

Aus dem Zentrum für Kardiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Prädiktiver Wert von Biomarkern bei Patienten mit hochgradiger  
Aortenklappenstenose vor und nach einer transfemorale  
Aortenklappenimplantation**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Victoria Buderus  
aus Taschkent

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 27.03.2024

*Emilia Buderus*

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Anforderungen an die moderne Medizin	8
1.2 Aortenklappe und deren Veränderungen	8
1.3 Ätiologie und Pathogenese der Aortenklappenstenose	9
1.4 Pathophysiologie und Klinik	9
1.5 Diagnostik	11
1.6 Therapiekonzepte	14
1.6.1 Konservative Therapie	14
1.6.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz	15
1.6.3 Transfemoraler Aortenklappenersatz (TAVI)	16
1.7 Involvierte Stoffwechselprozesse	19
1.7.1 Mit Aortenstenose assoziierte Biomarker	19
1.7.2 TAVI-assoziierte Biomarker	21
1.8 Ziel der Dissertation	23
2 Material und Methoden	25
2.1 Konzeption der Arbeit	25
2.2 Patientenauswahl	25
2.3 Vorbereitung und Durchführung der TAVI	26
2.3.1 Präinterventionelle Diagnostik	26
2.3.2 Erhebung und Auswertung der Echokardiografieaufnahmen	26
2.3.3 Zugangsweg, Klappenauswahl und Ablauf der TAVI	30
2.4 Datenerfassung	31
2.4.1 Datensammlung und Speicherung	31
2.4.2 Patientenbefragung	31
2.4.3 Vitalparameter, Laborwerte, NYHA-Status, 6-Minuten-Gehtest	32
2.5 Biobanking	32
2.5.1 Probengewinnung und Lagerung	32
2.5.2 Olink System	33
2.6 Primäre und sekundäre Studienendpunkte	33
2.6.1 Statistische Auswertung	34
2.6.2 Maschinelles Lernen	34
3 Ergebnisse	36
3.1 Eingeschlossene Studienpatienten	36

3.2	Ausgangsmerkmale der untersuchten Studienpatienten	37
3.3	Implantierte Klappentypen	40
3.4	Periprozedurale Ergebnisse und Komplikationen	41
3.4.1	Mortalität innerhalb von 30 Tagen	41
3.4.2	Prozedurerfolg	41
3.4.3	Postprozedurale Komplikationen	42
3.5	Verlauf der klinischen Symptomatik	42
3.6	Proteomische Prädiktoren für Mortalität	43
3.6.1	Ergebnisse des maschinellen Lernens	43
3.6.2	Protein Score als Prädiktor postprozeduraler Mortalität	44
4	Diskussion	47
4.1	Einschränkung und Vorteile der Arbeit	47
4.2	Basischarakteristika des Patientenkollektivs	48
4.2.1	Funktioneller Status	49
4.3	Komplikationen	50
4.4	Verlauf der echokardiografischen Parameter	51
4.5	Vorhersagekraft der Score-Modelle zur Risikostratifizierung	54
4.5.1	EuroSCORE II	54
4.5.2	ProteinScore assoziierte Proteine	55
4.5.3	sST2	56
4.5.4	GDF-15	57
4.5.5	LTBR, E-Selektin, MCP-1(CCL2)	59
4.5.6	EPHB4	62
4.5.7	PI3 (Elafin)	64
4.5.8	TfR1 (CD71)	65
4.5.9	Immunmodulation und Remodelling vor und nach TAVI	66
5	Zusammenfassung	68
6	Literaturverzeichnis	69
7	Anhang	85
8	Danksagung	88
9	Tabellarischer Lebenslauf	89

## **Abkürzungsverzeichnis**

AB0	Blutgruppensystem
ADAM	A Disintegrin And Metalloproteinase
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
BL	baseline, Zeitpunkt vor der Intervention
BNP	brain natriuretic peptide
CCL2	CC-Chemokin-Ligand-2
CRF	cardiovascular risk factor
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DNA	Dexoxyribonukleinsäure
ECV	Extrazellulärvolumen
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
EKG	Elektrokardiogramm
EPHB4	Ephrin receptor B4
ESC	European society of cardiology
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operation Risk Evaluation II
FU	follow-up
GDF	Growth differentiation factor
IL	Interleukin
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	linksatrial
LGE	Late gadolinium enhancement

LIGHT	homologous to lymphotoxin, exhibits inducible expression and competes with HSV glycoprotein D for binding to herpesvirus entry mediator, a receptor expressed on T lymphocytes
LTBR	Lymphotoxin beta receptor
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiac event
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MMP	Matrix-Metalloprotease
NF-kappaB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
PCI	Perkutane Koronarintervention
PEA	proximity extension assay
PI3	Protease Inhibitor 3
$P_{\max}$	maximum (pressure) gradient
$P_{\text{mean}}$	mean (pressure) gradient
PVR	paravalvular regurgitation
SD	Standardabweichung
sST2	soluble suppression of tumorigenicity 2
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TAVI	Transfemorale Aortenklappenimplantation
TEE	transösophageale Echokardiografie
TfR1	Transferrin-Rezeptor 1

TNF	Tumornekrosefaktor
TTE	transthorakale Echokardiografie
VARC3	Valve Academic Research Consortium 3



## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Makroskopisches Präparat einer normalen (a) und einer hochgradig stenosierten (b) Aortenklappe .....	10
<b>Abbildung 2:</b> Natürlicher Verlauf einer unbehandelten schweren Aortenklappenstenose vor und nach dem Einsetzen der typischen Symptome .....	11
<b>Abbildung 3:</b> Bestimmung der Klappenöffnungsfläche (KÖF) mit Hilfe der transthorakalen Echokardiografie (TTE). .....	12
<b>Abbildung 4:</b> Rekonstruktion der Klappenmorphologie und Kalzifizierungsgrade von Aortenklappen aus CT-Aufnahmen. ....	13
<b>Abbildung 5:</b> Ergebnisse der Computertomografie zur Interventionsplanung. ....	14
<b>Abbildung 6:</b> Valve Academic Research Consortium (VARC)-3-Kriterien zur Bewertung der Sicherheit, des Prozedurerfolgs und der Indikation einer TAVI.....	19
<b>Abbildung 7:</b> Erklärungsmodell zur Pathogenese der kalzifizierenden Aortenstenose .....	20
<b>Abbildung 8:</b> Einschlusskriterien für die TAVI-Kohorte. ....	25
<b>Abbildung 9:</b> Beurteilte echokardiographische Parameter .....	26
<b>Abbildung 10:</b> Anwendung des Bernoulli-Gesetzes zur Berechnung der Klappenöffnungsfläche nach Kontinuitätsgleichung .....	27
<b>Abbildung 11:</b> Referenzwerte für die systolische Funktion in Abhängigkeit von der LVEF. 28	
<b>Abbildung 12:</b> Echokardiographische Bestimmung der diastolischen Funktion.....	30
<b>Abbildung 13:</b> Referenzwerte zur Bestimmung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. ....	30
<b>Abbildung 14:</b> Flow-Diagramm der Probenauswahl .....	36
<b>Abbildung 15:</b> Geschlechtsabhängige Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und Angabe der Dyspnoe nach NYHA-Klassifikation.....	43
<b>Abbildung 16:</b> Zusammenfassung der im Rahmen des maschinellen Lernens ermittelten Outcome relevanten Proteine .....	44
<b>Abbildung 17:</b> Überlebenszeiten der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach TAVI oder während des gesamten Beobachtungszeitraums in Abhängigkeit vom Protein Score Wert bei BL oder FU.....	46
<b>Abbildung 18:</b> ROC-Analysen nach EuroSCORE II.....	87

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Basischarakteristika der analysierten Studienpatienten. ....	38
<b>Tabelle 2:</b> Implantierte Klappentypen .....	40
<b>Tabelle 3:</b> Periprozedurale Ergebnisse und Komplikationen. ....	41
<b>Tabelle 4:</b> Erfasste Proteine im Olink Target 96 Cardiovascular III Biomarker Assay .....	85
<b>Tabelle 5:</b> NYHA-Status und Ergebnisse der 6-Minuten-Gehtests im zeitlichen Verlauf vor und nach einer TAVI.....	86

# **1 Einleitung**

## **1.1 Anforderungen an die moderne Medizin**

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Bevölkerung der westlichen Industrieländer mehrfach verändert. Infolge des demografischen Wandels wurden eine Steigerung der Lebenserwartung, niedrigere Sterblichkeitsraten und aufgrund verbesserter Therapie und Prävention - eine Verzögerung der ersten Krankheitsanzeichen bei älteren Bevölkerungsgruppen beobachtet. Andererseits ist mit der steigenden Lebenserwartung eine Zunahme der Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen zu verzeichnen. Diese Erkenntnisse führen zum steigenden Interesse am Verständnis solcher Erkrankungen, insbesondere weil 48% Prozent der Todesursachen in der westlichen Welt auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen sind [1]. Trotz Verbesserung in der Prävention und Therapie solcher Erkrankungen und sinkenden Mortalitätszahlen, wird eine deutliche Abnahme dieser Verbesserungstendenz erwartet. Die wichtigsten Ursachen dafür sind das zunehmende Auftreten von Risikofaktoren (z.B. Adipositas und passiver Lebensstil, bereits bei jungen Erwachsenen). Dies stellt die moderne Medizin sowie die Gesellschaft im Allgemeinen vor der Herausforderung verfügbare Therapieverfahren auf ihre Effektivität und Effizienz laufend zu überprüfen und zu verbessern. Während die Techniken der konventionellen Herz-/Gefäßchirurgie vor wenigen Jahrzehnten die einzige Therapieoption für Patienten mit Herzerkrankungen wie z.B. koronarer Herzkrankheit oder Herzklappenerkrankungen darstellten, gehören interventionelle Katheterverfahren mittlerweile zum etablierten Standard im Klinikalltag. Allein durch den minimal-invasiven, häufig zum besseren Verständnis als „Schlüsselloch-Prinzip“ bezeichneten, Zugang finden diese Behandlungsoptionen bessere Akzeptanz von Seiten der behandlungsbedürftigen Patienten. Ausgehend davon, dass Patientenwünsche einen großen Stellenwert bei der Auswahl der Behandlung haben, lässt sich eine Tendenz zugunsten interventioneller Therapiekonzepte in Zukunft erwarten. Interventionelle Verfahren und die dafür notwendigen Materialien unterliegen aufgrund der beschriebenen Herausforderungen einer ständigen Weiterentwicklung. Damit gehen auch einige zu erforschende Fragenstellungen einher.

## **1.2 Aortenklappe und deren Veränderungen**

Die Aortenklappe ist eine ca. 2,5-3,5 cm<sup>2</sup> große Herzklappe und stellt den Übergang zwischen dem Herz und dem großen Kreislauf dar. Sie besteht aus drei Taschen, deren Öffnung und Schluss durch die Druckunterschiede im linken Ventrikel und der Aorta gesteuert werden. Eine

Verengung dieser Klappe, Aortenklappenstenose (AS) genannt, ist mit einer Prävalenz von über 3 Prozent die häufigste primäre Herzklappenerkrankung im Alter über 65 Jahren in Europa und Nordamerika [2]. Aufgrund zunehmender Lebenserwartung und alternder Gesellschaft wird die Prävalenz dieser Erkrankung steigen [3]. Eine Aortenklappensklerose, die als präklinische Vorstufe der AS eine fokale Verdickung und Verkalkung der Taschenränder und -basis ohne Verengung des Blutausflusstraktes darstellt, ist bei 25% der über 65-jährigen und bei 50% der über 80-jährigen zu beobachten [4]. Gleichzeitig ist bereits eine Aortenklappensklerose mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen und höheren Gesamtmortalität assoziiert [4]. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter signifikant zu und führt pro Jahr in 1,8-1,9 Prozent der Fälle zu einer Stenose [5].

### **1.3 Ätiologie und Pathogenese der Aortenklappenstenose**

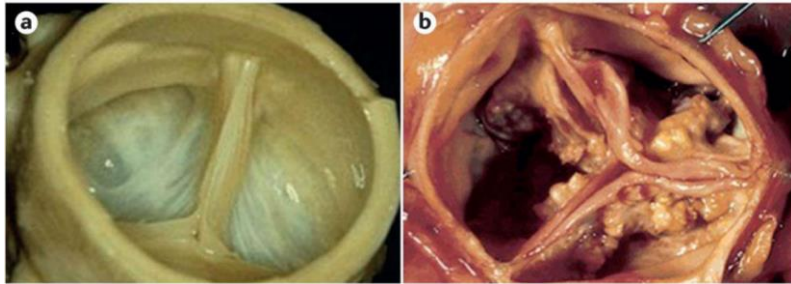
Die Ätiologie einer Aortenklappenstenose lässt sich auf drei Ursachen zurückführen:

- Kongenitale (angeborene) AS: durch Fehlanlage der Taschenanzahl, sub- oder supra-avalvuläre Stenose [2].
- Rheumatische AS: durch im Rahmen des rheumatischen Fiebers stattfindende Entzündungs- und fehlerhaften Reparaturvorgänge nach einer Infektion mit Streptokokken A. Diese Ursache der AS dominiert in Entwicklungsländern [6].
- Degenerativ-kalzifizierende AS mit Ähnlichkeit zur Atherosklerose [7]. Sie stellt die häufigste Ursache einer AS in den Industrieländern dar [2, 6].

Zu Risikofaktoren einer degenerativ-kalzifizierenden AS gehören das männliche Geschlecht, Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Übergewicht, metabolisches Syndrom, Diabetes und erhöhte Lipoprotein a Spiegel [8-10].

### **1.4 Pathophysiologie und Klinik**

Die Entwicklung einer degenerativ-kalzifizierenden AS ist ein aktiver multifaktorieller Vorgang. Durch erhöhte Scherkräfte an den sklerosierenden Klappenbereichen kommt es zur zunehmenden Endothelschädigung, welche mit gestörten Endothelfunktion, Lipidanreicherung sowie chronischen Inflammation einhergeht und infolgedessen zur permanenten Aktivierung der Entzündungszellen und Zytokinfreisetzung führt [11]. Diese Prozesse bewirken u.a. eine progressive Transformation der invadierenden Fibroblasten in Osteoblasten, die veränderte Kollagenmatrixvermehrung mit Lipidakkumulation und konsekutiver Kalzifizierung der Klappentaschen und -ringes zu Folge haben [7, 11, 12]. Abbildung 1 veranschaulicht die Konsequenzen dieser Prozesse anatomisch.

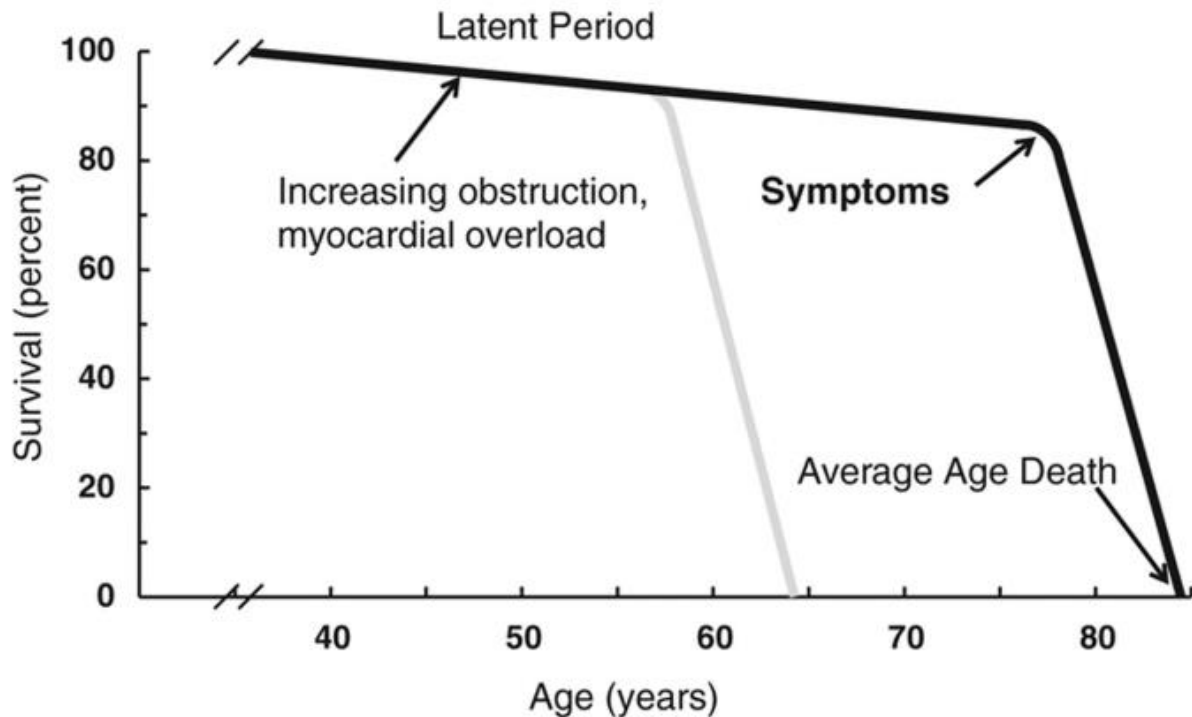


**Abbildung 1:** Makroskopisches Präparat einer normalen (a) und einer hochgradig stenosierten (b) Aortenklappe [7].

Eine AS führt zur Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und so zu einem systolischen Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Zur Aufrechterhaltung der Kontraktilität des linken Ventrikels kommt es adaptiv zur Ausbildung einer konzentrischen Hypertrophie. Damit kann trotz erhöhter Gradienten das Herzzeitvolumen aufrechterhalten werden und die meisten Patienten bleiben häufig lange asymptomatisch. Dieser Kompensationsmechanismus funktioniert bis zu dem Moment, in dem die Hypertrophie zum myokardialen Remodelling führt und anschließend in irreversibler Fibrosierung des Herzmuskels mündet. Demensprechend nimmt die diastolische Dysfunktion im Verlauf der Krankheit zu und die systolische Funktion des linken Ventrikels ab [6]. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es durch die chronisch erhöhte Nachlast zur Abnahme des Herzzeitvolumens und konsekutiv zum Absinken des transvalvulären Gradienten. Komorbiditäten wie das Vorhofflimmern oder die koronare Herzkrankheit (KHK) tragen zusätzlich zur Verschlechterung der Hämodynamik bei.

Das klinische Bild einer symptomatischen AS wird durch die Trias Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkope bestimmt. Die Patienten leiden zudem an Müdigkeit, Schwäche, Leberstauung, Vorhofflimmern, Orthopnoe und schränken, oft unbewusst, ihre alltäglichen Aktivitäten ein [6]. Die Belastungsdyspnoe resultiert aus dem erhöhten pulmonal-kapillären Druck als Folge des erhöhten enddiastolischen linksventrikulären Drucks bei verringerter linksventrikulärer Compliance und Relaxation. Angina pectoris tritt als Ausdruck des Missverhältnisses zwischen dem hypertrophiebedingten erhöhten Sauerstoffbedarf mit beeinträchtigtem subendokardialen Blutfluss aufgrund erhöhter Wandspannung bei gleichzeitig verringertem O<sub>2</sub>-Angebot auf. Synkopen sind auf die mangelnde zerebrale Perfusion bei (funktionell) eingeschränktem Herzzeitvolumen bei Belastung zurückzuführen.

Unbehandelt führt eine hochgradige Aortenklappenstenose, wie in die Abbildung 2 gezeigt, zum Tod [6, 13]. Nach dem Einsetzen der typischen Symptome beträgt die 1-Jahres-Mortalität zwischen 15 und 60 Prozent [6, 7, 14].



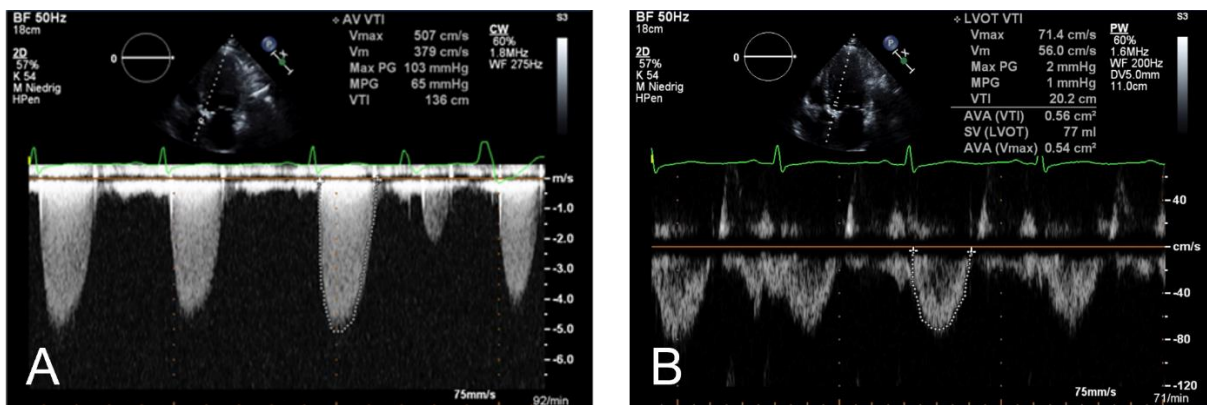
**Abbildung 2:** Natürlicher Verlauf einer unbehandelten schweren Aortenklappenstenose vor und nach dem Einsetzen der typischen Symptome [15]. Modifizierte Abbildung der Originalveröffentlichung aus dem Jahr 1968 [16].

