., Rodante, J.A., Krishnamoorthy, P., Ng, Q., Aridi, T.Z., Salahuddin, T., *et al.* (2016). GlycA Is a Novel Biomarker of Inflammation and Subclinical Cardiovascular Disease in Psoriasis. *Circ Res*.

Kang, S.H., Park, J.J., Choi, D.J., Yoon, C.H., Oh, I.Y., Kang, S.M., Yoo, B.S., Jeon, E.S., Kim, J.J., Cho, M.C., *et al.* (2015). Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart* 101, 1881-1888.

Karakilic, E., Kepez, A., Abali, G., Coskun, F., Kunt, M., and Tokgozoglu, L. (2010). The relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure admitted to the emergency department. *Anadolu Kardiyol Derg* 10, 143-149.

Kelder, J.C., Cramer, M.J., Verweij, W.M., Grobbee, D.E., and Hoes, A.W. (2011). Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 17, 729-734.

Keren, G., Sonnenblick, E.H., and LeJemtel, T.H. (1988). Mitral anulus motion. Relation to pulmonary venous and transmitral flows in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 78, 621-629.

Kim, S.H., Weiss, C., Hoffmann, U., Borggrefe, M., Akin, I., and Behnes, M. (2017). Advantages and Limitations of Current Biomarker Research: From Experimental Research to Clinical Application. *Curr Pharm Biotechnol* 18, 445-455.

Koller, K.J., and Goeddel, D.V. (1992). Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 86, 1081-1088.

Kone, B.C. (2001). Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 51, 429-441.

Kuchynka, P., Podzimkova, J., Masek, M., Lambert, L., Cerny, V., Danek, B., and Palecek, T. (2015). The Role of Magnetic Resonance Imaging and Cardiac

Computed Tomography in the Assessment of Left Atrial Anatomy, Size, and Function. *Biomed Res Int* 2015, 247865.

Kuhl, J.T., Moller, J.E., Kristensen, T.S., Kelbaek, H., and Kofoed, K.F. (2011). Left atrial function and mortality in patients with NSTEMI an MDCT study. *JACC Cardiovasc Imaging* 4, 1080-1087.

Laaf, D., Bojarova, P., Elling, L., and Kren, V. (2019). Galectin-Carbohydrate Interactions in Biomedicine and Biotechnology. *Trends Biotechnol* 37, 402-415.

Laing, J.G., and Wang, J.L. (1988). Identification of carbohydrate binding protein 35 in heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. *Biochemistry* 27, 5329-5334.

Lee, Y.J., Song, Y.K., Song, J.J., Siervo-Sassi, R.R., Kim, H.R., Li, L., Spitz, D.R., Lokshin, A., and Kim, J.H. (2003). Reconstitution of galectin-3 alters glutathione content and potentiates TRAIL-induced cytotoxicity by dephosphorylation of Akt. *Exp Cell Res* 288, 21-34.

Levin, E.R., Gardner, D.G., and Samson, W.K. (1998). Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339, 321-328.

Li, L., Selvin, E., Lutsey, P.L., Hoogeveen, R.C., O'Neal, W.T., Soliman, E.Z., Chen, L.Y., and Alonso, A. (2018). Association of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) change with the risk of atrial fibrillation in the ARIC cohort. *Am Heart J* 204, 119-127.

Lin, H.M., Pestell, R.G., Raz, A., and Kim, H.R. (2002). Galectin-3 enhances cyclin D(1) promoter activity through SP1 and a cAMP-responsive element in human breast epithelial cells. *Oncogene* 21, 8001-8010.

Liu, F.T. (2005). Regulatory roles of galectins in the immune response. *Int Arch Allergy Immunol* 136, 385-400.

Liu, F.T., Patterson, R.J., and Wang, J.L. (2002). Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 1572, 263-273.

Liu, L., Sakai, T., Sano, N., and Fukui, K. (2004a). Nucling mediates apoptosis by inhibiting expression of galectin-3 through interference with nuclear factor kappaB signalling. *Biochem J* 380, 31-41.

Liu, T., Jin, H., Ullenbruch, M., Hu, B., Hashimoto, N., Moore, B., McKenzie, A., Lukacs, N.W., and Phan, S.H. (2004b). Regulation of found in inflammatory zone 1 expression in bleomycin-induced lung fibrosis: role of IL-4/IL-13 and mediation via STAT-6. *J Immunol* 173, 3425-3431.

Liu, Y.H., D'Ambrosio, M., Liao, T.D., Peng, H., Rhaleb, N.E., Sharma, U., Andre, S., Gabius, H.J., and Carretero, O.A. (2009). N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296, H404-412.



- Logeart, D., Thabut, G., Jourdain, P., Chavelas, C., Beyne, P., Beauvais, F., Bouvier, E., and Solal, A.C. (2004). Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43, 635-641.
- Lok, D.J., Klip, I.T., Lok, S.I., Bruggink-Andre de la Porte, P.W., Badings, E., van Wijngaarden, J., Voors, A.A., de Boer, R.A., van Veldhuisen, D.J., and van der Meer, P. (2013). Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure. *Am J Cardiol* 112, 831-837.
- Lok, D.J., Van Der Meer, P., de la Porte, P.W., Lipsic, E., Van Wijngaarden, J., Hillege, H.L., and van Veldhuisen, D.J. (2010). Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 99, 323-328.
- Luo, H., Liu, B., Zhao, L., He, J., Li, T., Zha, L., Li, X., Qi, Q., Liu, Y., and Yu, Z. (2017). Galectin-3 mediates pulmonary vascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Hypertens* 11, 673-683 e673.
- Maack, T., Suzuki, M., Almeida, F.A., Nussenzveig, D., Scarborough, R.M., McEnroe, G.A., and Lewicki, J.A. (1987). Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 238, 675-678.
- Mackinnon, A.C., Gibbons, M.A., Farnworth, S.L., Leffler, H., Nilsson, U.J., Delaine, T., Simpson, A.J., Forbes, S.J., Hirani, N., Gaudie, J., *et al.* (2012). Regulation of transforming growth factor-beta1-driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med* 185, 537-546.
- Madrigal-Matute, J., Lindholt, J.S., Fernandez-Garcia, C.E., Benito-Martin, A., Burillo, E., Zalba, G., Beloqui, O., Llamas-Granda, P., Ortiz, A., Egido, J., *et al.* (2014). Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis. *J Am Heart Assoc* 3.
- Maisel, A.S., Krishnaswamy, P., Nowak, R.M., McCord, J., Hollander, J.E., Duc, P., Omland, T., Storrow, A.B., Abraham, W.T., Wu, A.H., *et al.* (2002). Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347, 161-167.
- Matos, J., Kronzon, I., Panagopoulos, G., and Perk, G. (2012). Mitral annular plane systolic excursion as a surrogate for left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 25, 969-974.
- Mehul, B., and Hughes, R.C. (1997). Plasma membrane targeting, vesicular budding and release of galectin 3 from the cytoplasm of mammalian cells during secretion. *J Cell Sci* 110 ( Pt 10), 1169-1178.
- Meijers, W.C., de Boer, R.A., van Veldhuisen, D.J., Jaarsma, T., Hillege, H.L., Maisel, A.S., Di Somma, S., Voors, A.A., and Peacock, W.F. (2015). Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur J Heart Fail* 17, 1271-1282.

Melenovsky, V., Hwang, S.J., Redfield, M.M., Zakeri, R., Lin, G., and Borlaug, B.A. (2015). Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 8, 295-303.

Menon, R.P., and Hughes, R.C. (1999). Determinants in the N-terminal domains of galectin-3 for secretion by a novel pathway circumventing the endoplasmic reticulum-Golgi complex. *Eur J Biochem* 264, 569-576.

Milting, H., Ellinghaus, P., Seewald, M., Cakar, H., Bohms, B., Kassner, A., Korfer, R., Klein, M., Krahn, T., Kruska, L., *et al.* (2008). Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 27, 589-596.

Miro, O., Gonzalez de la Presa, B., Herrero-Puente, P., Fernandez Bonifacio, R., Mockel, M., Mueller, C., Casals, G., Sandalinas, S., Llorens, P., Martin-Sanchez, F.J., *et al.* (2017). The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure. *Biomarkers* 22, 731-739.