## 1.5 Diagnostik

Neben der typischen Anamnese mit den oben genannten Kardinalsymptomen liefert die klinische Untersuchung des Patienten weitere Hinweise auf das Vorliegen einer AS. Dazu zählen „Pulsus tardus et parvus“ aufgrund von verminderter Blutdruckamplitude bei reduziertem Schlagvolumen sowie das auskultatorisch erhebbar spindelförmige raue Systolikum im zweiten Interkostalraum parasternal rechts mit Fortleitung in die Karotiden [2, 6]. Bei begleitender Mitralklappeninsuffizienz ist häufig das Vorliegen vom Vorhofflimmern palpatorisch durch peripheren Pulsdefizit und unregelmäßigen Rhythmus auskultatorisch erfassbar.

Transthorakale Echokardiografie ist laut europäischen Leitlinien die Methode der Wahl zur Bestätigung der Diagnose einer Aortenklappenstenose [17]. Neben dem Stenosegrad werden sichtbare Kalzifikationen, linksventrikuläre systolische Funktion, Wanddicke und begleitende

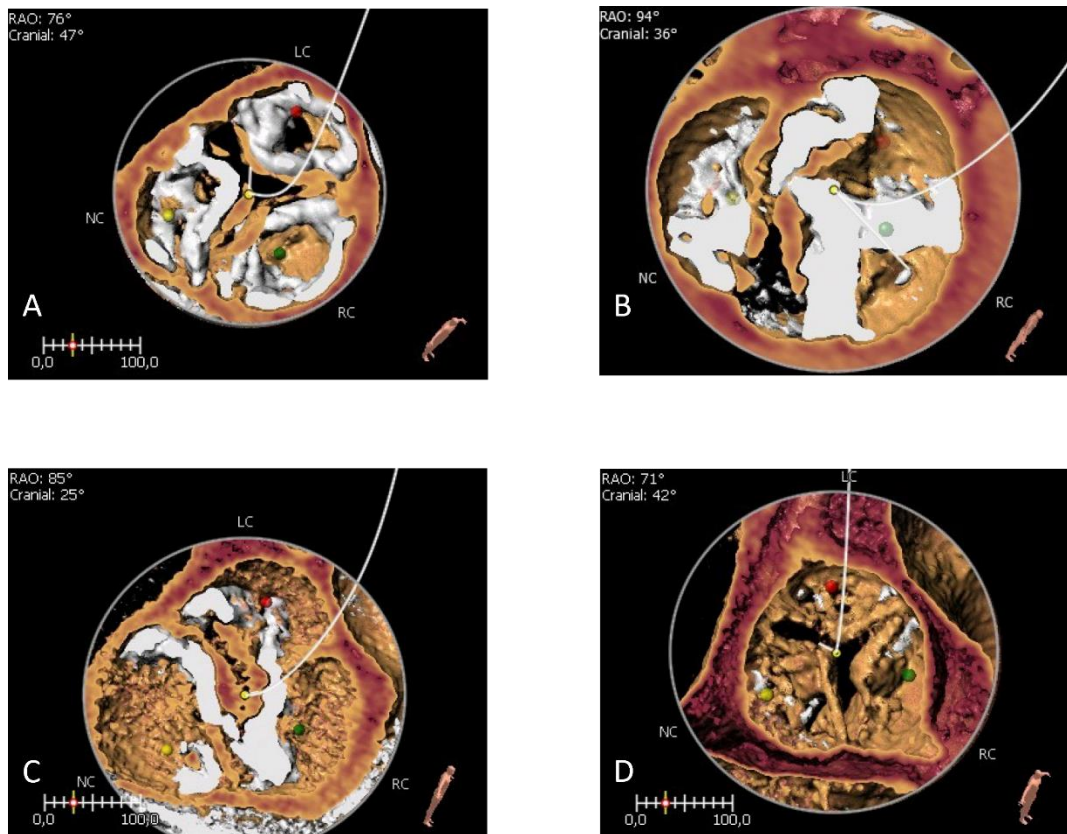
Klappenvitien untersucht. Anhand der in der Doppler-Untersuchung gemessenen mittleren transvalvulären Gradienten  $P_{\text{mean}}$ , maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit  $V_{\text{max}}$  und über die Kontinuitätsgleichung berechneten Klappenöffnungsfläche (KÖF) kann der Schweregrad der Stenosierung bestimmt werden (siehe Kapitel 2.3.2). Eine hochgradige AS ist definiert durch die KÖF  $<1\text{cm}^2$  bzw. den Klappenöffnungsindex kleiner als  $0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ , den  $P_{\text{mean}} \geq 40\text{mmHg}$  und die  $V_{\text{max}} \geq 4\text{m/s}$  [17] (siehe Abbildung 3). Unter Berücksichtigung der möglichen low-flow Verhältnisse (Schlagvolumen-Index  $\leq 35\text{ml}/\text{m}^2$ ) und der systolischen linksventrikulären Funktion kann eine hochgradige AS auch bei Abweichung von den oben definierten Kriterien bestehen.



**Abbildung 3:** Bestimmung der Klappenöffnungsfläche (KÖF) mit Hilfe der transthorakalen Echokardiografie (TTE). Transapikaler 5-Kammer-Blick. A. Mittels continuous-wave (CW)-Dopplersignals lassen sich maximale Blutflussgeschwindigkeit  $V_{\text{max}}$  sowie der maximale (maxPG) und der mittlere (MPG) transvalvulärer Gradient bestimmen. B. Mittels pulsed-wave (PW)-Dopplersignals wird die Blutflussgeschwindigkeit im linksventrikulärem Ausflusstrakt bestimmt. Die Berechnung der Klappenöffnungsfläche nach Kontinuitätsgleichung. Im hier gezeigten Fall beträgt die Klappenöffnungsfläche  $0,56\text{ cm}^2$ .

Zusatzdiagnostisch, vor allem bei schlechten transthorakalen Schallbedingungen, zur planimetrischen Bestimmung der KÖF und auch zur besseren Evaluation des begleitenden Mitralvitiums, ist eine transösophageale Echokardiographie (TEE) indiziert [17-19]. Eine Belastungsechokardiografie kann bei beschwerdefreien Patienten im Falle eines Anstiegs der transvalvulären Gradienten und/oder Abnahme der LVEF die Symptome demaskieren und zusätzliche prognostische Informationen liefern [20].

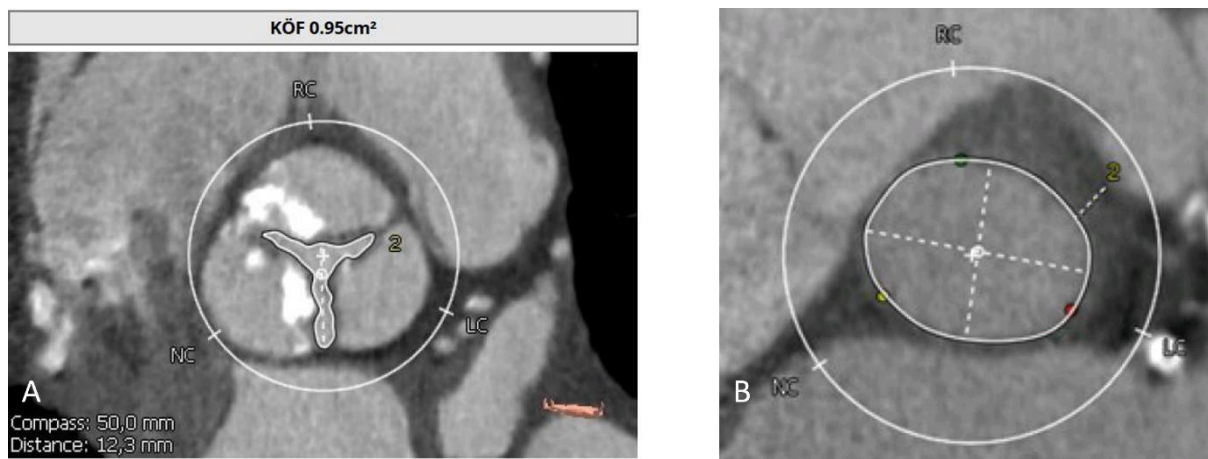
Mittels der kardialen Computertomografie (CT) mit Kontrastmittel werden anatomische Verhältnisse inkl. Klappenmorphologie, Kalzifizierungsgrade der Aortenklappe sowie der Aorta als auch mögliche Zugangswege evaluiert (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Rekonstruktion der Klappenmorphologie und Kalzifizierungsgrade (weiße Bereiche) von Aortenklappen aus CT-Aufnahmen. A. Trikuspidale Aortenklappe, stark verkalkt. B. Bikuspidale Aortenklappe, stark verkalkt. C. Funktionell bikuspidale Aortenklappe. Die Taschengrenzen sind an der Raphe zwischen der linken (LC) und der rechten (RC) Tasche sichtbar. D. Rheumatische, gering verkalkte Aortenklappe (Software: 3Mensio by Pie Medical Imaging BV).

Gleichzeitig können nicht-invasiv erhobene KÖF bei z.B. Patienten mit einer low-flow-low-gradient AS verifiziert oder angepasst werden (Abbildung 5A). Für die Auswahl der passenden Prothesengröße wird die Annulusgröße (Abbildung 5B) sowie der Abstand zu Koronarostien und deren Lage bestimmt.





**Abbildung 5:** Ergebnisse der Computertomografie zur Interventionsplanung. A. Planimetrische Bestimmung der KÖF. B. Berechnung des Annulus-Durchmessers zur Auswahl der passenden Prothesengröße (3Mensio bei Pie Medical Imaging BV).

Die Durchführung einer koronaren Angiographie ist empfehlenswert. Damit wird die Notwendigkeit einer begleitenden Revaskularisation bei häufig mit AS assoziierten KHK untersucht. Die Befunde dieser Untersuchungen sind ausschlaggebend für die Bestimmung des Therapieregimes (interventionell vs. chirurgisch-offen) [17].

## 1.6 Therapiekonzepte

Die Entscheidung bzgl. des Therapieregimes wird unter Berücksichtigung der Therapiepräferenz seitens des Patienten stets im Heart-Team, bestehend aus einem Kardiologen, einem Herzchirurgen und einem Anästhesisten, getroffen.

### 1.6.1 Konservative Therapie

Aktuell gibt es keine medikamentöse Therapie, die den natürlichen Verlauf einer hochgradigen AS beeinflussen kann [17] (siehe Abbildung 2). Generell muss auf normale Blutdruckwerte geachtet werden, um die Hämodynamik nicht weiter zu verschlechtern, da sowohl eine Erhöhung der Nachlast durch Hypertension als auch eine Absenkung der Vorlast durch Hypotension zu einer kardialen Dekompensation führen können [6]. Auch bei Beschwerdefreiheit gilt es stärkere körperliche Anstrengungen, Leistungssport, Dehydration oder Hypovolämie zu vermeiden. ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten können einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung nehmen, ebenso können Diuretika bei vorsichtiger Gabe zur Symptomlinderung beitragen. Der in den retrospektiven klinischen Untersuchungen positive Effekt der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer konnte in prospektiven, randomisierten Studien nicht bestätigt werden [21-24]. Es gilt jedoch die Empfehlung Statine als generelle primäre und sekundäre Prophylaxe atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse einzusetzen.

## 1.6.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Die Einführung einer künstliche Aortenklappenprothese zur ursprünglichen Behandlung einer Aortenklappeninsuffizienz im Jahr 1960 erschuf eine effektive Behandlungsoption für Aortenklappenerkrankungen [25]. Über Jahrzehnte stellte der offene operative Klappenersatz den Goldstandard als einzige effiziente Therapiemöglichkeit einer AS dar. Dazu wurden verschiedene Ansätze etabliert, wie z.B. Operation nach Ross (autologe Pulmonalklappe in Aortenposition), mechanische und biologische Prothesen. Mit der klinischen Erfahrung und Entwicklung neuerer Prothesenmodelle wurden Komplikations- und Sterblichkeitsraten einer chirurgischen Operation deutlich gesenkt. Die 10-Jahres-Überlebensrate älterer Patienten nach einem chirurgischen Aortenklappenersatz beträgt etwa 60%. Aktuell liegt die postoperative Mortalität bei Patienten ohne Herzinsuffizienz bei ca. 2% und steigt je nach Komorbiditäten wie z.B. dem gleichzeitigen Vorliegen einer revaskularisationsbedürftigen KHK sowie mit dem Alter an [6]. Zur präoperativen Abschätzung des Mortalitätsrisikos innerhalb von 30 Tagen nach einer Operation ist das EuroSCORE II Risikostratifikationsmodell wohl etabliert (Abschnitt 1.6.2.1). Die häufigsten postoperativen Komplikationen eines chirurgischen Aortenklappenersatzes sind Wundinfektionen, Vorhofflimmern, höhergradige AV-Blockierungen, akutes Nierenversagen sowie Schlaganfälle [26-28]. Bei einer low-flow-low-gradient AS liegt das Operationsrisiko zwischen 5-32%, je nach Grad der myokardialen Fibrose und der Verfügbarkeit kontraktiler Reserve im Dobutamin-Stresstest [29-33].

### 1.6.2.1 EuroSCORE als präoperatives Risikostratifizierungsmodell

Zur Erfassung von Risikofaktoren für die Mortalität nach einem herzchirurgischen Eingriff fand 1995 an 128 europäischen herzchirurgischen Kliniken eine prospektive Datenerhebung statt. Zu dieser Evaluation dienten Ergebnisse retrospektiver Studien und vorbestehende Risikomodelle als Grundlage. Das im Jahr 1999 publizierte Resultat dieser prospektiven Beobachtungsstudie war ein Risiko-Berechnungssystem, EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) genannt, das seit 2003 jahrelang in seiner logistischen Form (EuroSCORE<sub>log</sub>) zur präoperativen Abschätzung des Mortalitätsrisikos vor einer Herzoperation genutzt wurde [34-36]. Dieses Risikostratifizierungsmodell etablierte sich weltweit im klinischen Alltag, führte so zu einem robusteren Monitoring der Patienten und erlaubte zudem eine bessere Vergleichbarkeit von klinischen Studien. Mit dem EuroSCORE wurde ebenfalls ein wertvolles Werkzeug zur einfacheren Beschreibung des Patientenkollektivs bei neueren Entwicklungen geschaffen.

Mit dem Fortschritt im Bereich der Herz-Thorax-Chirurgie wurde ein Rückgang der OP-Sterblichkeit verzeichnet und der EuroSCORE<sub>log</sub> führte zur Überschätzung der Mortalität. Mit der Intention das Modell zu revidieren und an den aktuellen Stand der Wissenschaft und der Versorgungsstandards anzupassen wurde im Jahr 2012 eine erneute prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt und veröffentlicht [37]. Mit dem EuroSCORE II gelang eine Verbesserung der Risikoabschätzung, sodass dieses Modell bis heute aus dem Klinikalltag nicht wegzudenken ist.

### *1.6.3 Transfemoraler Aortenklappenersatz (TAVI)*

Die große Invasivität einer offenen Operation unter Vollnarkose mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine stellt, insbesondere bei Multimorbidität und mit zunehmendem Alter, stets eine sehr große Belastung für den Organismus dar. Um die Patientensicherheit zu steigern, die Risiken eines großen Eingriffs zu senken und auch multimorbiden inoperablen Patienten eine effiziente Behandlungsoption bieten zu können, wurde an der Entwicklung minimal-invasiver Techniken intensiv gearbeitet.

Einen Zwischenschritt auf dem Weg zum minimal-invasiven Klappenersatz stellte die im Jahr 1986 eingeführte Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe (BAV) dar [38]. Dabei wird die stenosierte Klappe mit Hilfe eines Ballons rasch aufgedehnt, was zur Verbesserung der Hämodynamik und der klinischen Symptome führt. Der Effekt dieser Behandlung ist allerdings wenig nachhaltig, da es innerhalb von wenigen Monaten zu einer relevanten Restenose kommt [6, 17, 39]. Daher eignet sich eine alleinige Ballonvalvuloplastie als Therapieoption lediglich im Rahmen des palliativen Settings oder als Überbrückung bis zu einer definitiven Versorgung mittels Operation oder Intervention [17].

Im Jahr 2002 gelang Alain Cribier mit der ersten perkutanen Transkatheterimplantation einer biologischen Klappe aus drei bovinen Taschen in einem ballonexpandierbaren Stentgerüst in die Aortenklappenposition ein Durchbruch auf dem Weg zum minimalinvasiven Klappenersatz [40]. Damals wurde der Eingriff anterograd über die Vena cava inferior und mit transatrialer Punktion durchgeführt. Aktuell gehört jedoch der retrograde Zugangsweg über die großen Arterien zum Standard, mit einer Ausnahme für die antegrade transapikale Implantation. In dieser Arbeit werden ausschließlich Patienten mit dem transfemoralem Zugang betrachtet, weswegen dieser Implantationsweg im Folgenden beschrieben wird.

Eine TAVI wird in einem Hybrid-Operationssaal durchgeführt. Diese Kombination aus einer stationären Fluoroskopieanlage (Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen) in einem vollwertigen Operationssaal dient bei auftretenden Komplikationen und Konversionsnotwendigkeit auf

einen offenen Eingriff der Patientensicherheit. Während zu Anfangszeiten der Eingriff in Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose die Regel darstellte, wird der überwiegende Anteil der TAVI heutzutage unter Analgosedierung durchgeführt. Perioperativ ist eine kontinuierliche Überwachung der Patienten inkl. Hämodynamik gewährleistet. Zu Beginn der Prozedur wird nach der Punktion der Femoralarterie ein Führungskatheter retrograd unter Durchleuchtung bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Zur einfacheren und gleichmäßigeren Implantation der neuen Klappenprothese kann vorher eine Ballonvalvuloplastie erfolgen. Dazu wird transvenös ein temporärer Schrittmacher eingeschwenkt. Über eine transarterielle Schleuse wird zur angiographischen Darstellung der Anatomie im Bereich der Aortenwurzel zusätzlich ein Pigtail-Katheter eingebracht.

Bei der Ballonvalvuloplastie wird während der kurzen, schnellen rechtventrikulären Schrittmacherstimulation („Rapid Pacing“, in der Regel mit 180/min) die Aortenklappe mit einem über den liegenden Führungsdraht eingeführten Ballon gesprengt. Durch diese schnelle Stimulationsfrequenz wird die suffiziente Pumpbewegung des Herzens weitgehend aufgehoben und so eine Dislokation des Ballons verhindert.

Im nächsten Schritt erfolgt die Implantation der Klappenprothese, wovon aktuell mehrere Modelle auf dem Markt verfügbar sind. Grundsätzlich wird zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Herzklappen unterschieden. Die Taschen aller Prothesen bestehen aus biologischem Material (Rinder- oder Schweineperikard in einem Stentgerüst verschiedener Legierungen), unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Aufbaus, sodass anatomische Verhältnisse und Vorerkrankungen des Patienten bei der Auswahl der Prothese berücksichtigt werden können. Je nach Prothesenart wird bei der Implantation nach Anleitungen des Herstellers vorgegangen.

Seit der Einführung der TAVI wurden verschiedene Prothesenarten und -größen entwickelt, ebenso wie unterschiedliche minimalinvasive Zugangswege (z.B. transfemoral, transapikal, transaortal) etabliert sowie mit der offen-chirurgischen Versorgung verglichen.

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Sicherheit und der Nachhaltigkeit eines minimalinvasiven Vorgehens mittels TAVI, sodass dafür standardisierte Endpunkte definiert wurden (Abschnitt 1.6.3.1). Wie bei der klinischen Untersuchung neuer Therapieansätze üblich, dienen etablierte Therapiestandards als Referenz. Die Evaluation der Wirksamkeit einer TAVI begann im Studiensetting bei inoperablen Patienten im Vergleich mit alleiniger medikamentöser Therapie und bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum operativen Aortenklappenersatz [41, 42]. Mit der zunehmenden klinischen Erfahrung wurden

Patientengruppen mit geringerem chirurgischem Risiko untersucht (Kapitel 1.6.2.1). Mittlerweile ist bekannt, dass auch nach zwei Jahren eine TAVI bei Niedrigrisiko-Patienten einer chirurgischen Versorgung nicht unterlegen ist [43-46]. Während transfusionspflichtige Blutungen, akutes Nierenversagen und Vorhofflimmern nach einem chirurgischen Aortenklappenersatz gehäuft auftreten, sind vaskuläre Komplikationen, Schrittmacherimplantation und paravalvuläre Leckage nach einer TAVI signifikant häufiger [17]. Gleichzeitig sind eine schnellere Rekonvaleszenz, kürzere Klinikaufenthaltsdauer und zeitnahe Rückkehr zu normalen täglichen Aktivitäten für die TAVI beschrieben [47, 48]. Die Häufigkeit und der Grad der paravalvulären Leckagen von TAVI-Prothesen konnte mit der Weiterentwicklung der verfügbaren Modelle reduziert werden, dagegen hat ein neu aufgetretener Linksschenkelblock möglicherweise langanhaltende Konsequenzen [49-52].