Mitchell, J.H., and Shapiro, W. (1969). Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am J Cardiol* 23, 556-567.

Moller, J.E., Hillis, G.S., Oh, J.K., Seward, J.B., Reeder, G.S., Wright, R.S., Park, S.W., Bailey, K.R., and Pellikka, P.A. (2003). Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 107, 2207-2212.

Morrow, D.A., de Lemos, J.A., Sabatine, M.S., Murphy, S.A., Demopoulos, L.A., DiBattiste, P.M., McCabe, C.H., Gibson, C.M., Cannon, C.P., and Braunwald, E. (2003). Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 41, 1264-1272.

Mueller, C., Scholer, A., Laule-Kilian, K., Martina, B., Schindler, C., Buser, P., Pfisterer, M., and Perruchoud, A.P. (2004). Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350, 647-654.

Nakao, K., Ogawa, Y., Suga, S., and Imura, H. (1992). Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens* 10, 907-912.

O'Brien, R.J., Squire, I.B., Demme, B., Davies, J.E., and Ng, L.L. (2003). Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 5, 499-506.

Ochieng, J., Furtak, V., and Lukyanov, P. (2002). Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconj J* 19, 527-535.

Omland, T., Sabatine, M.S., Jablonski, K.A., Rice, M.M., Hsia, J., Wergeland, R., Landaas, S., Rouleau, J.L., Domanski, M.J., Hall, C., *et al.* (2007). Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol* 50, 205-214.

- Osranek, M., Bursi, F., Bailey, K.R., Grossardt, B.R., Brown, R.D., Jr., Kopecky, S.L., Tsang, T.S., and Seward, J.B. (2005). Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J* 26, 2556-2561.
- Pagel, P.S., Kehl, F., Gare, M., Hettrick, D.A., Kersten, J.R., and Warltier, D.C. (2003). Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 98, 975-994.
- Palazzuoli, A., Silverberg, D.S., Calabro, A., Spinelli, T., Quatrini, I., Campagna, M.S., Franci, B., and Nuti, R. (2009). Beta-erythropoietin effects on ventricular remodeling, left and right systolic function, pulmonary pressure, and hospitalizations in patients affected with heart failure and anemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 53, 462-467.
- Pandey, K.N., Oliver, P.M., Maeda, N., and Smithies, O. (1999). Hypertension associated with decreased testosterone levels in natriuretic peptide receptor-A gene-knockout and gene-duplicated mutant mouse models. *Endocrinology* 140, 5112-5119.
- Parissis, J.T., Kourea, K., Panou, F., Farmakis, D., Paraskevidis, I., Ikonomidis, I., Filippatos, G., and Kremastinos, D.T. (2008). Effects of darbepoetin alpha on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 155, 751 e751-757.
- Pilette, C., Colinet, B., Kiss, R., Andre, S., Kaltner, H., Gabius, H.J., Delos, M., Vaerman, J.P., Decramer, M., and Sibille, Y. (2007). Increased galectin-3 expression and intra-epithelial neutrophils in small airways in severe COPD. *Eur Respir J* 29, 914-922.
- Polat, V., Bozcali, E., Uygun, T., Opan, S., and Karakaya, O. (2016). Diagnostic significance of serum galectin-3 levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol* 71, 191-197.
- Potter, L.R., Yoder, A.R., Flora, D.R., Antos, L.K., and Dickey, D.M. (2009). Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*, 341-366.
- Puglisi, F., Minisini, A.M., Barbone, F., Intersimone, D., Aprile, G., Puppini, C., Damante, G., Paron, I., Tell, G., Piga, A., *et al.* (2004). Galectin-3 expression in non-small cell lung carcinoma. *Cancer Lett* 212, 233-239.
- Qin, J.X., Shiota, T., Tsujino, H., Saracino, G., White, R.D., Greenberg, N.L., Kwan, J., Popovic, Z.B., Agler, D.A., Stewart, W.J., *et al.* (2004). Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular ejection fraction: real-time three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging studies. *Eur J Echocardiogr* 5, 407-415.
- Rademaker, M.T., Charles, C.J., Kosoglou, T., Protter, A.A., Espiner, E.A., Nicholls, M.G., and Richards, A.M. (1997). Clearance receptors and endopeptidase: equal role in natriuretic peptide metabolism in heart failure. *Am J Physiol* 273, H2372-2379.