#### 1.6.3.1 Definition standardisierter Endpunkte für eine TAVI

Mit der Einführung der TAVI als eine neu verfügbare Therapieoption einer hochgradigen AS mussten für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in klinischen Studien neue Kriterien für die Sicherheit, Erfolg und Indikation zum Eingriff definiert werden. Zu diesem Zweck wurde 2010 das Valve Academic Research Consortium (VARC) gegründet und 2011 die erste Version der standardisierten Endpunkte für die Bewertung einer TAVI publiziert. Mittlerweile wurden weltweit über 800 000 TAVIs durchgeführt. Mit der wachsenden klinischen Erfahrung und der Evaluation der Indikation für Patienten mit einem niedrigen chirurgischen Risiko gewann die Betrachtung sekundärer Endpunkte wie z.B. dem Auftreten eines Schlaganfalls, erneuter Krankenhausaufnahme, paravalvulärer Leckage sowie Reizleitungsstörungen zunehmend an Bedeutung. Die Abbildung 6 zeigt eine Übersicht der definierten Endpunkte aus der aktuellen Fassung der VARC-3-Empfehlungen [53].

**Table 1** Valve Academic Research Consortium proposed clinical endpoints

Mortality
Neurologic events
Hospitalization (or re-hospitalization)
Bleeding and transfusions
Vascular and access-related complications
Cardiac structural complications
Other procedural or valve-related complications
New conduction disturbances and arrhythmias
Acute kidney injury
Myocardial infarction
Bioprosthetic valve dysfunction
Leaflet thickening and reduced motion
Clinically significant valve thrombosis
Patient-reported outcomes and health status
Composite endpoints

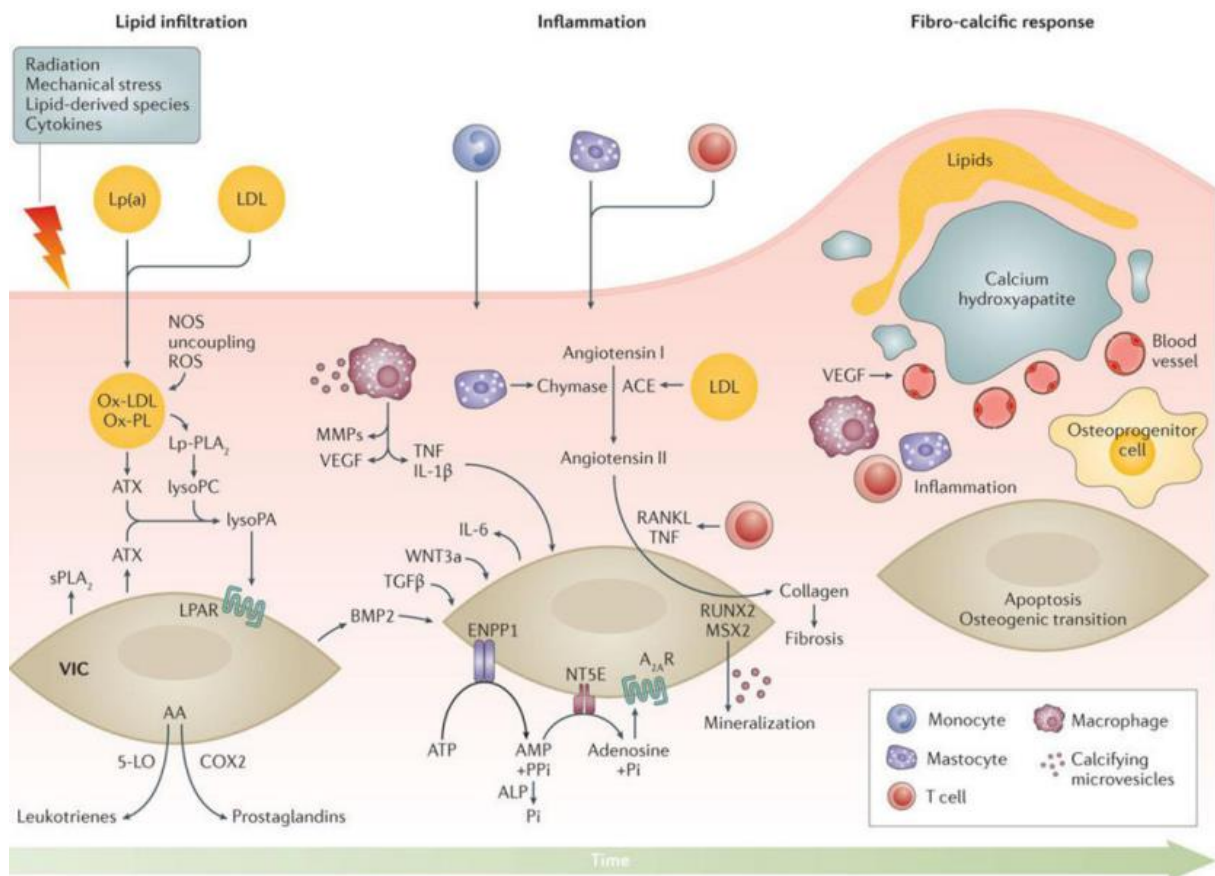
**Abbildung 6:** Valve Academic Research Consortium (VARC)-3-Kriterien zur Bewertung der Sicherheit, des Prozedurerfolgs und der Indikation einer TAVI [53].

## 1.7 Involvierte Stoffwechselprozesse

Die Auswirkung einer Stenose und deren Beseitigung auf biochemischer Ebene beschäftigt seit langer Zeit zahlreiche Arbeitsgruppen. Die Vielseitigkeit der beeinträchtigten Abläufe im Organismus mit einer Aortenstenose basiert auf den zu hohen Drücken und Scherkräften, nicht ausreichendem Auswurfvolumen, konsekutiver Minderperfusion der Endorgane ebenso wie auf der permanenten Ausschöpfung der Herzreserveleistung. Anhand klinischer Routineparameter wie z.B. Troponin, B-natriuretisches Protein (BNP), Gerinnungsparameter und bildgebende Verfahren sowie invasiver Hämodynamik-Messungen wurde bereits zahlreich versucht eine spezifische Konstellation herauszufinden, um die Prognose unter Berücksichtigung individueller Patientenmerkmale nach einer TAVI vorhersagen zu können. Ebenfalls sind bereits einige Parameter beschrieben worden, die mit dem Degenerationsprozess der Aortenklappe einhergehen.

### 1.7.1 Mit Aortenstenose assoziierte Biomarker

Eine degenerative Aortenklappenstenose ist ein fortschreitender Prozess. In die konsekutive Klappenfibrosierung mit Kalzifikationsvorgängen sind verschiedene Stoffwechselwege involviert, sodass eine feste Verzahnung zwischen Endothelschäden, Lipidablagerungen, Remodelling des Klappenapparats sowie oxidativem Stress mit Inflammationsreaktionen und Mineralisation entsteht [7]. Abbildung 7 aus der Publikation der Arbeitsgruppe rund um Brian R. Lindmann stellt einzelne Biomarker im pathogenetischen Kontext der kalzifizierenden AS zusammenfassend dar.



**Abbildung 7:** Erklärungsmodell zur Pathogenese der kalzifizierenden Aortenstenose (aus [7]). Erklärung im Text. IL-1 $\beta$ , interleukin-1- $\beta$ ; Lp(a), lipoprotein (a); LDL, low-density lipoprotein; OxPL, oxidized phospholipid; TGF- $\beta$  transforming growth factor beta; NPP1, ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1; 5'-NT, 5' nucleotidase; ALP, alkaline phosphatase

Mechanischer Stress, ionisierende Strahlung, Zytokine und Lipid-ähnliche Stoffe können Endothelschäden auslösen. Diese erlauben Lipidinfiltration, insbesondere von LDL und Lp(a), in die Fibrosa der Aortenklappe und fördern damit die Rekrutierung der Entzündungszellen in die Aortenklappe [54]. Die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies wird durch die Entkopplung der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) gefördert, welche die Oxidation von Lipiden sowie die Ausschüttung von Zytokinen weiter verstärkt. Enzyme wie Lp-PLA<sub>2</sub> und Autotaxin (ATX), welche von Lipoproteinen (LDL und Lp(a)) in die Aortenklappe transportiert werden, produzieren Lysophospholipidderivate [55]. ATX, welches auch von interstitiellen Klappenzellen (VICs) sezerniert wird, wandelt Lysophosphatidylcholin (LysoPC) in Lysophosphatidsäure (LysoPA) um. Mehrere Faktoren, darunter LysoPA, Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors kappa-B-Ligand (RANKL) und Wnt3a fördern die Mineralisation und so die Kalzifizierung der VICs [56, 57].

Die von der zytosolischen Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) gebildete Arachidonsäure (AA) fördert die Produktion von Eicosanoiden (Prostaglandine und Leukotriene) über die Cyclooxygenase 2 (COX2) bzw. 5-Lipoxygenase (5-LO) -Signalwege [58-60]. Die Eicosanoide wiederum

fördern Entzündungen und Mineralisierung. Chymase und Angiotensin Converting Enzyme (ACE) fördern die Produktion von Angiotensin II, welches die Synthese und Sekretion von Kollagen durch VICs erhöht [61-63]. Infolge der erhöhten Produktion von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und der verringerten Synthese von Gewebehemmern von Metalloproteinasen (TIMPs), wird die Akkumulation des fibrösen Gewebes in der Aortenklappe angetrieben [64-66]. Die Mikroverkalkung beginnt früh im Krankheitsverlauf, angetrieben durch Mikrovesikel aus VICs und Makrophagen. Darüber hinaus fördert die Überexpression von Ekto-Nukleotidasen (NPP1, 5'-NT, ALP) sowohl die Apoptose als auch die osteogenetisch vermittelte Mineralisierung [64, 67, 68]. Bone morphogenetic Protein 2 (BMP2) steuert die osteogene Transdifferenzierung, die mit der Expression von knochenbezogenen Transkriptionsfaktoren (RUNX2 und MSX2) verbunden ist [69-72]. Osteoblastenähnliche Zellen koordinieren anschließend die Verkalkung der Aortenklappe als Teil eines hochregulierten Prozesses, welcher der Knochenbildung im Skelett ähnelt. Die Ablagerung von mineralisierter Matrix wird von Fibrose und Neovaskularisierung begleitet, die durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gefördert wird. Die Neovaskularisierung wiederum fördert die Rekrutierung von Entzündungszellen und Osteoprogenitorzellen aus dem Knochenmark.

### *1.7.2 TAVI-assoziierte Biomarker*

Die Unterschiede und die Gemeinsamkeiten in der Auswirkung der Beseitigungsmethoden einer Aortenstenose auf den Organismus ist anhand unterschiedlich auftretender Komplikationen klinisch gut zu veranschaulichen (siehe dazu Kapitel 1.6.2 und 1.6.3.). Sowohl chirurgische als auch interventionelle Verfahren greifen in die Hämodynamik ein, verwenden Fremdmaterial und setzen durch Kontakt mit Blutbestandteilen und Gewebe Reaktionsketten in Gang.

Eine TAVI-Prozedur als interventionelles Verfahren wirkt in erster Linie durch Manipulation am Gewebe, Einbringen von Fremdmaterial, Kontrastmittelgabe und hämodynamische Auswirkungen während des Eingriffs sowie nach Stenosebeseitigung proinflammatorisch [73]. Bei einigen Patienten wurde im Zusammenhang mit einer TAVI das Auftreten eines systemischen Inflammationssyndroms (SIRS) beschrieben [74, 75]. Dabei sind drei Mechanismen besonders relevant: Leukozytenaktivierung, Endothelschaden bzw. -aktivierung sowie (Peri)Myokardschaden [73]. So ist bereits bekannt, dass die Leukozytenaktivierung auf die Hochregulation der Oberflächenadhäsionsmoleküle (wie Selektine, Integrine und Immunoglobulin Superfamilie), die Freisetzung der Myeloperoxidase aus den neutrophilen



Granulozyten mit Entstehung freier Sauerstoffradikale sowie auf die Zytokinproduktion zurückzuführen ist [76]. Vor allem die Produktion von IL-6, IL-1 und THF- $\alpha$  verstärkt und stimuliert die Leber zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen (wie z.B. CRP, Fibrinogen) [77]. Auch das während der Prozedur verwendete Kontrastmittel führt zur Leukozytenaktivierung und Freisetzung der Myeloperoxidase [78-80]. Prothrombogene Reize während einer TAVI triggern ihrerseits die IL-6 Erhöhung [81, 82]. Suboptimale Perfusion, Ischämie und Reperfusion sind weitere starke Leukozytenaktivatoren [76, 83, 84]. Ebenso führen Hypotension und mangelnde Gewebsperfusion zur Endothelaktivierung und -schaden, nicht nur am Herzen selbst, sondern auch an weiter entfernten Organen wie den Nieren und dem Darm [85, 86]. Letztendlich kann ein Endothelschaden und -aktivierung durch die mechanischen Reize an der Gefäß- und Klappenoberfläche hervorgerufen werden. Die bereits erwähnte proinflammatorische Wirkung des Kontrastmittels kann ebenfalls auf dessen Nephrotoxizität und damit verbundene Verstärkung der Zytokinausschüttung zurückgeführt werden [75]. Aktiviertes Endothel wirkt über die Hochregulation der Adhäsionsmoleküle, Chemotaxine wie IL-8 sowie von-Willebrand Faktor, welcher die Thrombozytenaktivierung und dessen Aggregation erleichtert, proinflammatorisch. Die Arbeitsgruppe um Baratchi und Kollegen zeigte, dass die Monocyten bei Patienten vor TAVI nach Ausdifferenzierung in Makrophagen eine stärkere Phagozytoseaktivität zeigen als die Patienten einen Monat nach TAVI [87]. Unter anderem kommt es dadurch zur Internalisierung von LDL, welches wiederum einer der wichtigsten atherogenen Risikofaktoren darstellt. Es ist schon lange bekannt, dass infolge myokardialer Ischämie die Ausbildung der Auto-Antikörper angestoßen wird, die ihrerseits eine SIRS vermitteln [88-92]. Auch eine transiente Reduktion der Toll-like-Rezeptoren-2 auf der Monocyten-Membran mit konsekutiv verstärkten Entzündungsreaktion ist nach einem vaskulären Trauma beschrieben worden [93, 94]. Gleichzeitig induzieren die während einer TAVI entstehenden Mikroembolien die TNF- $\alpha$  Freisetzung, welche nachfolgend zur kontraktiven Dysfunktion, Leukozytenaktivierung und so zur Inflammation führt [95, 96]. In Zusammenschau dieser Erkenntnisse ist eine im Routinelabor zu beobachtende relevante Erhöhung vom C-reaktiven Protein nach TAVI nicht überraschend [97]. So ist auch eine positiv korrelierende Auswirkung vom hohen CRP-Wert auf das Auftreten von Komplikationen und gesteigerter Gesamtmortalität gut nachvollziehbar [97-100].

Die klinischen kardiologischen Routineparameter wie BNP/NT-proBNP, Troponin etc. sind vielfach hinsichtlich ihres Prognosewerts auf die Mortalität und Morbidität vor und nach einer TAVI-Prozedur untersucht worden [101-103]. Es ist beschrieben, dass hohe Werte dieser Biomarker mit einem schlechten Outcome nach TAVI einhergehen.

Die meisten Forschungsarbeiten basieren auf der Analyse von Markern, welche bereits im Kontext kardiovaskulärer Erkrankungen bekannt sind. Es fehlen jedoch weiterhin TAVI-spezifische Parameter zur Prognosebestimmung vor und nach der Prozedur. So wurden einige Versuche unternommen einzelne Proteine auf ihre Relevanz für das Outcome nach einer TAVI zu testen. Mehrmals beschrieben ist eine Assoziation der Erhöhung bestimmter Parameter wie z.B. GDF-15 oder sST2 mit einer schlechten Prognose nach TAVI [98]. GDF-15 ist ein Cytokin aus der TGF- $\beta$ -Familie und ist durch seinen pleiotropen Effekt auf die Inflammation, oxidativen Stress, endotheliale Dysfunktion, myokardialen Stress und Alterungsprozesse bekannt [98]. Dabei korrelieren hohe präinterventionelle GDF-15 Werte mit kürzeren Überlebenszeiten nach TAVI und sind in der Prädiktion dem klinischen Standardparameter NT-proBNP überlegen [104-109]. Für sST2 wurde bereits ein prognostischer Wert auf die 1-Jahres-Mortalität sowie für das Auftreten von großen Blutungskomplikationen nach TAVI beschrieben [110]. Auch in weiteren Untersuchungen zeigte sich dieser Marker als ein vielversprechendes Korrelat zur Prädiktion von TAVI-assoziierten Komplikationen und Todesereignissen [104, 107, 111, 112]. Für viele weitere Proteine gibt es kleinere klinische Studien, die Hinweise auf ihre Bedeutsamkeit auf das TAVI-Outcome liefern.

## **1.8 Ziel der Dissertation**

Die moderne Medizin steht vor dem Hintergrund des demografischen Wandels mit stetigen Therapieweiterentwicklungen vor der Herausforderung personalisierte Ansätze für jeden Patienten bieten zu können. Während vor wenigen Dekaden wissenschaftliche Erkenntnisse schwerpunkt- sowie arbeitsgruppenspezifisch erlangt wurden, bietet eine bessere Verfügbarkeit sowie Zugang zu den bioinformatischen Analysen sehr elegante Ansätze zur parallelen Auswertung beliebig vieler Parameter. Mit Hilfe des maschinellen Lernens können innerhalb kürzester Zeit eine Vielzahl an Parametern auf Ihre Korrelation mit dem festgelegten Endpunkt untersucht werden. Zum einen können so die bereits vorhandenen Erkenntnisse verifiziert werden. Zum anderen ist die Möglichkeit zur Entdeckung neuer Biomarker gegeben, welche je nach Patientengruppe zuverlässigere Aussagen bezüglich des Prozedurerfolgs bereits vor der Intervention sowie deren klinische Auswirkung auf den Zustand des jeweiligen Patienten erlauben. Damit kann das Potential von Beobachtungsstudien unter Einsatz bioinformatischer Methoden in vollen Zügen ausgeschöpft werden.

Das Ziel dieser Dissertation ist die systematische Bewertung von Patientenmerkmalen, Risikoprofilen und verfahrensbezogenen Komplikationen sowie Nutzen einer TAVI bei Patienten mit einer hochgradige Aortenklappenstenose. Dabei liegt der Fokus dieser Arbeit auf

der Erweiterung des Wissens über die Pathogenese der Aortenklappenstenose und Untersuchung proteomischer Muster und Marker auf ihren prognostischen Einfluss auf das klinische Ergebnis ebenso wie auf den physischen Gesamtzustand des Patienten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Konzeption der Arbeit

Die InterventTAVI-Studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie der Patienten, die aufgrund einer hochgradigen Aortenklappenstenose eine transfemorale Aortenklappenimplantation (TAVI) bekommen sollen. Das Ethik-Votum der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz wird unter der Bearbeitungsnummer 837.224.13 (8909-F) geführt. Die vorliegende Arbeit ist eine Interim-Analyse zur Identifikation prädiktiver proteomischer Muster im Hinblick auf das klinische Therapieergebnis (Outcome) und echokardiografische Parameter.

### 2.2 Patientenauswahl

Im Rahmen dieser Dissertation erfolgte eine Zwischenauswertung für Patienten, die zwischen April 2016 und November 2019 am Universitätsklinikum Mainz in die InterventTAVI-Studie eingeschlossen wurden. Die Einschlusskriterien beinhalteten initial neben dem Alter über 18 Jahre die in der Abbildung 8 zusammengefassten Voraussetzungen. Im Verlauf der Studie wurde das Kriterium des Risikos gemäß den gültigen Leitlinien angepasst, sodass ab 2017 auch Patienten mit niedrigerem Risiko in die Studie eingeschlossen wurden. Bei der stationären Aufnahme für eine TAVI wurden die Patienten gefragt, ob sie an der InterventTAVI-Studie teilnehmen möchten. Nach erfolgter Aufklärung und Unterschrift der Einverständniserklärung wurden die Patienten in der secuTrial-Datenbank registriert und damit für die folgende Dokumentation pseudonymisiert. Nach Ablauf der evaluierenden Diagnostik einer hochgradigen AS wurde im Heart Team die Entscheidung bzgl. der offen-operativen oder interventionellen Behandlung getroffen. Die Patienten, die offen operiert wurden, sind in der aktuellen Analyse nicht berücksichtigt, um eine Homogenität der Studienpatienten hinsichtlich der Therapieart (TAVI) zu erreichen.

#### EINSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE TAVI-KOHORTE

- Hochgradige Aortenklappenstenose: Klappenöffnungsfläche  $\leq 1\text{cm}^2$  oder  $P_{\text{mean}} \geq 40\text{ mmHg}$
- Symptomatisch im Sinne NYHA-Status III/IV oder Angina pectoris
- Lebenserwartung  $> 1\text{Jahr}$
- Inoperabilität oder Hochrisiko für einen chirurgischen Eingriff  $\log_{\text{EuroScore}} > 20\%$ , STS-Score  $> 10\%$
- Anatomische Eignung für einen interventionellen Eingriff
  - Adäquate Annulusgröße zwischen 18 und 29 mm
  - Keine Plaques oder Thromben im LV oder Aorta
  - Nicht endokarditisbedingten Ursprungs
  - Kein erhöhtes Risiko für Obstruktion der koronaren Ostien

**Abbildung 8:** Einschlusskriterien für die TAVI-Kohorte.

## 2.3 Vorbereitung und Durchführung der TAVI

### 2.3.1 Präinterventionelle Diagnostik

Die Diagnostik einer hochgradigen Aortenklappenstenose beinhaltet nach aktuellen Leitlinien der ESC neben Anamnese, körperlichen Untersuchung und Labordiagnostik auch nicht-invasive und invasive Bildgebung wie transthorakale Echokardiographie (TTE) und kardiale Computertomographie (Kardio-CT). Diese Befunde werden je nach klinischem Bild innerhalb des Aufenthaltes bei akuter Vorstellung über die Notaufnahme erhoben, oder die Patienten werden elektiv zur Evaluation einbestellt.

### 2.3.2 Erhebung und Auswertung der Echokardiografieaufnahmen

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die an Geräten des Herstellers Philips (iE33 und EPIQ7) in der Herzklappenambulanz der Universitätsmedizin Mainz aufgenommenen TTE-Bilder eigenständig nach den Empfehlungen der Europäischen Fachgesellschaften zur Aortenklappenbeurteilung ausgewertet [18, 113, 114].

Die Einarbeitung in die Methodik der Echokardiografie mit praktischen Übungen am Patienten vor Beginn der Arbeit erfolgte im Rahmen eines Freisemesters unter Anleitung der in der Herzklappenambulanz tätigen Ärzte. Insbesondere die physikalischen Grundlagen dieser Diagnostikmethode wurden im BDI Echokardiografie Kompaktkurs erlernt.

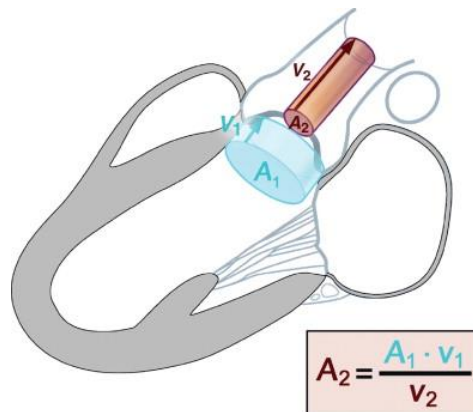
Die Auswertung der TTE -Bilder erfolgte für zwei Zeitpunkte: vor und bei der Nachkontrolle innerhalb von 70 Tagen nach TAVI (Follow Up, FU). Abbildung 9 fasst die im Rahmen dieser Dissertation verwendete Echokardiografieparameter zusammen.

$V_{\max}$ [m/s]	E-Welle
Maximaler transvalvulärer Gradient $P_{\max}$ [mmHg]	A-Welle
Mittlerer transvalvulärer Gradient $P_{\text{mean}}$ [mmHg]	$e'_{\text{lat}}$ -Welle [cm/s]
KÖF nach Kontinuitätsgleichung [cm <sup>2</sup> ]	$e'_{\text{med}}$ -Welle [cm/s]
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	Dezelerationszeit [ms]

**Abbildung 9:** Beurteilte echokardiographische Parameter

Mit Hilfe der TTE können entscheidende diagnostische Informationen über den Schweregrad einer Aortenklappenstenose erhoben werden [115]. Neben der Klappenöffnungsfläche (KÖF) gehören im Rahmen dieser Schweregradeinteilung die maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit  $V_{\max}$  und der maximale  $P_{\max}$  bzw. mittlere transvalvuläre Druckgradient  $P_{\text{mean}}$  zu den mittels TTE zu erhebenden Parametern.

Zur näherungsweisen Berechnung der Klappenöffnungsfläche wird das Gesetz von Bernoulli genutzt, wonach in nicht komprimierbaren Medien (Flüssigkeiten) mit Verkleinerung des Strömungsquerschnitts die Strömungsgeschwindigkeit steigt (zur Veranschaulichung siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Anwendung des Bernoulli-Gesetzes zur Berechnung der Klappenöffnungsfläche nach Kontinuitätsgleichung [18]. A1 LVOT-Fläche, V1 Strömungsgeschwindigkeit im LVOT, V2 Strömungsgeschwindigkeit an der Aortenklappe.

Mit Hilfe der daraus abgeleiteten Kontinuitätsgleichung können echokardiografisch ausgemessene Parameter zur KÖF-Ermittlung eingesetzt werden:

$$\text{KÖF [cm}^2\text{]} = \frac{\pi \cdot (\text{LVOT-Durchmesser})^2 \cdot V_1}{4 \cdot V_2}$$

So wird in der parasternal langen Achse der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT-Durchmesser) bestimmt und unter Annahme einer Kreisfläche für die Berechnung der LVOT-Fläche genutzt. Da während der systolischen Auswurfphase die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes nicht konstant ist, wird stattdessen das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (Velocity-Time-Integral, VTI) als Ausdruck des Schlagvolumens während der gesamten Öffnungszeit einer Klappe genutzt [115]. Im transapikalen 5-Kammer-Blick wird mit Hilfe des *continuous wave* (CW)-Dopplers über der Aortenklappe neben den bereits erwähnten Parametern wie  $V_{\max}$ ,  $P_{\max}$  und  $P_{\text{mean}}$  das VTI ( $V_2$ ) ermittelt. Im *pulsed wave* (PW)-Doppler-Modus wird das VTI ( $V_1$ ) im LVOT bestimmt. In der parasternalen Kurzachse kann die KÖF planimetrisch durch Konturierung der Öffnungsfläche bestimmt werden.

Während des echokardiografischen Screenings einer AS werden ebenfalls weitere Struktur- und Funktionsänderungen des Herzens untersucht. Dazu gehört die Erhebung der Vorhof- und

Kammergrößen, die Beurteilung der linksventrikulären Hypertrophie mittels Septum-/Wanddickenausmessung, die Bestimmung der systolischen und diastolischen Funktion sowie Evaluation begleitender Klappenvitien.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als Ausdruck der systolischen (kontraktilen) Funktion des Herzens wird biplan nach der Scheibchensummationsmethode nach Simpson bestimmt [116]. Dabei wird der linke Ventrikel im 4-Kammer- und im 2-Kammerblick dargestellt und jeweils manuell zur Volumenmessung endsystolisch und enddiastolisch konturiert. Die LVEF errechnet sich aus der folgenden Formel:

$$\text{LVEF}[\%]=\frac{(\text{EDV}-\text{ESV})}{\text{ESV}}.$$

Damit bringt es den prozentualen Anteil des Schlagvolumens am Gesamtvolumen des linken Ventrikels zum Ausdruck. In Abhängigkeit von der LVEF wird die systolische Funktion des Herzens bestimmt (siehe Abbildung 11).

Funktion	LVEF [%]
Normal	55-70
Hyperdynam	> 70
Leichtgradig eingeschränkt	40-55
Mittelgradig eingeschränkt	30-40
Hochgradig eingeschränkt	< 30

**Abbildung 11:** Referenzwerte für die systolische Funktion in Abhängigkeit von der LVEF [116].

Die diastolische Funktion bezieht sich im Gegensatz zur mittels LVEF beschriebenen Kontraktilität auf die Relaxationsfähigkeit des Myokards. Während der Stenoseprogression mit Zunahme der Blutflussstörung kommt es konsekutiv zur intraventrikulären Drucksteigerung. Dies resultiert zunächst nicht in Beeinträchtigung der systolischen Funktion, sondern wirkt sich vor allem auf das ventrikuläre Relaxationsvermögen und Füllungsmuster aus. Erst im Rahmen der Umbauprozesse durch ständige Druckbelastung ergibt sich eine Ejektionsminderung. Der zeitliche Verlauf dieser Veränderungen ist u.a. geschlechtsspezifisch, worauf in der Diskussion später eingegangen wird. Die diastolische Funktion ist ein Begriff für das Zusammenspiel physiologischer Prozesse, welche eine für den Körperbedarf ausreichende linksventrikuläre Füllung unter möglichst niedrigen Drücken, zur Vermeidung einer Lungenstauung, erlauben [117]. Die Diastole beginnt in der Systole als im Titin und der Torsion der interstitiellen Myokardfasern gespeicherte potenzielle Energie. Am Ende der Systole kommt es zur abrupten Detorsion mit Relaxation des Gewebes, sodass der intraventrikuläre unter den intraatrialen Druck sinkt und zur Öffnung der Mitralklappe führt. Im Anschluss kommt es durch Blutfüllung

des Ventrikels zum Druckausgleich zwischen der linken Kammer und dem linken Vorhof. Die Spitzengeschwindigkeit des passiven Einstroms (E-Welle) wird durch den Druckgradienten bestimmt. Das Zeitintervall, in dem die E-Welle abnimmt, wird als Dezelerationszeit genannt und ist umgekehrt proportional zur Compliance des linken Ventrikels und des linken Atriums. Der späte aktive Blutfluss in den linken Ventrikel wird durch Kontraktion des linken Atriums bestimmt (A-Welle). Die absoluten Werte für A- und E-Welle sind Herzfrequenz und Reizweiterleitungsabhängig, sodass Tachykardie, atrioventrikuläre Blockierungen und der Linksschenkelblock zur Fusion der beiden Wellen führen.

Die wichtigsten echokardiografischen Parameter zur Erfassung der diastolischen Funktion sind die früh- (*early* (E)-Welle) und spätdiastolische (*atrial* (A)-Welle) Blutflussgeschwindigkeiten, die Dezelerationszeit der E-Welle und die früh- und spätdiastolische myokardiale Gewebeschwindigkeit ( $e'$  und  $a'$ ) des linken Ventrikels. Diese Werte sind alters-, vor- und nachlastabhängig. Die Erhebung dieser Größen wird im transapikalen 4-Kammer-Blick zwischen den Mitralsegelspitzen (E- und A-Wellen sowie die Dezelerationszeit) mittels PW-Doppler sowie septal oder lateral am Mitralklappenannulus ( $e'$ - und  $a'$ -Wellen) mittels *tissue doppler imaging* (TDI) durchgeführt [115].

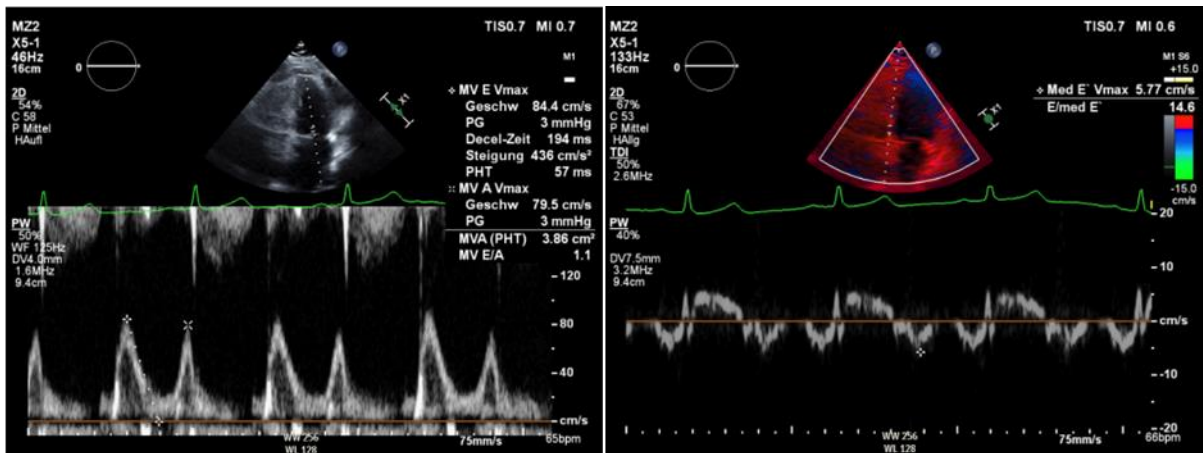
Während der frühen Füllungsphase des linken Ventrikels strömt das Blut zunächst aufgrund eines atrioventrikulären Druckgradienten passiv in den Ventrikel ein. Dieser Prozess kann mittels E- und  $e'$ -Welle erfasst werden. Das frühdiastolische Füllungsvolumen ist physiologisch größer als in der spätdiastolischen Füllungsphase während der atrialen Kontraktion (A- und  $a'$ -Welle). Daher entspricht der E/A-Quotient über 1 bei gleichzeitiger spiegelbildlicher Darstellung der  $e'$ - und  $a'$ -Wellen einer normalen diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Die Dezelerationszeit der E-Welle gibt die Dauer der frühdiastolischen Füllung an und ist stark von den passiven Dehnungseigenschaften sowohl des linken Ventrikels auch des Vorhofs abhängig [118] (Abbildung 12).

Mit Bildung des Quotienten  $E/e'$  wird der Einfluss der Gewebeschwindigkeit eliminiert, was eine gut validierte Abschätzung des pulmonalkapillären Drucks bzw. des enddiastolischen Drucks im linken Ventrikel zulässt [119, 120]. Eine Aortenklappenstenose als ein physikalisches Abflusshindernis des Blutes aus dem linken Ventrikel führt u.a. zu dieser Drucksteigerung.

Sowohl altersabhängig als auch bei andauernder Belastung des linken Ventrikels kommt es zur diastolischen Dysfunktion, die mit Hilfe der beschriebenen echokardiografischen Parameter ermittelt werden kann und eine Schweregradeinteilung in Normalfunktion, Relaxationsstörung



(Grad I), Pseudonormalisierung (Grad II) oder Restriktion (Grad III) erlauben (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 12:** Echokardiographische Bestimmung der diastolischen Funktion. Linkes Bild: Ausmessung der E- und A- Welle sowie der Dezelerationszeit. Rechtes Bild: Bestimmung der medialen e'-Welle.

Die Größe des linken Vorhofes ist wesentlich für die Evaluation der diastolischen Funktion. Obwohl die Werte durch andere Parameter wie Alter, Körperbau, Herzrhythmus und Mitralklappenerkrankungen beeinflussbar und damit unspezifisch sind, ist das Ausmaß der LA-Erweiterung prädiktiv für das klinische Outcome bei Patienten nach einer TAVI [121, 122].

	Normal	Grad I Relaxationsstörung	Grad II Pseudonormalisierung	Grad III Restriktion
E/A-Verhältnis	≥ 0,8	<0,8	>0,8 bis <2,0	≥2,0
Dezelerationszeit [ms]	150-200	>200	150-200	<150
E/e'-Verhältnis	≥10	<8	<8	<5
LA-Volumen [ml/m²]	<34	35-41	42-48	>48

**Abbildung 13:** Referenzwerte zur Bestimmung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels.

Wenn ein Parameter bei der Untersuchung in der Herzklappenambulanz der Universitätsklinik Mainz nicht erhoben wurde bzw. erhoben werden konnte, wurden die fehlenden Daten je nach Verfügbarkeit aus den Vorbefunden des zuweisenden Facharztes ergänzt und nach Möglichkeit telefonisch nachgefordert.

### 2.3.3 Zugangsweg, Klappenauswahl und Ablauf der TAVI

Nach Diagnosestellung einer hochgradigen AS mittels TTE, wurde bei schlechten Schallbedingungen und zur genauen Beurteilung der Klappenmorphologie eine TEE verifizierend durchgeführt. Bei Patienten, die bisher keine Koronarangiographie erhalten haben oder diese bereits lange zurücklag, erfolgte diese Untersuchung ebenso präinterventionell. Mit

Hilfe dieser Diagnostikmethode können nicht nur Koronargefäße, insbesondere Lage und Morphologie deren Ostien beurteilt, sondern auch die Drücke im linken Herzen und der Aorta invasiv gemessen werden. Für die Auswahl des minimalinvasiven Zugangswegs und der geeigneten Klappenprothese wurde zudem eine Kardio-CT-Untersuchung mit Kontrastmittel durchgeführt. In der aktuell analysierten Studienpopulation wurden nur Patienten mit einem transfemoralem Zugangsweg berücksichtigt.

Mehrere Hersteller bieten aktuell Prothesen für die TAVI an. Bei allen Modellen handelt es sich um eine dreitaschige biologische Klappe aus Schweine- oder Rinderperikard, die in einen Rahmen eingenäht ist. Je nach Hersteller existieren selbstexpandierende oder Ballon-expandierbare Klappen. Die genaue Auswahl bleibt dem jeweiligen die TAVI durchführenden Arzt nach Auswertung der CT-Aufnahmen vorbehalten.

Der Ablauf einer TAVI-Prozedur ist im SOP des Hybrid-OPs festgelegt. Die Patienten können sowohl in Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose als auch unter Analgosedierung interveniert werden. Letzteres nahm im Verlauf der Studie deutlich zu, da damit die Patienten postinterventionell schneller mobilisiert werden konnten. Die nicht-invasive (EKG, Blutdruck, Sauerstoffsättigung) und invasive (arterielle und zentralvenöse Hämodynamik, externer Schrittmacher) Überwachung erfolgte anästhesiologisch begleitet. Während jeder TAVI ist ebenfalls ein Herzchirurg anwesend, um im Notfall auf ein offenes Verfahren mit extrakorporaler Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine konvertieren zu können.

Postinterventionell wurden die Patienten für mindestens 24h intensivmedizinisch überwacht.

## **2.4 Datenerfassung**

### *2.4.1 Datensammlung und Speicherung*

Alle erhobenen Daten wurden auf dem Server der Universitätsmedizin Mainz im für die InterventTAVI-Studie eingerichteten Datenspeichersystem secuTrial® eingetragen und gespeichert. Mit der Teilnahme an der InterventTAVI-Studie erklärte sich jeder Studienteilnehmer mit der Verwendung, Speicherung und Verarbeitung seiner Daten für Studienzwecke einverstanden.

### *2.4.2 Patientenbefragung*

Nach dem Studieneinschluss wurden die Patienten mit Hilfe eines Fragebogens zu aktuellen physischen und psychischen Symptomen, Vorerkrankungen, erfolgten Therapien sowie zur aktuellen Lebenssituation befragt. Die Daten der Nachkontrolluntersuchung wurden gewertet sofern der Patient innerhalb von 70 Tagen nach der TAVI persönlich erreicht werden konnte.

Bei der Nachkontrolluntersuchung in der Herzklappenambulanz wurden die Patienten gebeten einen Fragebogen zum aktuellen Befinden und ihrer Alltagsbelastbarkeit auszufüllen. Ansonsten fand eine telefonische Befragung mit dem gleichen Fragebogen statt.

#### *2.4.3 Vitalparameter, Laborwerte, NYHA-Status, 6-Minuten-Gehtest*

Klinische Vitalparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck an beiden Armen, periphere Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur und Bauchumfang wurden im Rahmen der ersten Befragung auf Station vor der TAVI erhoben. Außerdem durften gemäß Studienprotokoll zu Analysezwecken alle im Kliniksystem erfasste klinische Daten und mitgebrachte Befunde herangezogen werden. Routinelaborwerte wurden im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz bestimmt.

Zur Einschätzung der Schwere der klinischen Symptomatik einer hochgradigen AS wurden die Patienten an drei Zeitpunkten (vor TAVI (BL), innerhalb von 70 Tagen nach Intervention (FU) und 12 Monate danach (1Y)) nach Auftreten von Belastungsdyspnoe gefragt. Die Dokumentation dieser Angaben erfolgte mittels NYHA-Klassifikation. Die Verifizierung der Belastbarkeit erfolgte mittels 6-Minuten-Gehtest, dessen Messung zu den gleichen Zeitpunkten wie der NYHA-Status erhoben wurde.