Raimond, J., Zimonjic, D.B., Mignon, C., Mattei, M., Popescu, N.C., Monsigny, M., and Legrand, A. (1997). Mapping of the galectin-3 gene (LGALS3) to human chromosome 14 at region 14q21-22. *Mamm Genome* 8, 706-707.

Rebholz, C.M., Selvin, E., Liang, M., Ballantyne, C.M., Hoogeveen, R.C., Aguilar, D., McEvoy, J.W., Grams, M.E., and Coresh, J. (2018). Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int* 93, 252-259.

Rossi, A., Temporelli, P.L., Quintana, M., Dini, F.L., Ghio, S., Hillis, G.S., Klein, A.L., Marsan, N.A., Prior, D.L., Yu, C.M., *et al.* (2009). Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 11, 929-936.

Russo, C., Jin, Z., Homma, S., Rundek, T., Elkind, M.S., Sacco, R.L., and Di Tullio, M.R. (2012). Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. *Heart* 98, 813-820.

Rydberg, E., Arlbrandt, M., Gudmundsson, P., Erhardt, L., and Willenheimer, R. (2003). Left atrioventricular plane displacement predicts cardiac mortality in patients with chronic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 91, 1-7.

Rydberg, E., Gudmundsson, P., Kennedy, L., Erhardt, L., and Willenheimer, R. (2004). Left atrioventricular plane displacement but not left ventricular ejection fraction is influenced by the degree of aortic stenosis. *Heart* 90, 1151-1155.

Saha, S.K., Anderson, P.L., Caracciolo, G., Kiotsekoglou, A., Wilansky, S., Govind, S., Mori, N., and Sengupta, P.P. (2011). Global left atrial strain correlates with CHADS2 risk score in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 24, 506-512.

Sano, H., Hsu, D.K., Yu, L., Apgar, J.R., Kuwabara, I., Yamanaka, T., Hirashima, M., and Liu, F.T. (2000). Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 165, 2156-2164.

Santos, A.B., Roca, G.Q., Claggett, B., Sweitzer, N.K., Shah, S.J., Anand, I.S., Fang, J.C., Zile, M.R., Pitt, B., Solomon, S.D., *et al.* (2016). Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 9, e002763.

Sato, S., Ouellet, N., Pelletier, I., Simard, M., Rancourt, A., and Bergeron, M.G. (2002). Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *J Immunol* 168, 1813-1822.

Schneider, C., Malisius, R., Krause, K., Lampe, F., Bahlmann, E., Boczor, S., Antz, M., Ernst, S., and Kuck, K.H. (2008). Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 29, 1397-1409.

Serra, J.L., and Bendersky, M. (2008). Atrial fibrillation and renin-angiotensin system. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2, 215-223.

Seydelmann, N., Liu, D., Kramer, J., Drechsler, C., Hu, K., Nordbeck, P., Schneider, A., Stork, S., Bijnens, B., Ertl, G., *et al.* (2016). High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc* 5.

Shah, R.V., Chen-Tournoux, A.A., Picard, M.H., van Kimmenade, R.R., and Januzzi, J.L. (2010). Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 12, 826-832.

Shalom-Feuerstein, R., Cooks, T., Raz, A., and Kloog, Y. (2005). Galectin-3 regulates a molecular switch from N-Ras to K-Ras usage in human breast carcinoma cells. *Cancer Res* 65, 7292-7300.

Sharma, U., Rhaleb, N.E., Pokharel, S., Harding, P., Rasoul, S., Peng, H., and Carretero, O.A. (2008). Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294, H1226-1232.

Sharma, U.C., Pokharel, S., van Brakel, T.J., van Berlo, J.H., Cleutjens, J.P., Schroen, B., Andre, S., Crijns, H.J., Gabius, H.J., Maessen, J., *et al.* (2004). Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 110, 3121-3128.