## **2.5 Biobanking**

### *2.5.1 Probengewinnung und Lagerung*

Ein wichtiger Bestandteil der InterventTAVI-Studie ist die Gründung einer Biodatenbank aus Blut- und Urin-Proben, von Patienten, die eine TAVI bekamen. Mit der Studienteilnahme erklärte sich jeder Studienteilnehmer mit der Abnahme, Verarbeitung und Lagerung der Proben für längstens 60 Jahre einverstanden. Dabei wurden pro Untersuchungszeitpunkt zwei EDTA-Röhrchen, und jeweils ein Citrat- und Serum-Röhrchen entnommen, ebenso wie jeweils eine Urinprobe asserviert. Die Blutentnahmen wurden im Rahmen der Screeninguntersuchungen innerhalb von 3 Monaten vor der Intervention (baseline, BL) sowie beim FU innerhalb von 70 Tagen nach TAVI gesammelt. Anschließend wurden die Proben im Labor des Centrums für Thrombose und Hämostase (CTH) der UM Mainz innerhalb von 120min nach der Entnahme aufgearbeitet. Dazu wurden die Blutproben 10min bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend bei 4000rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde auf mehrere PP-Röhrchen zu je 200µl aufteilt und bei -80°C eingefroren. Beim Vorliegen mehrerer Aliquote aus einer Probe wurden diese an verschiedenen Standorten des CTH-Labors auf dem Gelände der

Universitätsmedizin Mainz gelagert, um im Extremfall einen vollständigen Probenverlust zu vermeiden.

### 2.5.2 *Olink System*

Die Proteinanalytik erfolgte mit Hilfe des Olink Target 96 Cardiovascular III Biomarker Assays<sup>1</sup>. Dabei handelt es sich um eine Analysemethode der humoralen Proteine aus dem EDTA-Patientenplasma mittels proximity extension assay (PEA). Bei dieser Analysemethode wird ein Gemisch aus spezifischen Antikörpern mit gebundener für das jeweilige Protein charakteristischen Einzelstrang-DNA verwendet. Sofern zwei korrespondierende Antikörper an verschiedenen Domänen des gleichen Proteins binden, kommt es zur anteiligen Hybridisierung der DNA-Einzelstränge zu einem DNA-Doppelstrang. Im Rahmen einer quantitativen Polymerasekettenreaktion wird dieser vervollständigt und vervielfältigt. Dabei korreliert die Menge der verfügbaren Doppelstrangmatrizen mit der Menge der stattgefundenen spezifischen Antikörperhybridisierung und erlaubt so quantitative Aussagen über die in der Patientenprobe verfügbaren Proteine. Im Rahmen der Auswertung der InterventTAVI-Studie wurde das Target 96 Cardiovascular III Analyseset des Herstellers Olink verwendet. Es enthält Antikörper für 92 bereits bekannte humane kardiovaskuläre und inflammatorische Marker, die in verschiedene biologische Prozesse wie Angiogenese, Katabolismus, Zelladhäsion, Chemotaxis, Gerinnung, Entzündungsantwort, Thrombozytenaktivierung, Hypoxieantwort, Reaktionen auf Peptidhormone sowie Wundheilung involviert sind. Tabelle 4 im Anhang gibt eine Übersicht über die untersuchten Proteine.

Die Durchführung des PEA erfolgte durch das CTH-Labor der Universitätsmedizin Mainz. Für die Analyse wurde ein 200µl Aliquot der EDTA-Patientenprobe für 10 min bei 30°C im Wasserbad aufgetaut. Weitere Verarbeitung erfolgte gemäß Protokoll des Herstellers Olink, das auf der Website des Herstellers abgerufen werden kann (<http://www.olink.com>). Pro Untersuchung wurde 1µl des EDTA-Aliquoten verwendet, sodass nach der Entnahme, der für die geplante Analyse benötigten Menge, der Rest der Probe wieder eingefroren und bei -80°C gelagert wurde.

## 2.6 **Primäre und sekundäre Studienendpunkte**

Im Rahmen der Studie wurden kurz- und langfristige Endpunkte definiert. Primär wurde die Gesamtmortalität aufgrund von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Ereignissen untersucht. Sekundär fand eine Analyse zeitnaher Auswirkungen von Invasivität

---

<sup>1</sup> <https://www.olink.com/content/uploads/2021/09/olink-cvd-iii-validation-data-v2.1.pdf>

interventioneller Verfahren (z.B. hämodynamische Instabilität, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse, sowie vaskuläre und kardiovaskuläre Komplikationen) sowie prozedurassoziierter Langzeitkomplikationen (z.B. Herzinsuffizienz, wichtige unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse, Thromboembolien und Rehospitalisierung) statt. Weiterhin wurden Effekte auf Organsysteme wie Verbesserung der Herz- oder Nierenfunktionsleistung sowie der physischen Aktivität analysiert.

### *2.6.1 Statistische Auswertung*

Die Datenauswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH) der Universitätsmedizin Mainz in Form einer deskriptiven Statistik sowie mittels multivariabler Modelle zur Identifikation von Risikofaktoren und prädiktivem Wert einzelner Parameter statt.

Bei der Beschreibung der Patientenmerkmale wurden die nominalen Variablen als absolute Anzahl mit Prozentwert und bei metrischen Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Die Signifikanztestung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test und t-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 gesetzt.

Die Überlebensanalysen wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens durchgeführt. Mit Hilfe der Cox-Regression erfolgte eine multivariate Analyse einzelner Variablen hinsichtlich ihres prädiktiven Werts auf das Gesamtüberleben.

### *2.6.2 Maschinelles Lernen*

In Zusammenarbeit mit dem Labor- und Statistikteam des CTH der UM Mainz erfolgte eine proteomische Analyse von 92 Proteinen aus dem EDTA-Blut von Studienpatienten. Mit Hilfe des maschinellen Lernens wurden Hinweise gewonnen, welche Biomarker einen prädiktiven Wert für das Outcome nach einer TAVI haben.

Das maschinelle Lernen basiert auf der Methode der 10-fach Kreuzvalidierung. Dabei wird der Gesamtdatensatz in zwei Datensätze geteilt. Der große Anteil wird zum Testen von verschiedenen statistischen Modellen verwendet (Trainingsdaten). Der verbliebene kleinerer Anteil wird zum Testen des gefundenen Modells verwendet (Testdaten).

Für die Modellfindung wird der Trainingsdatensatz in zehn gleich große Teildatensätze aufgeteilt. Neun dieser Teildatensätze werden zum Testen von verschiedenen statistischen Modellen verwendet. Der verbliebene Teildatensatz wurde zur Validierung des bestimmten Modells genutzt. Dieser Vorgang wird mehrfach mit Kombination aus verschiedenen Teildatensätzen wiederholt, bis alle Daten zufällig verteilt sowohl ein Teil der Trainings- als

auch in einem anderen Berechnungsdurchgang ein Teil der Validierungsdaten waren. Diese Methode hat den Vorteil, dass bei mehreren korrelierenden Variablen die Überschätzung vermieden wird. Während der 10-fach Kreuzvalidierung entstehen mehrere Regressionsmodelle, die anschließend mit dem Testdatensatz hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für den Endpunkt miteinander verglichen werden und das Stärkste davon für weitere Analysen verwendet wird.

Elastic net und LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) Methoden funktionieren nach den Prinzipien der linearen und logistischen Regression. Das Elastic Net erlaubt dabei eine Aussage über die generelle Relevanz der korrelierenden Variablen für das Auftreten des definierten Endpunkts. Die LASSO Methode schränkt dagegen die Auswahl auf die am stärksten mit dem berechneten Modell bzw. Regressionskurve korrelierende Parameter ein. Damit haben die Ergebnisse einer LASSO-Analyse einen prognostischen Wert.

Diese Selektionsverfahren nutzen die mit der 10-fach Kreuzvalidierungsmethode getesteten Regularisationsvariablen  $\lambda$ . Die Regularisationsvariable  $\lambda$  entspricht in ihrer Funktion einem Strafkoeffizienten (Penalty), welcher in Abhängigkeit von der Abweichungsstärke einer Variablen vom Regressionsmodell diesem Parameter zugeordnet wird. Nach diesem Regularisationsprinzip kann der Einfluss der Bias und der Probenvarianz kontrolliert werden.

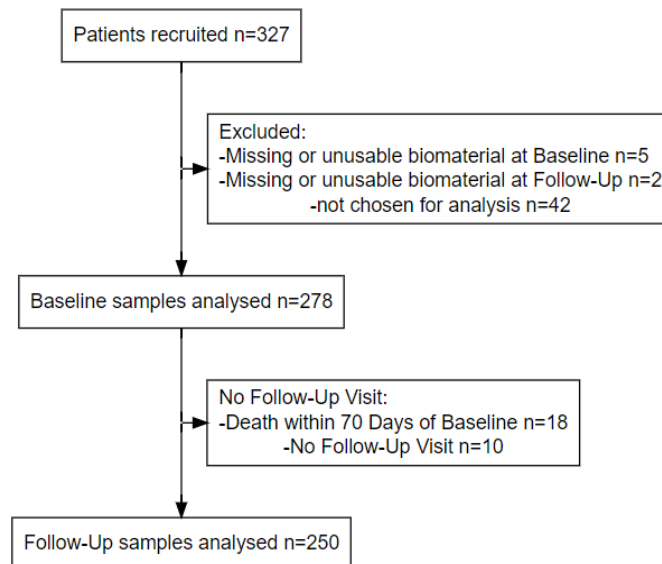
Zur qualitativen Einordnung des Einflusses der Variablen auf den Endpunkt wird ein Lambda-Ratio gebildet. Dabei wird als Referenz ein Regularisationswert verwendet, bei dem genau eine Variable Auswirkung auf den Endpunkt hat ( $\lambda_0$ ). Durch Setzen aller anderen parameterspezifischen  $\lambda$  im Verhältnis zum  $\lambda_0$  entsteht eine Reihenfolge von Proteinen, die mit dem steigenden Lambda-Ratio relevanter für den Endpunkt werden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Eingeschlossene Studienpatienten

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Interim-Analyse der InterventTAVI-Studienpatienten, die zwischen April 2016 und November 2019 eingeschlossen wurden. Die für die Proteinauswertung berücksichtigten Blutproben wurden zuletzt im Februar 2020 im Rahmen der Nachkontrolle entnommen. Insgesamt wurden 327 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein wesentlicher Bestandteil der Arbeit ist die Analyse proteomischer Muster aus Patientenproben zur Identifikation von prädiktiven Faktoren für das Outcome einer TAVI. Daher wurden zunächst alle Proben der Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Auswertung den primären Endpunkt erreicht haben. Im Anschluss erfolgte eine konsekutive Probenreihenfolge unter Ausschluss der Patienten, die kein verwertbares Probenmaterial (EDTA-Blutprobe) hatten. Die Zahl der ausgewerteten Proben war durch die Anzahl der Slots im PEA Assay limitiert. Eine Zusammenfassung ist in der Abbildung 14 dargestellt:

1. Fünf Patienten (n=5) bei Baseline und zwei Patienten (n=2) bei Nachkontrolle hatten kein (für die aktuelle Analyse verwertbares) Material.
2. Zweiundvierzig Patienten wurden aufgrund vorrangiger Berücksichtigung der Patientenproben mit erreichtem Endpunkt und limitierten Anzahl der Analyseslots nicht ausgewertet.



**Abbildung 14:** Flow-Diagramm der Probenauswahl

Daraus ergab sich eine Studienpopulation von 278 Patienten (n=278). Davon waren 18 Patienten bis zum Follow Up Zeitpunkt verstorben (n=18). Zehn Patienten erschienen nicht zur

Nachkontrolle und konnten nicht erreicht werden. Damit lagen zur Analyse von Proteinen beim Follow Up 250 Proben vor (n=250).

### **3.2 Ausgangsmerkmale der untersuchten Studienpatienten**

Bei der Betrachtung der Basischarakteristika der Patientenmerkmale zeigten sowohl Männer als auch Frauen viele anamnestische und diagnostische Gemeinsamkeiten hinsichtlich bekannter Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (siehe Tabelle 1). Dazu gehörten Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Übergewicht, Hyperlipidämie, positive Familienanamnese für einen Herzinfarkt oder Apoplex, Lungen- sowie Krebserkrankungen. Der EuroSCORE II-Mittelwert lag bei 4,14%. Laborchemisch ergaben sich vergleichbare Werte bei C-reaktivem Protein (CRP), Troponin I, glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und B-natriuretischen Protein (BNP) vor der Intervention (BL) und bei CRP sowie BNP bei der Nachkontrolle innerhalb von 70 Tagen nach TAVI (FU). Echokardiografisch zeigten sich hinsichtlich der maximalen und mittleren Gradienten sowie der Dezelerationszeit vergleichbare Werte zu beiden Zeitpunkten, ebenso wie für E/E'-Quotienten und das LA-Volumen vor TAVI als auch für die frühdiastolische linksventrikuläre Füllung (E-Welle) bei der Nachkontrolle nach TAVI.

Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen ergaben sich in den folgenden Kategorien: Ex-Raucher (56,8% vs. 17,2%,  $p < 0,0001$ ), regelmäßiger Alkoholkonsum (36,3% vs. 16,7%,  $p = 0,00034$ ), Z.n. Schlaganfall (15,8% vs. 6,4%,  $p = 0,022$ ), bekannte KHK (67,3% vs. 48%,  $p = 0,0014$ ), Z.n. PCI (40,7% vs. 23,1%,  $p = 0,0035$ ), Z.n. Herzoperation (18,3% vs. 6,5%,  $p = 0,0038$ ), bekannte pAVK (16,7% vs. 2,6%,  $p = 0,00015$ ). Dabei waren Männer häufiger von diesen Risikofaktoren betroffen. Laborchemisch wiesen Männer am Nachkontrolltermin signifikant höhere Troponin I Werte als Frauen auf (15,70 (7,82/30,70) pg/ml vs. 8,50 (5,23/17,13) pg/ml,  $p = 0,00018$ ). Echokardiografisch wurden signifikant höhere Werte zugunsten der Frauen bei LVEF an beiden Erhebungszeitpunkten (BL  $58,9 \pm 10,6\%$  vs.  $53,9 \pm 12,3\%$ ,  $p = 0,00038$  und FU  $59,8 \pm 8,4\%$  vs.  $55,1 \pm 10,8\%$ ,  $p = 0,00015$ ) erhoben, ebenso wie für die frühdiastolische linksventrikuläre Füllung (E-Welle) zum BL-Zeitpunkt ( $100,68 \pm 38,38$  m/s vs.  $91,42 \pm 29,93$  m/s,  $p = 0,043$ ). Das linksatriale (LA-) Volumen war bei Männern am FU-Zeitpunkt signifikant größer  $75,5$  ( $59,0/92,7$ ) ml vs.  $66,0$  ( $50,9/87,5$ ) ml,  $p = 0,024$ ).

Hinsichtlich der hämodynamischen Kriterien einer hochgradigen Aortenklappenstenose war die Klappenöffnungsfläche bei Männern im Vergleich zu Frauen vor und nach einer TAVI größer (BL  $0,86 \pm 0,19$  cm<sup>2</sup> vs.  $0,78 \pm 0,17$  cm<sup>2</sup>,  $p = 0,00050$  sowie FU  $1,84 \pm 0,34$  cm<sup>2</sup> vs.  $1,66 \pm 0,28$  cm<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ).



**Tabelle 1:** Basischarakteristika der analysierten Studienpatienten.

	Gesamt (n=278)	Männer (n=153)	Frauen (n=125)	p
Geschlecht [%]		55	45	<0.0001
Alter [Jahre]	80.9±5.6	80.5±6.1	81.5±4.9	0.14
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27.0 (24.2/30.4)	26.9 (24.7/29.7)	27.4 (23.6/31.2)	0.78
Arterielle Hypertonie-n (%)	252 (91.6)	143 (94.1)	109 (88.6)	0.13
Diabetes mellitus -n (%)	106 (38.3)	65 (42.5)	41 (33.1)	0.14
Aktiver Raucher -n (%)	20 (7.4)	15 (10.1)	5 (4.1)	0.065
Ex-Raucher -n (%)	95 (38.3)	75 (56.8)	20 (17.2)	<b>&lt;0.0001</b>
Regelmäßiger Alkoholkonsum - n (%)	73 (27.4)	53 (36.3)	20 (16.7)	<b>0.00034</b>
Z.n. Schlaganfall -n (%)	32 (11.6)	24 (15.8)	8 (6.4)	<b>0.022</b>
Übergewicht -n (%)	74 (26.7)	35 (23.0)	39 (31.2)	0.14
Hyperlipidämie -n (%)	151 (55.9)	88 (59.1)	63 (52.1)	0.27
Positive Familienanamnese für MI/Schlaganfall -n (%)	31 (11.2)	15 (9.8)	16 (12.8)	0.45
KHK -n (%)	163 (58.6)	103 (67.3)	60 (48.0)	<b>0.0014</b>
Z.n. PCI -n (%)	86 (32.8)	59 (40.7)	27 (23.1)	<b>0.0035</b>
Z.n. Herzoperation -n (%)	36 (13.0)	28 (18.3)	8 (6.5)	<b>0.0038</b>
pAVK -n (%)	27 (10.4)	24 (16.7)	3 (2.6)	<b>0.00015</b>
Lungenerkrankung -n (%)	94 (36.0)	57 (39.9)	37 (31.4)	0.20
Tumorerkrankung -n (%)	56 (20.4)	31 (20.8)	25 (20.0)	0.88
<u>Laborparameter</u>				
CRP BL [mg/l]	6.70 (2.00/23.00)	6.50 (2.20/18.75)	7.00 (1.90/27.33)	0.52
Troponin I BL [pg/ml]	28.45 (9.90/168.17)	27.20 (13.00/122.00)	35.80 (7.40/334.33)	0.63
GFR BL [ml/min]	46.8±13.1	48.1±11.2	45.4±14.8	0.39

BNP BL [pg/ml]	214.5 (91.8/388.9)	232.0 (96.3/375.7)	208.0 (87.7/404.5)	0.60
CRP FU [mg/l]	3.10 (1.50/8.71)	2.75 (1.50/7.17)	3.45 (1.60/9.63)	0.46
Troponin I FU [pg/ml]	12.30 (6.40/24.13)	15.70 (7.82/30.70)	8.50 (5.23/17.13)	<b>0.00018</b>
GFR FU [ml/min]	43.8±13.2	47.7±11.1	40.6±14.1	0.082
BNP FU [pg/ml]	212.0 (98.0/371.0)	219.0 (109.3/391.7)	197.5 (91.0/352.7)	0.30
<u>Echokardiografische Parameter</u>				
LVEF BL [%]	56.1±11.8	53.9±12.3	58.9±10.6	<b>0.00038</b>
Max. Gradient BL [mmHg]	63.0±22.8	62.3±21.4	63.9±24.4	0.57
Mittl. Gradient BL [mmHg]	37.01±14.46	36.79±14.15	37.28±14.89	0.78
AÖF BL [cm <sup>2</sup> ]	0.82±0.18	0.86±0.19	0.78±0.17	<b>0.00050</b>
E BL [cm/s]	95.87±34.49	91.42±29.93	100.68±38.38	<b>0.043</b>
DT BL [ms]	180.00 (150.00/250.00)	180.00 (150.00/250.00)	190.00 (150.00/250.83)	0.46
E/e' BL	13.57 (9.93/18.14)	13.02 (9.74/17.88)	14.11 (10.16/18.77)	0.27
LA-Volumen BL [ml]	75.3 (60.0/98.7)	77.8 (62.0/99.8)	71.3 (55.6/96.8)	0.11
LVEF FU [%]	57.1±10.1	55.1±10.8	59.8±8.4	<b>0.00015</b>
Max. Gradient FU [mmHg]	17.20 (13.00/21.58)	17.60 (13.00/21.90)	16.45 (12.09/21.00)	0.19
Mittl. Gradient FU [mmHg]	9.00 (6.34/11.06)	9.00 (6.60/11.70)	8.55 (6.00/11.00)	0.29
AÖF FU [cm <sup>2</sup> ]	1.76±0.33	1.84±0.34	1.66±0.28	<b>&lt;0.0001</b>
E FU [cm/s]	93.4±31.1	90.1±29.7	97.5±32.5	0.093
DT FU [ms]	200.0 (160.0/260.0)	190.0 (159.2/260.0)	215.0 (170.0/270.0)	0.062

E/e' FU	12.60 (9.19/17.91)	11.66 (8.47/15.73)	14.55 (10.49/20.15)	<b>0.0030</b>
LA-Volumen FU [ml]	72.0 (54.2/91.5)	75.5 (59.0/92.7)	66.0 (50.9/87.5)	<b>0.024</b>
Aorteninsuffizienz BL-n (%)	192 (69,1)	106 (69,3)	86 (68,8)	1
- Trace	7 (3,7)			
- Leichtgradig	153 (80,1)			
- Mittelgradig	30 (15,7)			
- Schwergradig	1 (0,5)			

AÖF Aortenklappenöffnungsfläche; BL Erhebungszeitpunkt vor TAVI; BMI Body-Mass-Index; BNP B-natriuretisches Protein; CRP C-reaktives Protein; DT Dezelerationszeit; FU Erhebungszeitpunkt innerhalb von 70 Tagen nach TAVI; GFR Glomeruläre Filtrationsrate; KHK Koronare Herzkrankheit; LA-Volumen linksatriales Volumen; LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI Myokardinfarkt; pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI percutaneous coronary intervention

### 3.3 Implantierte Klappentypen

Die durchschnittliche Prothesengröße lag bei 26,9 mm, wobei Männer mit durchschnittlich 28mm eine deutliche größere Prothese erhielten als Frauen (durchschnittliche Prothesengröße 25,6mm). Eine Übersicht über die implantierten Klappentypen gibt die Tabelle 2 wieder. Die Taschen der selbstexpandierenden Evolut-Prothese haben einen supraanullären Sitz, sodass bei kleinen Anatomien (im Durchschnitt bei Frauen gehäuft) ein Vorteil gegenüber intraanullären Klappensystemen (wie z.B. der SAPIEN Prothese) besteht.

**Tabelle 2:** Implantierte Klappentypen

Klappentyp	Gesamt (n=278)	Männer (n=153)	Frauen (n=125)
- Evolut R-n (%)	98 (35.3)	43 (28.1)	55 (44.0)
- Sapien 3-n (%)	155 (55.8)	97 (63.4)	58 (46.4)
- Direct Flow-n (%)	5 (1.8)	5 (3.3)	0 (0)
- Abbott Portico-n (%)	14 (5.0)	5 (3.3)	9 (7.2)
- ACURATE Neo-n (%)	3 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.6)
- Sonstige-n (%)	3 (1.1)	2 (1.3)	1 (0.8)
Durchschnittliche Prothesengröße (mm)	26,9 ±2,6	28,0±2,3	25,6±2,3

### 3.4 Periprozedurale Ergebnisse und Komplikationen

Die in der Tabelle 3 erfassten periprozeduralen Ergebnisse und Komplikationen orientieren sich an den überarbeiteten Kriterien des Valve Academic Research Consortium (VARC-3) [53].

**Tabelle 3:** Periprozedurale Ergebnisse und Komplikationen.

	Gesamt (n=278)	Männer (n=153)	Frauen (n=125)	p
Prozedur-Erfolg- n (%)	242 (94.9)	139 (97.2)	103 (92.0)	0.084
Konversion zur OP- n (%)	3 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.6)	0.59
Periprozeduraler Tod- n (%)	4 (1.4)	2 (1.3)	2 (1.6)	1.00
mittlerer Gradient < 20 mmHg- n (%)	248 (98.4)	140 (98.6)	108 (98.2)	1.00
Relevante Gefäßkomplikationen- n (%)	25 (9.0)	16 (10.5)	9 (7.2)	0.40
Rel. Blutungen- n (%)	5 (1.8)	4 (2.6)	1 (0.8)	0.38
Schrittmacherimplantation- n (%)	70 (25.2)	35 (22.9)	35 (28.0)	0.33
Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen- n (%)	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0)	1.00
Aorteninsuffizienz FU -n (%)	172 (64,9)	97 (66,4)	75 (63,0)	0,61
- Trace	61 (35,5)			
- Leichtgradig	110 (64,0)			
- Mittelgradig	1 (0,6)			
- Schwergradig	0 (0,0)			

#### 3.4.1 Mortalität innerhalb von 30 Tagen

Zwischen den beiden Geschlechtern kann im Hinblick auf die Mortalität kein signifikanter Unterschied, sowohl periprozedural als auch innerhalb von 30 Tagen nach TAVI festgestellt werden. Insgesamt sind vier Patienten periprozedural verstorben. Innerhalb von 30 Tagen sind 2,9% der Patienten verstorben, während des ersten Jahres nach TAVI 14,7%.

#### 3.4.2 Prozedurerfolg

Eine transfemorale Aortenklappenimplantation war bei beiden Geschlechtern zumeist möglich. Dabei wurde nur bei drei Patienten eine Konversion zur Operation nötig. Insgesamt ist nach VARC-3 Kriterien definierter Prozedurerfolg mit adäquater Prothesenfunktion bei 242 Patienten zu verzeichnen, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen (97,2% vs. 92,0%, p=0,082). Bei 98,4% der Patienten traten keine erhöhten mittleren

transvalvulären Gradienten  $\geq 20$  mmHg auf. Ebenso ist kein Patient intraprozedural verstorben oder benötigte eine Valve-in-Valve Implantation. Zum FU-Zeitpunkt zeigte lediglich ein Patient (0,6%) eine mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz.

### 3.4.3 Postprozedurale Komplikationen

Die über die VARC-3 Kriterien definierten Komplikationen traten bei beiden Geschlechtern mit gleicher Häufigkeit auf, mit Ausnahme von Myokardinfarkt. Relevante Gefäßkomplikationen wie z.B. eine Dissektion oder ein Aneurysma spurium bei 25 (9%) der Patienten auf (Männer 15 (10,5%) vs. Frauen 9(7,2%),  $p= 0,40$ ). Von relevanten Blutungen waren 5 (1,8%) der Patienten betroffen, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen (4/2,6% vs. 1/0,8%,  $p=0,38$ ). Schrittmacherpflichtig wurden insgesamt 70 (25,2%) Patienten, jeweils 35 (22,9%) Männer und 35 (28%) Frauen ( $p=0,33$ ). Nur ein Patient (0,4%) erlitt innerhalb von 30 Tagen einen Schlaganfall.

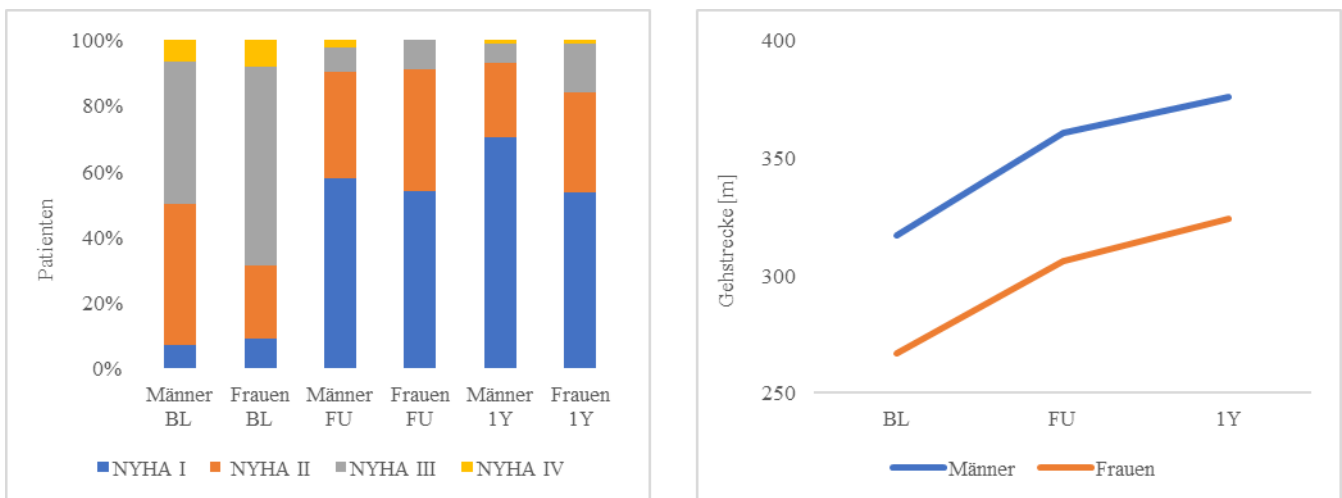
Insgesamt mussten 19 Patienten (6,8%) innerhalb von 30 Tagen rehospitalisiert werden, für den gesamten Zeitraum waren 134 Patienten (48,2%) erneut in stationärer Behandlung.

## 3.5 Verlauf der klinischen Symptomatik

Zur Einschätzung der klinischen Symptomatik einer hochgradigen Aortenklappenstenose wurden der NYHA-Status vor TAVI, bei der Nachkontrolle innerhalb von 70 Tagen (FU) und nach einem Jahr (1Y) postprozedural erhoben. An gleichen Zeitpunkten wurde ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Abbildung 15 fasst diese Ergebnisse zusammen. Vor der Intervention berichtete die Mehrheit (51,1%) der Patienten über Dyspnoe bei leichter Belastung, entsprechend NYHA-Grad III. Bei Männern waren vor einer TAVI NYHA-Grad II und III Dyspnoe ungefähr gleich vertreten (42,8% vs. 43,3%), während bei Frauen der überwiegende Anteil NYHA-Grad III Beschwerden angab (60,5%). Beim FU innerhalb von 70 Tagen nach TAVI gaben die meisten Patienten unabhängig vom Geschlecht keine Dyspnoe mehr an, entsprechend NYHA-Grad I (Frauen 54,1% vs. Männer 58,1%). Nach einem Jahr postinterventionell (1Y) nahm der Anteil der Männer ohne Dyspnoe (NYHA I) weiter auf 70,2% zu, während bei Frauen diese Tendenz nicht beobachtet werden konnte.

Bei der Auswertung der Gehstrecken im 6-Minuten-Gehtest zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen vor der Intervention. Männer waren mit  $317.2 \pm 119.9$  m signifikant belastbarer, während Frauen durchschnittlich  $266.7 \pm 101.4$  m zurücklegen konnten. Die Gehstrecken bei den Nachkontrollen FU und 1Y nahmen signifikant

zu, insgesamt bei Frauen jedoch mehr als bei Männern (Bei Männern waren es 28% längere Strecke während es 18% längere Gehstrecken bei Frauen waren).



**Abbildung 15:** Geschlechtsabhängige Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und Angabe der Dyspnoe nach NYHA-Klassifikation (Absolute Werte sind im Anhang zu finden). BL Erhebungszeitpunkt vor TAVI, FU Erhebungszeitpunkt innerhalb von 70 Tagen nach TAVI, 1Y Erhebungszeitpunkt innerhalb von 12 Monaten nach TAVI, NYHA New York Heart Association - Stadium der Herzinsuffizienz

### 3.6 Proteomische Prädiktoren für Mortalität

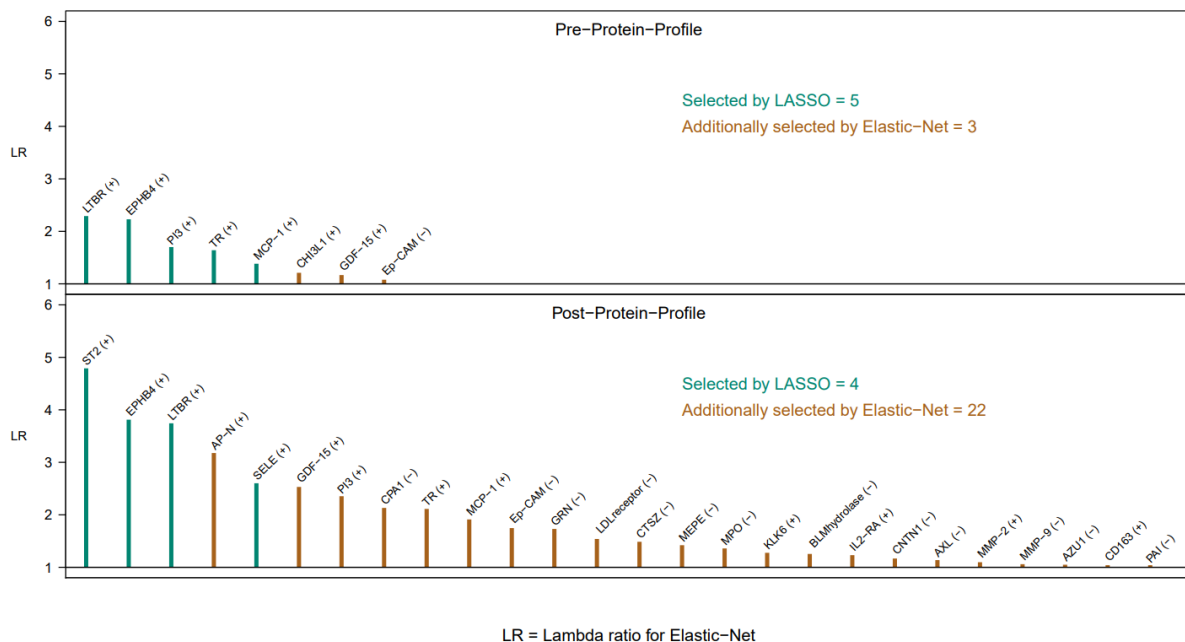
#### 3.6.1 Ergebnisse des maschinellen Lernens

Zur Identifizierung der mit der postprozeduralen Mortalität korrelierenden Proteine wurde maschinelles Lernen mittels 10-fach Kreuzvalidierung verwendet. Die Adjustierung erfolgte auf Alter, Geschlecht, maximalen transvalvulären Gradient  $P_{max}$ , LVEF und BNP. Eine Elastic Net Analyse verschaffte einen generellen Überblick über die korrelierend beteiligten Biomarker, die zur Identifikation von zugehörigen Signalwegen verwendet werden konnten. Eine LASSO Analyse fasste hingegen, als eine Unterform des Elastic Nets unter Berücksichtigung der Höhe des Strafkoeffizienten  $\lambda$ , nur die Proteine zusammen, die eine Prognose bzgl. des Auftretens von einem Ereignis erlauben. Das Ziel vorliegenden Analysen war die Proteine aus den BL und FU EDTA-Blutproben zu selektieren, die eine Vorhersage über die postinterventionelle Mortalität nach dem FU ermöglichen.

Im Rahmen der 10-fold Kreuzvalidierung wurden die optimalen Strafkoeffizienten  $\lambda$  für BL mit 0,1012 und für FU mit 0,047 im Elastic Net Modell bestimmt, sowie mit 0,054 bei BL und 0,052 bei FU während der LASSO-Analyse. Die Elastic net Analyse zeigte bei BL ein Muster aus acht Proteinen (Konkordanz (C)-Index 0,6884), wobei sieben davon in den 26 auffälligen Proteinen (C-Index 0,7321) bei FU ebenfalls vertreten waren. Beide Modelle hatten folgende

Proteine gemeinsam: tumor necrosis factor receptor superfamily member 3 (LTBR), ephrin type-B receptor 4 (EPHB4), transferrin receptor protein 1 (TFRC/TR), elafin (PI3), and C-C motif chemokine 2 (CCL2/MCP-1), GDF-15 und Ep-CAM (siehe Abbildung 16).

Die LASSO Analyse selektierte aus dem BL-Profil fünf Proteine mit dem stärksten prognostischen Wert für Mortalität heraus: tumor necrosis factor receptor superfamily member 3 (LTBR), ephrin type-B receptor 4 (EPHB4), elafin (PI3), transferrin receptor protein 1 (TFRC/TR) und C-C motif chemokine 2 (CCL2/MCP-1). Aus dem FU-Profil ergaben sich vier Proteine: Suppression of Tumorigenicity 2 protein (ST2), ephrin type-B receptor 4 (EPHB4), tumor necrosis factor receptor superfamily member 3 (LTBR), Selektin E (SELE).



**Abbildung 16:** Zusammenfassung der im Rahmen des maschinellen Lernens ermittelten Outcome relevanten Proteine. AP-N Aminopeptidase N; AXL Tyrosine-protein kinase receptor UFO; AZU1 Azurocidin; BLM hydrolase Bleomycin hydrolase; CD163 Scavenger receptor cysteine-rich type 1 protein M130; CHI3L1 Chitinase-3-like protein 1; CNTN1 Contactin-1; CPA1 Carboxypeptidase A1; CTSZ Cathepsin Z; Ep-CAM Epithelial cell adhesion molecule; EPHB 4 Ephrin type-B receptor 4; GDF-15 Growth/differentiation factor 15 ; GRN Granulin; IL2-RA Interleukin-2 receptor subunit alpha ; KLK6 Kallikrein-6; LASSO Least Absolute Shrinkage and Selection Operator; LDL receptor Low-density lipoprotein receptor; LR Lambda Ratio; MCP-1 Monocyte chemotactic protein 1; MEPE Matrix extracellular phosphoglycoprotein; MMP-2 Matrix metalloproteinase-2; MMP-9 Matrix metalloproteinase-9; MPO Myeloperoxidase; PAI Plasminogen activator inhibitor 1; PI3 Elafin; SELE Selektin E; ST2 Suppression of Tumorigenicity 2 protein; TR Transferrin receptor protein 1

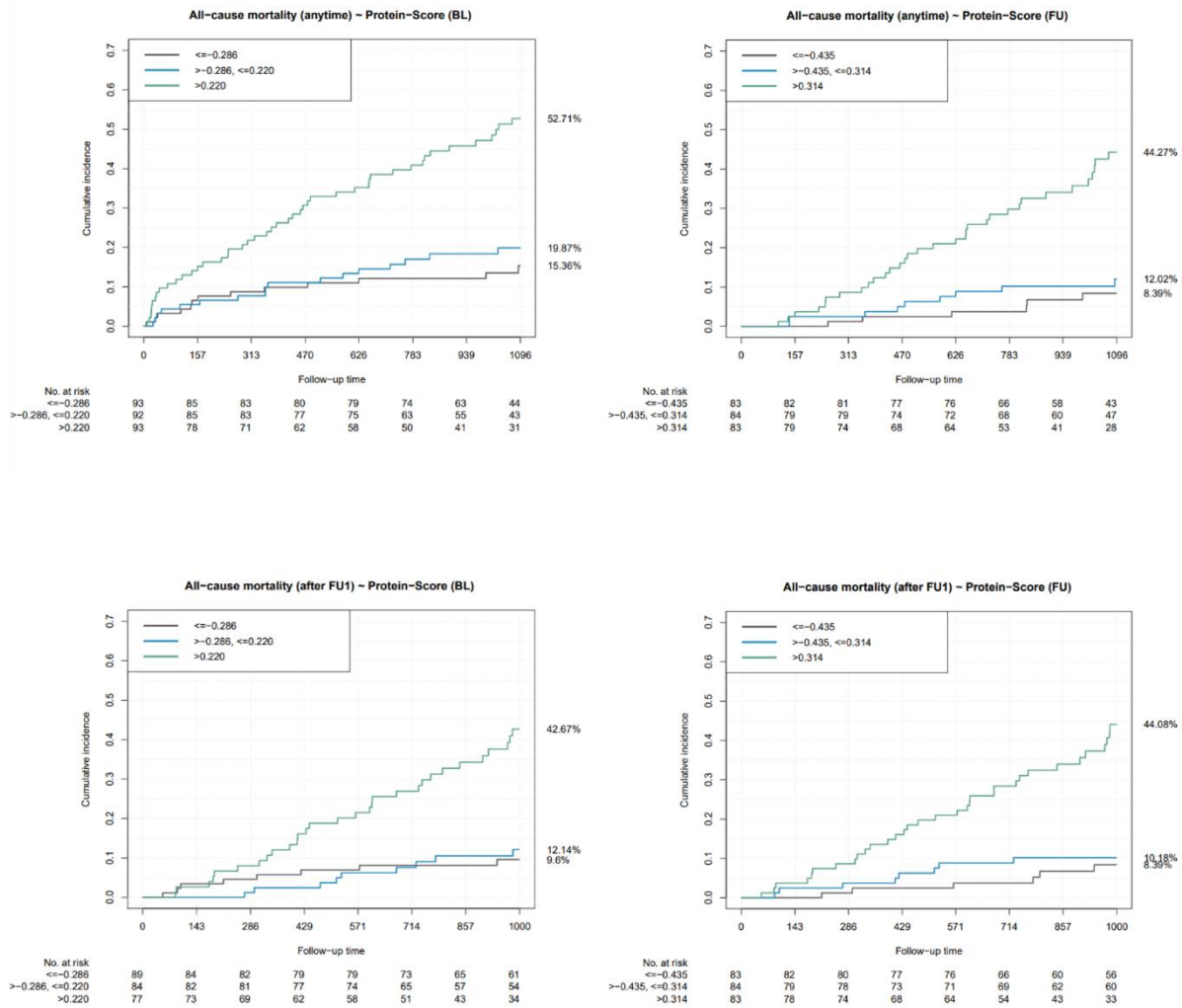
### 3.6.2 Protein Score als Prädiktor postprozeduraler Mortalität

Die Ergebnisse der LASSO-Analyse aus den BL- und FU-Proteinmustern wurden zur Bildung eines Protein Scores verwendet. Die Adjustierung erfolgte auf Alter, Geschlecht und maximalen transversalen Gradient. Beide Protein Scores waren in der Lage eine postinterventionelle Mortalität vorherzusagen. Sowohl das BL Protein Score (HR [SD] 2,221,

p<0.0001, C-Index 0,733) aus auch das FU Protein Score (HR [SD] 2,444, p<0,0001, C-Index 0,790) zeigten gute statistisch signifikante Korrelationen zum Auftreten der postprozeduralen Mortalität. Als klinisch etabliertes System zur Prognose der postoperativen Mortalität, häufig verwendet für den Zeitraum innerhalb der ersten 30 Tagen nach Eingriff, wurden die Analysen mit EuroSCORE II als Referenz durchgeführt. Dieser zeigte bei Adjustierung auf maximalen Gradienten bei BL ein geringeres Vorhersagevermögen für die zeitunabhängige Gesamtmortalität (HR [SD] 1,273, p=0,0043, C-Index 0,618). Das BL-Protein Score zeigte ein signifikant besseres Prädiktionsvermögen bzgl. Gesamtmortalität nach FU als EuroSCORE II (HR [SD] 2,773, p<0,0001, C-Index 0,771 vs. HR [SD] 1,201, p=0,11, C-Index 0,631). Für die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage hatte das BL-ProteinScore eine vergleichbare Vorhersagekraft wie das EuroSCORE II (HR [SD] 2,108, p=0,043, C-Index 0,760 vs. HR [SD] 1,706, p=0,0030, C-Index 0,783). Das beste Prädiktionsvermögen für die postprozedurale Mortalität zeigte anhand der Konkordanz (C) -Werte der FU-ProteinScore nach FU (HR [SD] 2,444, p<0,0001, C-Index 0,790).