Silva, J.A., Khuri, B., Barbee, W., Fontenot, D., and Cheirif, J. (1996). Systolic excursion of the mitral annulus to assess septal function in paradoxical septal motion. *Am Heart J* 131, 138-145.

Simonson, J.S., and Schiller, N.B. (1989). Descent of the base of the left ventricle: an echocardiographic index of left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2, 25-35.

Singsaas, E.G., Manhenke, C.A., Dickstein, K., and Orn, S. (2016). Circulating Galectin-3 Levels Are Increased in Patients with Ischemic Heart Disease, but Are Not Influenced by Acute Myocardial Infarction. *Cardiology* 134, 398-405.

Soeki, T., Fukuda, N., Shinohara, H., Sakabe, K., Onose, Y., Sawada, Y., and Tamura, Y. (2002). Mitral inflow and mitral annular motion velocities in patients with mitral annular calcification: evaluation by pulsed Doppler echocardiography and pulsed Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 3, 128-134.

Stoica, A., Sorodoc, V., Lionte, C., Jaba, I.M., Costache, I., Anisie, E., Tuchilus, C., Rusalim Petris, O., Sirbu, O., Jaba, E., *et al.* (2019). Acute cardiac dyspnea in the emergency department: diagnostic value of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide and galectin-3. *J Int Med Res* 47, 159-172.

Sundblad, V., Croci, D.O., and Rabinovich, G.A. (2011). Regulated expression of galectin-3, a multifunctional glycan-binding protein, in haematopoietic and non-haematopoietic tissues. *Histol Histopathol* 26, 247-265.

Svealv, B.G., Olofsson, E.L., and Andersson, B. (2008). Ventricular long-axis function is of major importance for long-term survival in patients with heart failure. *Heart* 94, 284-289.

Swarte, V.V., Mebius, R.E., Joziase, D.H., Van den Eijnden, D.H., and Kraal, G. (1998). Lymphocyte triggering via L-selectin leads to enhanced galectin-3-mediated binding to dendritic cells. *Eur J Immunol* 28, 2864-2871.

To, A.C., Flamm, S.D., Marwick, T.H., and Klein, A.L. (2011). Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging* 4, 788-798.

van Amerongen, M.J., Harmsen, M.C., van Rooijen, N., Petersen, A.H., and van Luyn, M.J. (2007). Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice. *Am J Pathol* 170, 818-829.

van der Velde, A.R., Meijers, W.C., Ho, J.E., Brouwers, F.P., Rienstra, M., Bakker, S.J., Muller Kobold, A.C., van Veldhuisen, D.J., van Gilst, W.H., van der Harst, P., *et al.* (2016). Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population. *Heart* 102, 1134-1141.

van Kimmenade, R.R., Januzzi, J.L., Jr., Ellinor, P.T., Sharma, U.C., Bakker, J.A., Low, A.F., Martinez, A., Crijns, H.J., MacRae, C.A., Menheere, P.P., *et al.* (2006). Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 48, 1217-1224.

Vanderheyden, M., Bartunek, J., and Goethals, M. (2004). Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 6, 261-268.

Vergaro, G., Del Franco, A., Giannoni, A., Prontera, C., Ripoli, A., Barison, A., Masci, P.G., Aquaro, G.D., Cohen Solal, A., Padeletti, L., *et al.* (2015). Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 184, 96-100.

Villa-Verde, D.M., Silva-Monteiro, E., Jasiulionis, M.G., Farias-De-Oliveira, D.A., Brentani, R.R., Savino, W., and Chammas, R. (2002). Galectin-3 modulates carbohydrate-dependent thymocyte interactions with the thymic microenvironment. *Eur J Immunol* 32, 1434-1444.

von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., and Schulz-Menger, J. (2016). Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 6.

Wandt, B., Bojo, L., Hatle, L., and Wranne, B. (1998). Left ventricular contraction pattern changes with age in normal adults. *J Am Soc Echocardiogr* 11, 857-863.