Anschließend wurden Überlebenszeitanalysen für die Protein Scores BL und FU mittels Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt (siehe Abbildung 17). Um die Frage bzgl. des Prädiktionsvermögens des Protein Scores in Abhängigkeit seiner Höhe zu adressieren, wurden diese metrischen Variablen in Tertiale mit den sich ergebenden Grenzwerten unterteilt. Es zeigt sich, dass die Tertiale mit dem höchsten Protein Score Wert, unabhängig vom Zeitpunkt (BL oder FU), die höchsten Mortalitätsinzidenz aufweisen.





**Abbildung 17:** Überlebenszeiten der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach TAVI oder während des gesamten Beobachtungszeitraums in Abhängigkeit vom Protein Score Wert bei BL oder FU. Vergleichsanalyse für den EuroSCORE II sind im Anhang in der Abbildung 18 zu finden.

## **4 Diskussion**

Für die Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose gibt es keine medikamentös-kurative Behandlungsoption, weswegen ein Klappenersatz, interventionell oder chirurgisch, als einzige Therapiemöglichkeit in Frage kommt. Seit der Einführung der TAVI als minimal-invasiven Methode zur Behandlung der AS unterlag die Indikationsstellung mehreren Veränderungen, sodass mittlerweile gezeigt werden konnte, dass TAVI bei Patienten mit niedrigerem operativem Risiko eine sichere und vergleichbare, wenn nicht sogar überlegene, Alternative zur offen-chirurgischen Operation ist. In den letzten Jahrzehnten hat sich das Verständnis vieler Erkrankungen durch exponentiellen Wissenszugewinn und verfügbare Forschungs- und Diagnostikmethoden geändert. In diesem Zusammenhang nimmt der Stellenwert der personalisierten Medizin zu. Eine für diesen Zweck oft genutzte Methode ist die Erstellung von Score-basierten Vorhersagemodellen zur Ermittlung des persönlichen Risikos für ein bestimmtes Ereignis. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Patientenkollektiv betrachtet, welches an der Universitätsmedizin Mainz konsekutiv zwischen 2016 und 2020 in die InterventTAVI-Studie prospektiv eingeschlossen wurde. Dabei war das besondere Augenmerk auf die Evaluation möglicher unabhängiger biochemischer Risikofaktoren zur Vorhersage der Mortalität nach einer TAVI gelegt.

### **4.1 Einschränkung und Vorteile der Arbeit**

Durch das prospektive Design der Studie konnten viele Störfaktoren für die statistische Auswertung ausgeschlossen werden. Da die Datenerhebung im klinischen Alltag stattfand und nicht mit zusätzlichen Besuchen in einem separaten Studienzentrum verbunden war, kam es vereinzelt zu fehlenden Werten oder nicht auswertbaren Blutproben (Hämolyse). Gleichzeitig wurden das Risikokriterium der Aortenklappenstenose und die Indikationsstellung zur TAVI im vorliegenden Zeitraum angepasst, sodass zunehmend jüngere und weniger multimorbide Patienten eine interventionelle Therapie erhalten haben. Ebenso ist eine funktionelle Prothesenanpassung durch die Hersteller und die zunehmende Erfahrung des Interventionsteams zu berücksichtigen.

Durch das prospektive Studiendesign war eine aktive Zustimmung der Patienten zur Teilnahme notwendig, weswegen die schwerwiegend-kritisch erkrankten Patienten, welche notfallmäßig am Zentrum für Kardiologie behandelt wurden, tendenziell im Kollektiv unterrepräsentiert sind.

Da ein bedeutender Teil dieser Arbeit auf der Evaluation vielversprechender biochemischer Marker im Rahmen eines Screenings auf ihre Vorhersagekraft auf Mortalität beruht, sind vergleichbare Daten oft nicht verfügbar oder nur punktuell in der Literatur beschrieben.

Bei der Betrachtung der hier untersuchten Biomarker ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine durch den Hersteller definierte Auswahl vielversprechender humoraler Parameter handelt. Weitere, in der Literatur im Zusammenhang mit TAVI untersuchten, Proteine wurden nicht berücksichtigt.

Die Echokardiographie als Untersuchungsmethode liefert trotz allgemeiner Vorgaben für die Messungen untersucherabhängige Ergebnisse. Des Weiteren ist die verwendete apparative Ausstattung für die Untersuchung relevant. Ebenso ist die Bildqualität vom Körperbau und Vorerkrankungen (z.B. COPD) des Patienten abhängig. Zudem sind manche Strukturen je nach anatomischen Besonderheiten nicht gut zu erkennen, sodass es weitere Untersuchungsmethoden bedarf.

Im Verlauf der Studie wurden die jeweiligen Eingriffe von verschiedenen Implantateuren mit unterschiedlichem Erfahrungsschatz durchgeführt, was Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Dies betrifft nicht nur den Ablauf des Eingriffs, sondern auch die Erfahrung mit einzelnen Arten der Prothesen und dem damit einhergehenden Equipment. Des Weiteren wurden die zur Verfügung stehende Prothesen im Verlauf der Studie weiterentwickelt.

Im Verlauf der Studie kam es wegen Veröffentlichung großer Studien zu einem Wandel im behandelten Patientenkollektiv. Während zu Beginn der Arbeit viele Patienten mit einem sehr hohen operativen Risiko, gemessen am EuroSCORE II, eingeschlossen wurden, nahm die Zahl der Patienten mit niedrigeren EuroSCORE II Werten stetig zu, sodass es durch besseren Gesundheitsstatus zu einer Verschiebung des Biomarkerprofils kommen könnte.

## **4.2 Basischarakteristika des Patientenkollektivs**

Das betrachtete Patientenkollektiv stellt eine Gruppe der Patienten mit einer symptomatischen hochgradigen Aortenklappenstenose jedoch unterschiedlich hohem Operationsrisiko dar (Mittelwert EuroSCORE II 4,14%, Median 2,84%, CI 1,99-4,68). Daher wäre eine dezidierte Betrachtung der einzelnen Untergruppen in Abhängigkeit vom Risikoprofil, ermittelt nach EuroSCORE II nur unter Inkaufnahme der deutlich geringeren Gruppengröße möglich. Im Hinblick auf die Basischarakteristika ist das hier betrachtete Kollektiv überwiegend den großen multizentrischen randomisierten klinischen Studien der Patienten mit intermediärem Risiko wie PARTNER-2 und SURTAVI zuzuordnen [123, 124].

Das durchschnittliche Alter unserer Kohorte lag bei 80,9 Jahren, was in etwa mit dem Durchschnitt der PARTNER-2- (81,5 J.) und SURTAVI-Studie (79,9 J.) vergleichbar ist. Die Geschlechterverteilung fiel ähnlich aus: der Anteil der Männer in unserer Kohorte betrug 55% (vs. 54,2% und 57,6%). Unsere Kohorte hatte mit 58,6% seltener eine KHK vs. 69,2% (PARTNER-2) und 62,6% (SURTAVI), welche jedoch bereits häufiger eine interventionelle Behandlung bedurfte (Z.n. PCI 32,8% vs. 27,1% und 21,3%). Gleichzeitig wurden nur 13% unserer Patienten bereits chirurgisch mit ACVB-Operation vorbehandelt, während in den Vergleichsstudie mit 23,6% (PARTNER-2) und 16% (SURTAVI) mehr Patienten einen Koronarbypass in der Vorgeschichte hatten. Insgesamt 38,3% unserer Patienten waren Diabetiker und damit vergleichbar mit der PARTNER-2 Studie, bei arterieller Hypertonie war mit 91,6% unsere Patienten dem Kollektiv der SURTAVI-Studie entsprechend. Ein großer Unterschied zeigt sich bei der Prävalenz von peripherer arteriellen Verschlusskrankheit: während lediglich 10,4% unserer Patienten eine pAVK hatten, waren mit 27,9% (PARTNER-2) und 30,8% (SURTAVI) deutlich mehr Patienten in den Vergleichsstudien davon betroffen. Hinsichtlich der Häufigkeit von Lungenerkrankungen ist unser Kollektiv mit 36% in etwa mit PARTNER-2 Patienten vergleichbar (31,8%). Echokardiographisch zeigte unsere Kohorte normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF 56,1%), dies entsprach der PARTNER-2 Studie (LVEF 56,2%). Die AÖF war in unserem Kollektiv etwas größer (0,82cm<sup>2</sup> vs. 0,7 cm<sup>2</sup> (PARTNER-2) und 0,8cm<sup>2</sup> (SURTAVI)).

#### 4.2.1 Funktioneller Status

Bezüglich des initialen funktionellen Status gemessen an Dyspnoe nach NYHA-Klassifikation und den Ergebnissen des 6-Minuten-Gehtests entspricht unsere Kohorte mit 58,3% im NYHA Grad III und IV in etwa der SURTAVI-Kohorte mit 60,2%. In der PARTNER-2-Studie berichteten ca. 35-40% der TAVI-Patienten nach einem Jahr von Auftreten von Dyspnoe NYHA II-IV, vergleichbar mit unseren Daten (38,2% der Patienten).

Im 6-Minuten-Gehtest unterschieden sich die initial durchschnittlich abgelegten Gehstrecken mit 293,1m in der InterventTAVI-Kohorte nicht deutlich von den SURTAVI-Patienten (287,7m). Einhergehend mit der Subanalyse der SURTAVI-Studie zeigten Frauen mit 14,7% vs. 13,8% bei FU und nach einen Jahr 21,5% respektive 18,4% eine größere Verbesserung der Gehstrecke als Männer [125]. Der aktuelle Stand der Literatur liefert nur punktuell Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des funktionellen Status bei Patienten mit einer AS. Es ist bereits, einhergehend mit unseren Beobachtungen, beschrieben worden, dass Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose, gemessen am NYHA-Grad, symptomatischer sind und eine kürzere Gehstrecke zeigen [126, 127]. Im WIN-TAVI-Register wurde beobachtet, dass

36,4 % der Patientinnen nach einem Jahr nach TAVI an Dyspnoe NYHA-Klasse II-IV litten [128]. In unserem Kollektiv waren es nach einem Jahr 46,6% der Patientinnen im Vergleich zu 29,8% der Patienten. Während die Mechanismen für die geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht komplett verstanden sind, kann die Dyspnoe trotz verbesserter Blutflussverhältnisse nach TAVI auf die bei Frauen häufiger vorkommende mikrovaskuläre Dysfunktion sowie fortgeschrittenere diastolische Dysfunktion im Sinne einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion zurückzuführen sein [129].

Zusammengefasst waren unsere Patienten ausgehend von ihren Basischarakteristika mit den untersuchten Kohorten der TAVI-Patienten mit intermediären Operationsrisiko in den großen Studien vergleichbar, dies spiegelte sich auch im Mittelwert des EuroSCORE II mit 4,14% wider.

### **4.3 Komplikationen**

Hinsichtlich der Mortalität innerhalb von 30 Tagen lag unsere Kohorte mit 2,9% ebenfalls im Niveau der beiden Studien (3,9% bei PARTNER-2 und 2,2% bei SURTAVI). Innerhalb von 30 Tagen wurden 19 (6,8%) unserer Patienten erneut hospitalisiert. Dies weicht von der PARTNER 2 Studie, mit Rehospitalisierungsrate innerhalb von 30 Tagen von 5,5%, ab [123]. Dieser Unterschied kann womöglich darauf zurückgeführt werden, dass am Anfang dieses Projektes auch Patienten mit sehr hohem Risiko eingeschlossen wurden. Durch das fortgeschrittenere Krankheitsstadium sowie multiple Begleiterkrankungen ist die Wahrscheinlichkeit einer kurzzeitigen stationären Wiederaufnahme deutlich erhöht.

Lediglich einer unserer Patienten erlitt einen Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen, was am Ehesten auf eine kleine Kohortengröße im Vergleich zu den großen Studien zurückzuführen ist. Ebenso hatte zum FU-Zeitpunkt nur einer unserer Patienten eine mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz, was ebenfalls wahrscheinlich an der kleinen Kohortengröße lag. Insgesamt wäre zu erwarten gewesen, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz zwischen Männern und Frauen gibt [127]. Wie auch unsere Daten zeigen, wurden bei Frauen aufgrund kleinerer Anatomie häufiger kleinere Prothesengrößen mit supraannulären Taschensitz gewählt, um die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts möglichst zu vermeiden oder so gering wie möglich zu halten. Wie bereits von Ferrante und Kollegen gezeigt wurde, nimmt das Risiko einer Aortenklappeninsuffizienz mit der Annulusgröße zu [130].

#### 4.4 Verlauf der echokardiografischen Parameter

Die transthorakale Echokardiographie ist die Methode der Wahl zur Evaluation des klinischen Verdachtes einer Aortenklappenstenose. Ebenso wird das TTE zur Verlaufskontrolle von Patienten mit AS genutzt. Dabei werden die Klappen- bzw. Prothesenfunktion sowie die systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikels analysiert.

Bezüglich der Klappenöffnungsflächen ergeben sich vergleichbare Werte und Ergebnisse zu den bereits beschriebenen großen Studien (PARTNER 2- und SURTAVI-Studien) [123, 124]. Unser Kollektiv zeigte im Mittel eine präinterventionell echokardiographisch bestimmte AÖF von  $0,82\text{cm}^2$  (vs. PARTNER 2  $0,7\text{cm}^2$  und SURTAVI  $0,8\text{cm}^2$ ). Die AÖF nach TAVI war zum Follow-Up Zeitpunkt im Mittel mit  $1,75\text{cm}^2$  normal und mit der Werten der PARTNER 2 Studie vergleichbar. Die Patienten der SURTAVI-Studie hatten bei Entlassung im Mittel eine AÖF von  $2,1\text{cm}^2$ , bzw. nach 6 Monaten von  $2,2\text{cm}^2$ . Der Unterschied ist durch den hohen Anteil von ballon-expandierbaren Prothesen (z.B. SAPIEN 3) in unserem Kollektiv erklärbar. Wie in der aktuellen Meta-Analyse von Wang und Kollegen gezeigt werden konnte, weisen ballon-expandierbare Klappenprothesen im Vergleich zu selbstexpandierenden Prothesentypen, welche aufgrund ihrer Konstruktion einen supraannulären Taschensitz haben, eine kleinere postinterventionelle KÖF auf [131].

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes (BL bis FU) kam es echokardiographisch zu keiner wesentlichen Änderung der bereits vor der Prozedur durchschnittlich normalen linksventrikulären Pumpfunktion (BL LVEF 56,1% vs. FU LVEF 57,1%).

Ebenfalls sind hinsichtlich des  $E/e'$ -Quotienten, als Ausdruck der Längsbewegung des Mitralklappenannulus während der Ventrikelfüllung bei zu beiden Erhebungszeitpunkten erhöhten Werten nur abnehmende Tendenzen erkennbar (BL  $E/e'$  13,57 cm/s vs. FU  $E/e'$  12,6). Dies ist als Ausdruck des während der Krankheitsprogression stattgefundenen Remodellings mit Beeinflussung der diastolischen Ventrikelfüllung zu werten, welches nach Klappenbehandlung nun rückläufig ist. Es ist bekannt, dass das reverse Remodelling ein kontinuierlicher Prozess nach erfolgreicher TAVI sowie innerhalb des ersten Jahres am progressivsten ist [132]. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass größere echokardiographische Studien bei bis zu 50% Prozent der Patienten keine Änderung der diastolischen (Dys)Funktion nach TAVI feststellen konnten [133]. In der beschriebenen Kohorte waren ca. 48% der Patienten mit fortgeschrittener diastolischer Funktion (Stadium II und III) vertreten, wobei deren systolische Funktion leicht- bis mittelgradig eingeschränkt war. Dies lässt den Rückschluss darauf zu, dass die kardiale Funktion insgesamt stärker als in unserer

Kohorte beeinträchtigt war. Die Arbeitsgruppe um Blair und Kollegen zeigte eine signifikante postprozedurale Verbesserung einiger diastolischer Parameter einschließlich der E-Welle, des E/e'-Quotienten und des LA-Volumenindex. Allerdings ging eine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion nicht signifikant mit einer Verbesserung des Outcomes einher [134]. Bei Patienten mit initialer diastolischer Dysfunktion zweiten Grades war kein Überlebensvorteil auch bei Verbesserung der diastolischen Funktion zu verzeichnen, während bei Patienten eine Verbesserung des restriktiven diastolischen Musters einen Überlebensvorteil zeigte [135].

In den neueren Studien wird der global longitudinal strain (GLS) als effektive und sensitive Methode zur Beurteilung der subklinischen linksventrikuläre Dysfunktion herangezogen. Es zeigte sich bereits eine frühe postinterventionelle Verbesserung des GLS, während LVEF Erfassung keine Änderung ergab [136]. Diese Beurteilungsmodalität wurde in dieser Arbeit nicht routinemäßig erfasst. Für die zukünftigen Verifizierungsprojekte der aktuellen Erkenntnisse stellt GLS eine sinnvolle Ergänzung zur Beschreibung der kardialen Funktion dar.

Beim Vergleich der echokardiographischen Parameter zwischen den Geschlechtern zeigten sich signifikante Unterschiede. Echokardiografisch wurden signifikant höhere Werte zugunsten der Frauen bei LVEF an beiden Erhebungszeitpunkten (BL  $58,9 \pm 10,6\%$  vs.  $53,9 \pm 12,3\%$ ,  $p=0,00038$  und FU  $59,8 \pm 8,4\%$  vs.  $55,1 \pm 10,8\%$ ,  $p=0,00015$ ) erhoben, ebenso wie für die frühdiastolische linksventrikuläre Füllung (E-Welle) zum BL-Zeitpunkt ( $100,68\text{cm/s}$  vs.  $91,42\text{cm/s}$ ,  $p=0,043$ ). Das mittlere linksatriale (LA-) Volumen war bei Männern zum FU-Zeitpunkt signifikant größer ( $75,5\text{ ml}$  vs.  $66,0\text{ ml}$ ,  $p=0,024$ ).

In unserer Patientenkohorte zeigten Frauen signifikant höhere linksventrikuläre Auswurffraktion vor und nach der TAVI als Männer. Sie hatten signifikant kleinere Klappenöffnungsflächen sowie höhere E-Wellen-Werte als Ausdruck der frühdiastolischen Ausdehnungswelle. Diese Beobachtungen passen insgesamt gut zu den vielseitig beschriebenen geschlechtsabhängigen Pathomechanismen während der Krankheitsprogression einer Aortenklappenstenose.

Zur Aufrechterhaltung der Wandspannung nach Laplace-Gesetz kann es durch chronische Drucküberbelastung zum Remodelling und konzentrischen Myokardhypertrophie kommen. Sofern dieser Kompensationsmechanismus nicht adäquat zur Erhaltung der Wandspannung führt, mündet es in fortschreitender Ventrikeldilatation und letztendlich zur Abnahme der LVEF. Bei Männern tritt die zweite Form des Remodellings deutlich schneller auf, sodass in der klinischen Präsentation geschlechtsabhängige Unterschiede quantifizierbar sind [137-139].

Aortenstenose ist das Ergebnis durch Drucküberlastung getriggelter Inflammationsprozessen, die zur Aortenklappenkalzifizierung, Fibrose und Veränderung des Myokards führen [127]. Bei diesen Vorgängen liegt auch eine geschlechtsabhängige Pathophysiologie vor, welche zunächst in der diagnostischen Bildgebung deskriptiv beschrieben wurde. Während Männer zu mehr Klappenverkalkung neigen, liegt bei Frauen eher ein fortgeschrittene Fibrose des Klappenapparats vor [140]. Ebenso führt eine AS bei Frauen häufiger zur konzentrischen Hypertrophie mit niedrigerem Ventrikelvolumen und fortgeschrittener Fibrosierung bzw. Versteifung des linken Ventrikels und damit begründeten fortgeschritteneren diastolischen Dysfunktion [141]. Bei Männern ist tendenziell eine exzentrische bis dilatative Veränderung der linken Herzkammer zu beobachten. Insgesamt neigen Frauen zu adaptiven Vorgängen bei steigender Druckbelastung, während Männer maladaptive Veränderungen zeigen. Dies spiegelt sich auch in der LVEF wider: Frauen zeigen häufig höhere Werte als Männer [142]. Gleichzeitig ist eine begleitende Erkrankung der Mitralklappen- und Trikuspidalklappen bei Frauen häufiger [143, 144].