Wandt, B., Bojo, L., Tolagen, K., and Wranne, B. (1999). Echocardiographic assessment of ejection fraction in left ventricular hypertrophy. *Heart* 82, 192-198.

Wandt, B., Bojo, L., and Wranne, B. (1997). Influence of body size and age on mitral ring motion. *Clin Physiol* 17, 635-646.

Wang, N., Dang, M., Zhang, W., Lei, Y., and Liu, Z. (2020). Galectin-3 is associated with severe heart failure and death: A hospital-based study in Chinese patients. *Scand J Immunol* 91, e12826.

- Weidemann, F., Herrmann, S., Stork, S., Niemann, M., Frantz, S., Lange, V., Beer, M., Gattenlohner, S., Voelker, W., Ertl, G., *et al.* (2009). Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 120, 577-584.
- Weir, R.A., Petrie, C.J., Murphy, C.A., Clements, S., Steedman, T., Miller, A.M., McInnes, I.B., Squire, I.B., Ng, L.L., Dargie, H.J., *et al.* (2013). Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 6, 492-498.
- Welles, C.C., Ku, I.A., Kwan, D.M., Whooley, M.A., Schiller, N.B., and Turakhia, M.P. (2012). Left atrial function predicts heart failure hospitalization in subjects with preserved ejection fraction and coronary heart disease: longitudinal data from the Heart and Soul Study. *J Am Coll Cardiol* 59, 673-680.
- Wenzelburger, F.W., Tan, Y.T., Choudhary, F.J., Lee, E.S., Leyva, F., and Sanderson, J.E. (2011). Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13, 953-960.
- Wynn, T.A. (2004). Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 4, 583-594.
- Yalcin, M.U., Gurses, K.M., Kocyigit, D., Canpinar, H., Canpolat, U., Evranos, B., Yorgun, H., Sahiner, M.L., Kaya, E.B., Hazirolan, T., *et al.* (2015). The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol* 26, 635-640.
- Yang, R.Y., Hsu, D.K., and Liu, F.T. (1996). Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 6737-6742.
- Yang, R.Y., Rabinovich, G.A., and Liu, F.T. (2008). Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 10, e17.
- Yin, Q.S., Shi, B., Dong, L., and Bi, L. (2014). Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J Geriatr Cardiol* 11, 79-82.
- Yu, L., Ruifrok, W.P., Meissner, M., Bos, E.M., van Goor, H., Sanjabi, B., van der Harst, P., Pitt, B., Goldstein, I.J., Koerts, J.A., *et al.* (2013). Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail* 6, 107-117.
- Zaky, A., Grabhorn, L., and Feigenbaum, H. (1967). Movement of the mitral ring: a study in ultrasoundcardiography. *Cardiovasc Res* 1, 121-131.
- Zamora, E., Lupon, J., de Antonio, M., Galan, A., Domingo, M., Urrutia, A., Troya, M., and Bayes-Genis, A. (2014). Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure. *Int J Cardiol* 177, 171-177.
- Zhang, T., Cao, S., Yang, H., and Li, J. (2019). Prognostic impact of galectin-3 in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 51, 1005-1011.

Zhang, Y., Zhang, R., An, T., Huang, Y., Guo, X., Yin, S., Wang, Y., Ji, S., Lv, R., Zhang, J., *et al.* (2015). The utility of galectin-3 for predicting cause-specific death in hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail* 21, 51-59.



## 7 ANHANG

### Fragenkatalog zum telefonischen Follow-Up nach 6 und 12 Monaten

- Wie ist Ihr aktuelles Befinden? Wie ist Ihre Belastbarkeit in Alltagssituationen? (NYHA/CCS Stadien-Erfragung)
- Haben sich Änderungen Ihrer medikamentösen Therapie ergeben?
- Wie lange waren Sie insgesamt in stationärer Behandlung bzw. wie lange waren Sie ggfs. in intensivstationärer Behandlung?
- Wurden Sie nach Ihrem initialen stationären Aufenthalt erneut in einem Krankenhaus behandelt? Wenn ja, wann, warum und wie lange?
- Haben sich bis dato weitere relevante klinische Ereignisse ergeben? (Spezifische Fragen nach akutem Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzrhythmusstörungen, Herz-Kreislaufstillstand mit Reanimation, Tod, Nierenversagen, akute Herzinsuffizienz, Herzschrittmacher/Defibrillator-Therapie, erneute Herzkatheter-Untersuchung mit erneuter Stentimplantation/Intervention, Stentthrombosen, weitere Operationen am Herzen und anderen Organen)
- Sind Sie weiterhin einverstanden an der Beobachtungsstudie teilzunehmen und diese ggfs. zu verlängern? Wie lange dürfen wir Sie weiterhin kontaktieren?

## 8 EIGENE PUBLIKATIONEN IN BEZUG AUF DIE DISSERTATION

*Galectin-3 reflects Mitral Annular Plane Systolic Excursion being assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging.*

Kim SH, Behnes M, Natale M, Hoffmann J, Reckord N, Hoffmann U, Budjan J, Henzler T, Papavassiliu T, Borggreffe M, Bertsch T, Akin I.

Publiziert in: Disease Markers; 2016; 2016: 7402784.

*Galectin-3 reflects Left Atrial Function being assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging.*

Kim SH, Behnes M, Natale M, Hamed S, Hoffmann J, Hoffmann U, Budjan J, Lang S, Borggreffe M, Papavassiliu T, Bertsch T, Akin I.

Publiziert in: Clinical Laboratory; 2017 Oct 1;63(10):1701-1710.

*Advantages and Limitations of Current Biomarker Research: From Experimental Research to Clinical Application.*

Kim SH, Weiß C, Hoffmann U, Borggreffe M, Akin I, Behnes M.

Publiziert in: Current Pharmaceutical Biotechnology; 2017;18(6):445-455

## 9 CURRICULUM VITAE

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Kim, Seung-Hyun

Geburtsdatum: 01.04.1984

Geburtsort: Seoul, Süd-Korea

Familienstand: verheiratet

Vater: Kim, Jae-Jin

Mutter: Lee, Young-Soon

### SCHULISCHER WERDEGANG

1991 - 1997 Seoul Yongma Elementary School

1997 - 2000 The Attached Middle School at Konkuk University in Seoul

2000 - 2003 Daewon Senior High School in Seoul

05.11.2003 College Scholastic Ability Test

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2005/2006 Studium der Medizin

- SS 2007 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

25.03.2008 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

SS 2008 Studium der Medizin

- WS 2011/2012 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

14.06.2012 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

22.06.2012 Approbation

## 10 DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Borggreffe bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit durchzuführen.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ibrahim Akin und Herrn Prof. Dr. med. Michael Behnes für die hervorragende Betreuung mit der ständigen Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein spezieller Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Thomas Bertsch vom Institut für klinische Chemie, Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin des Klinikums Nürnberg für seine wertvollen Hinweise.

Frau Prof. Dr. med. Theano Papavassiliu möchte ich für ihre große Unterstützung bei der Bewertung von Kardio-MRT danken.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Herrn Dr. rer. nat. Siegfried Lang und Frau Prof. Dr. med. Ursula Hoffmann.

Namentlich möchte ich mich noch bei der gesamten Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben: Michèle Natale, Julia Hoffmann, Nadine Reckord.

Weiterhin danke ich den MTA's des Institutes für klinische Chemie, Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin des Klinikums Nürnberg.

Besonders danke ich auch meinen Schwiegereltern – Soon-Ki Bai und Hye-Rim Park – und Familie Flaig – Keung-Seok, Kyung-Soon und Ye-Chan Flaig – sowie Young-Hee Kiefer für ihre stete Hilfe und Unterstützung in allen Lebenslagen.

Bei meinen Eltern – Jae-Jin Kim und Young-Soon Lee – und meinem Bruder – Dae-Hyun – möchte ich mich für ihre uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung

während des gesamten Studiums und in allen anderen Lebenslagen herzlich bedanken.

Abschließend danke ich von Herzen meiner Frau – Hyoin – und meiner Tochter – Min –, ohne deren Unterstützung die vorliegende Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Diese Dissertation ist ihnen gewidmet.