Fernab der Echokardiographie nimmt die Bedeutung weiterer bildgebender Verfahren bei Klappenerkrankungen zu, sodass qualitativ-deskriptive Aussagen über die Veränderung des Organs möglich werden. So zeigen einige MRT-Studien in Frauen mit AS mehr konzentrisches Remodelling und höheres extrazelluläres Volumen, was einer diffusen potenziell reversible interstitiellen Fibrose entspricht [145]. Gleichzeitig geht das Vorliegen vom konzentrischen Remodelling und Hypertrophie mit einer deutlich höheren Gesamtsterblichkeit und dem Tod aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen einher [146]. Allerdings wurde bei Männern mehr Apoptose der Kardiomyozyten beobachtet, womit exzentrische Veränderungen des Ventrikels zu begründen möglich wären [147, 148].

Es ist bereits beschrieben, dass die diastolische Funktion -das Vermögen zur Relaxation- sich erst nach ca. drei Jahren verbessert [149]. In diesem Zusammenhang üben andere Faktoren wie z.B. die postprozedurale paravalvuläre Insuffizienz einen bedeutenden Einfluss auf das Ausmaß der Verbesserung aus [150].

Insbesondere im Hinblick auf die zunehmenden Erkenntnisse von alters-, komorbiditäts- und geschlechtsabhängigen adaptiven und maladaptiven Vorgängen ist es notwendig große multizentrische prospektive kontrollierte klinische (Register)Studien durchzuführen, um für jeden Patienten individuell den richtigen Zeitpunkt für die Behandlung festzulegen. Zum Abwenden von irreversiblen Schäden, wie zum Beispiel residualem Risiko für die



Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Tod bedarf es an zuverlässigen Vorhersagemodellen sowie (Bio)Marker um diese Entscheidung rechtzeitig treffen zu können.

#### **4.5 Vorhersagekraft der Score-Modelle zur Risikostratifizierung**

Die Verbindung zwischen der Grundlagenforschung und klinischen Anwendbarkeit der wissenschaftlichen Erkenntnisse stellen Screeningverfahren für in vitro bzw. an Tiermodellen getesteten Parameter dar. In dieser Arbeit wurde eine Auswahl an vielversprechenden Biomarkern auf ihre Vorhersagekraft für das Outcome untersucht. Bei der statistischen Auswertung wurde im Rahmen des maschinellen Lernens ein ProteinScore gebildet, welcher in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme im Verlauf der Studie eine Selektion aus Proteinen zusammenfasst und somit keine absolute Korrelation einzelner Bestandteile darstellt. Der Vorteil eines Proteins-Scores liegt in der Ermittlung eines biochemischen Risikoprofils unabhängig vom klinischen Zustand des Patienten, Untersuchererfahrung oder durchgeführten Diagnostik. Damit ist es ein Schritt in Richtung personalisierter Medizin. In der aktuellen Auswertung wurde eine von Hersteller vorgegebene Auswahl an Markern genutzt, sodass eventuell weitere und besser mit Outcome nach TAVI assoziierte Proteine existieren.

Ein wichtiger wissenschaftlicher und klinischer Ansatz für die Risikostratifizierung der Patienten mit AS ist die Ergänzung der klinischen und funktioneller Parameter um erkrankungs- und prozedurspezifischer Biomarker.

##### *4.5.1 EuroSCORE II*

Die Arbeitsgruppe um Wang und Kollegen verglich die gängigsten chirurgischen Risiko-Scores wie STS-Score, EuroSCORE und EuroSCORE II im Hinblick auf ihre Vorhersagekraft bzgl. der Gesamtmortalität nach TAVI [151]. Der EuroSCORE II zeigte dabei eine geringe Überschätzung der Gesamtmortalität nach TAVI. Die Autoren führen es darauf zurück, dass bei EuroSCORE II die Gewichtung der unterschiedlichen Risiken nur auf die chirurgischen Techniken und Zugangswege bezogen wird. Des Weiteren wurden die chirurgischen Scores dafür entwickelt die Mortalität innerhalb von 30 Tagen, einem Zeitraum, wo die reguläre Entlassung des Patienten und die postoperative systemische Adaptation stattfinden, entwickelt. Da die aktuellen Leitlinien jedoch die TAVI nur bei einer zu erwarteten Lebenserwartung von über einem Jahr vorsehen, sind prädiktive Modelle für länger als diesen Zeitraum notwendig. Da statistisch gesehen bis zu 50% der Patienten mit einer Aortenklappenstenose unbehandelt innerhalb von 2 Jahren nach Symptombeginn versterben, ist das Ziel des Klappenersatzes diese Sterberaten deutlich zu senken. Ebenso berücksichtigen die gängigen Scores nicht die

Weiterentwicklung der Klappenprothesen, genauso wie die Erfahrung mit TAVI als Behandlungsmethode. Der Arbeitsauftrag an die moderne Medizin besteht sowohl darin das Leben des Patienten zu verlängern als auch seine Lebensqualität zu verbessern.

Der EuroSCORE II bezieht Frailty/Gebrechlichkeit als einen multifaktoriellen Parameter für den Allgemeinzustand des Patienten nicht mit ein. Im Hinblick darauf, dass der Vergleich von chirurgischem Aortenklappenersatz und interventionellem Vorgehen mittels TAVI in Hochrisiko-Patienten begann, stellt Frailty ein wichtiges klinisches Charakteristikum für den Allgemeinzustand des Patienten dar. Eine differenzierte Aussage über das organische Kompensationsvermögen sowohl für die Grundkrankheit als auch für die Belastung des Organismus durch den Eingriff wäre auf biochemischer Ebene mit Hilfe von Biomarkern und der daraus gebildeten Scores möglich.

#### 4.5.2 *ProteinScore assoziierte Proteine*

Durch Erfassung der Biomarkerprofile vor und nach der TAVI-Prozedur konnten sowohl mit der Erkrankung (BL) als auch mit der Prozedur (FU) assoziierte biochemische Veränderung mit Zuhilfenahme der künstlichen Intelligenz analysiert werden. Die Konkordanz-Zahlen zeigten eine Überlegenheit der beiden ProteinScores für die zeitunabhängige Gesamtmortalität im Vergleich zum EuroSCORE II: C-Werte für den BL-ProteinScore 0,733 vs. EuroSCORE II ab BL 0,618, C-Werte für FU ProteinScore 0,790 vs. EuroSCORE II nach FU 0,631. Damit ergeben sich signifikante Hinweise darauf, dass eine durch maschinelles Lernen ermittelte Kombination an Proteinen dem Ziel längerfristige Prognoseaussage treffen zu können gerechter wird als der EuroSCORE II. Zum besseren Verständnis der Relevanz der einzelnen Biomarker für das Outcome nach TAVI wurde eine Literaturrecherche für die einzelnen in den ProteinScores vertretenen Parameter durchgeführt. Dabei lassen sich anhand der publizierten Funktionen der Proteine Einteilungen und Verknüpfungen bezüglich involvierter Prozesse treffen.

Sieben von acht im Baseline-Profil mit Gesamtmortalität assoziierten Proteinen waren im FU-Profil wiederzufinden. Den gebildeten ProteinScores sind zwei Proteine LTBR und EPHB4 gemeinsam, was ein möglicher Hinweis auf die Relevanz der genannten Marker auf die Prognose einer AS unabhängig von der Prozedur hervorhebt. Für andere im ProteinScore vertretene Biomarker ist bereits ihr Einsatz im Zusammenhang mit TAVI beschrieben worden.

### 4.5.3 sST2

Bereits beschriebene Funktion als Prognosemarker vor und nach TAVI übernimmt das soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) Protein. Die Höhe des Serumspiegels korreliert negativ mit dem Überleben nach TAVI [112, 152, 153]. Des Weiteren ist das sST2 Protein bereits zur Risikostratifikation bei TAVI eingesetzt worden [111, 154].

Der ST2/IL-33 Signalweg spielt eine Rolle bei der Induktion von Entzündungsvorgängen. Das Interleukin-33 wird aus geschädigten oder nekrotischen Zellen freigesetzt. Es bindet im Extrazellulärraum an den ST2-Rezeptor und rekrutiert den IL-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP). Damit wird die NF- $\kappa$ B Signalkaskade in Gang gebracht, welche zur Entzündungsreaktion führt. Das sST2-Protein enthält im Vergleich zum ST2-Protein keine Transmembran- und cytoplasmatische Domäne und zirkuliert als decoy Rezeptor frei im Blut [155]. Das Interleukin 33 wird aus verschiedenen Zellen als Stressantwort freigesetzt, während die Hauptquelle für das sST2 das Gefäßendothel ist [156, 157]. Des Weiteren ist es in Verbindung mit Modifikation des Extrazellulärraums und vaskulärem Remodelling beschrieben worden. Dabei führten erhöhte sST2 Level zum verstärkten oxidativen Stress und Vermehrung inflammatorischer Cytokine [158, 159]. Es ist bekannt, dass das IL-33 zur Hochregulation proinflammatorischer Cytokine wie IL-6, MCP-1, endothelialen Selektin (E-Selektin) führt und ST2-assoziiert über Produktion von NO vaskuläre Permeabilität erhöht sowie Angiogenese fördert [157, 160-162]. Die Expression des ST2 in Herzzellen ist als Antwort auf myokardialen Stress und biomechanische Überladung beschrieben [163, 164]. In den myokardialen Biopsien bei Patienten mit Aortenstenose war der sST2-Spiegel positiv mit proinflammatorisch wirksamen IL-6 und MCP-1 (CCL2) assoziiert [159]. Sowohl das E-Selektin als auch das MCP-1 (CCL2) sind jeweils in einem der beiden ProteinScores prognosebestimmend vertreten.

In chirurgisch behandelten Patienten mit AS zeigte sich eine Korrelation zwischen echokardiographisch ermittelten LV GLS und sST2-Serumspiegel, jedoch nicht dem Grad der myokardialen Fibrose [153, 154, 165]. Wie bereits in der Diskussion der echokardiographischen Parameter erwähnt, ist das GLS ein effektiverer Parameter als LVEF zur Detektion linksventrikulärer Veränderungen kurz nach einer TAVI. Damit wäre das sST2-Protein ein mögliches laborchemisches Pendant zur echokardiographischen Diagnostik.

Interessanterweise gab es bereits klinische Ansätze das sST2-Protein in der Notaufnahme als Differenzierungsmarker zwischen kardialer und nicht-kardialer Dyspnoe einzusetzen [166]. Ein Vorteil dieses Biomarkers ist seine geringere Abhängigkeit von anderen Risikofaktoren wie

z.B. Alter, Geschlecht, BMI, Niereninsuffizienz für Herz-Kreislauf-Erkrankungen als natriuretische Peptide [167]. Gleichzeitig wurde eine Assoziation zwischen sST2-Spiegel und Beta-Blocker oder Valsartan gefunden [104, 168, 169]. Je höher die Medikamentendosis, desto niedriger der sST2-Spiegel. Ob dieser Sachverhalt eine unmittelbare Wechselwirkung mit diesem Marker anzeigt oder als Zeichen der Medikamentenwirksamkeit mit Senkung des arteriellen Drucks und Ökonomisierung der kardialen Funktion zu verstehen ist, ist nicht bekannt. Bisher ist sST2 ausführlich im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz untersucht worden, sodass es 2017 als nützlicher Parameter für die Vorhersage und Monitoring der Herzinsuffizienz in den American Heart Association Update of Heart Failure Guidelines aufgenommen wurde [170].

Anhand dieses bereits klinisch viel untersuchten und vielversprechenden prognostischen und diagnostischen Parameters zeigt sich u.a. auch der schwierige Weg der Implementierung neuer Biomarker in den Klinikalltag: In Anhängigkeit von verschiedenen Messmethoden divergieren die Ergebnisse und damit ihre Aussagekraft [171]. Für die routinemäßige Nutzung eines neuen Parameters reichen überzeugende Forschungsergebnisse allein nicht aus. Der Weg von der Bench in den Klinikalltag ist langwierig und benötigt interdisziplinäre internationale jahrelange Zusammenarbeit.

#### 4.5.4 GDF-15

Einen prädiktiven Charakter für das Outcome bei TAVI-Patienten übernimmt das Growth differentiation factor (GDF)-15 Protein [105, 107, 109]. Dabei geht ein erhöhter präinterventio-neller GDF-15-Serumspiegel mit erhöhter Sterblichkeit und Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen einher. Dieses Protein wurde bereits zur Risikostratifizierung vor einer TAVI genutzt. Ebenso wurde in diesem Zusammenhang eine mögliche Funktion des GDF-15 als Parameter zur Festlegung des Zeitpunktes zur Behandlung der AS diskutiert [105, 172]. Als unabhängiger biochemischer Parameter ist GDF-15 mit Frailty, einem wichtigen Entscheidungsbestandteil bzgl. des Behandlungsregimes für das Heart Team (welches nicht im EuroSCORE II als Kriterium vertreten ist) assoziiert [172].

Bei gesunden Probanden ist das GDF-15-Protein im Herz, Gehirn, Blase, Leber, Darm, Nieren, Plazenta und Prostata schwach exprimiert [173-176]. Außerdem nimmt die Expression des Proteins mit zunehmendem Alter zu [177, 178]. Das GDF-15 gehört zur Superfamilie der TGF- $\beta$  Zytokine und erfüllt eine pleiotrope Funktion, indem es nachgewiesene Effekte auf die Inflammation, Tumorigenese, Metastasierung, Metabolismus und Gewebemöostase hat. Metaboli-

scher Stress, Gewebeerletzung (z.B. myokardiale Ischämie) oder Entzündungen führen zu erhöhten Spiegeln von GDF-15 [179]. Die Kardiomyozyten in der Infarktgrenzzone dienen als große Quelle für das GDF-15 [180, 181]. Dadurch, dass seine Expression in Kardiomyozyten bei Ischämie und Reperfusion zunimmt, lässt es vermuten, dass es auch einen protektiven Effekt nach einem akuten Myokardinfarkt haben könnte. Denn am Mausmodell wurde gezeigt, dass Tiere mit einer GDF-15-Defizienz nach stimulierter Ischämie/Reperfusion größere Infarktareale mit höherer Apoptoserate der Kardiomyozyten entwickelten [180]. Des Weiteren wurde postuliert, dass GDF-15 eine Rolle in der Pathophysiologie vom linksventrikulären Remodelling, Hypertrophie und myokardialen Fibrose spielt und so maßgeblich im Prozess der Herzinsuffizienz beteiligt ist [172, 182, 183]. Für die Progression der Aortenklappenstenose ist die Beteiligung der TGF- $\beta$  Proteinfamilie bereits beschrieben worden [184].

Das GDF-15-Protein findet im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen vielfach Erwähnung und wird als ein potenter und unabhängiger Biomarker mit hoher Spezifität, Relevanz und Vorhersagekraft diskutiert [182, 183, 185]. Das metabolische Syndrom stellt den größten Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Die GDF-15-Expression ist beim Vorliegen der entsprechenden klinischen Korrelate erhöht [186]. Während GDF-15 geschlechtsunabhängig mit Übergewicht korreliert, zeigen Frauen mit und ohne Diabetes höhere GDF-15 Spiegel [187]. Auch ein niedriger HDL-Wert geht mit höheren GDF-15-Werten einher [179], ebenso das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie [188, 189].

Kürzlich wurden die Ergebnisse der Untersuchung von Biomarkern nach der gleichen Proteomik-Methode (Olink CVD III Panel) bei Patienten mit Aortenstenose in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Diabetes mellitus Erkrankung veröffentlicht [190]. Interessanterweise zeigte sich für den Zeitpunkt vor der Behandlung der AS bei Patienten mit Diabetes ein anderes Biomarkerprofil mit Übereinstimmung im GDF-15 und E-Selektin, welche sich in unseren Daten erst postinterventionell als ein mit Gesamtsterblichkeit korrelierende Parameter nach TAVI präsentieren. Beide Parameter zeigen ein erhöhtes Inflammationsniveau. Die Autoren begründen die proinflammatorische Reaktion unter Beteiligung der extrazellulären Matrixkomponenten mit fortgeschrittener interstitiell-diffusen und umschriebenen Myokardfibrose bei Patienten mit Diabetes als bei Nicht-Diabetikern [191, 192]. Ein Bestandteil dieser Studie war die Erfassung bildmorphologischer Daten mittels MRT. Der Ausgangspunkt für die mögliche wissenschaftliche Fragestellung bzgl. Korrelation von proinflammatorischen Markern (wie z.B. GDF-15 und E-Selektin) mit bildmorphologischen Daten ist, dass schon geringe bildgebende Unterschiede im Fibroseausmaß eine klinische Signifikanz und Auswirkung auf Mortalitätsraten bei Aortenstenose zeigen: Bereits 1% mehr linksventrikulärer Fibrose berechnet in %LGE oder

%ECV führen zu jeweils 10 und 11% höheren Mortalitätsraten [193, 194]. Um feststellen zu können, ob GDF-15 die kleinsten Änderungen in Myokardfibrose abbilden kann und so einen diagnostischen und prognostischen Wert hat, sind größere Registerstudien notwendig.

In einer klinischen Studie bei Patienten, die mit akuten Brustschmerzen in der Klinik vorstellig waren, wurde für GDF-15 gezeigt, dass es einen unabhängigen und starken Vorhersageparameter für den Tod im Allgemeinen und aufgrund kardiovaskulärer Ursachen darstellt [195]. Bereits in subklinischen Krankheitsstadien erlaubt es eine prognostische Aussage über kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität [196]. Bei Patienten im NYHA IV-Stadium einer nicht-ischämischer und nicht-valvulärer Herzinsuffizienz ist von Lok et al. beschrieben worden, dass hohe GDF-15 Spiegel nach Implantation eines LVAD potenziell reversibel sind [197]. Dies wiederum kann ein Hinweis sein, dass dieses Protein als ein Verlaufparameter für den Erfolg einer interventionellen Behandlung genutzt werden könnte.

Von Anand und Kollegen ist beschrieben worden, dass die Serumkonzentration von GDF-15 nicht von Valsartan-Behandlung abhängt und im Verlauf der Erkrankung innerhalb den Beobachtungszeitraums von 12 Monaten zunimmt [182]. Damit wäre die Bestimmung dieses Parameters ohne Berücksichtigung eines häufig bei Herzinsuffizienz angewandten Wirkstoffs möglich.

Ein weiteres Forschungsfeld im Zusammenhang mit GDF-15 ist dessen Auswirkung auf Appetit und Hungergefühl bei Menschen. Bei Patientin mit Krebserkrankungen und erhöhtem GDF-15-Serumspiegel wurde eine stärkere Gewichtsabnahme beobachtet [198]. In den präklinischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass es einen direkten Effekt auf den Nucleus tractus solitarius und Area postrema hat, welche nachfolgend das Hungergefühl bremsen [175, 199, 200]. Dies macht dieses Protein zu einem attraktiven therapeutischen Target zur Entwicklung neuer Medikamente sowohl zur Gewichtsreduktion, z.B. im Rahmen der Behandlung des metabolischen Syndroms, als auch zur Kachexieprävention, z.B. bei Krebserkrankungen oder im Alter.

Schlussfolgernd erscheint das GDF-15 Protein maßgeblich prognosebestimmend bei kardiovaskulären Erkrankungen zu sein, jedoch nicht Aortenklappenstenose-spezifisch zu korrelieren. Weitere Untersuchungen an größere Patientengruppen würden helfen die Funktion dieses Protein besser zu verstehen.

#### 4.5.5 *LTBR, E-Selektin, MCP-1(CCL2)*

Das Lymphotoxin beta Rezeptor (LTBR) stellt einen im Kontext von kardiovaskulären Erkrankungen eher wenig untersuchtes Protein dar. Es ist ein Transmembranprotein und gehört zur

Familie der TNF- $\alpha$  Rezeptoren. Zusammen mit seinem Liganden LIGHT ist es an der Strukturhaltung lymphoider Organe beteiligt und stellt einen Mechanismus der adaptierten Immunität gegen exogene Pathogene dar [201].

Eine vielseitig beschriebene Aufgabe des Proteins besteht in der Koordination der lymphoiden Organogenese und Beteiligung an der Aktivierung des NF-kappaB-vermittelten Entzündungsvorgängen mit konsekutiver Bildung ektoper lymphatisches Gewebes an den Orten chronischer Entzündung [202]. So wurde im Mausmodell gezeigt, dass LTBR unter Beteiligung der NFkappa-B vermittelten Signalkaskade zur Umwandlung der glatten Muskelzellen der Aorta in tertiäres lymphoides Gewebe führt [203].

Bereits vor vielen Jahren ist eine Funktion des LTBR in der Kontrolle der Lipid-Homöostase beschrieben worden [204]. Im Verlauf wurde die proatherogene Funktion von LTBR von anderen Arbeitsgruppen bestätigt [205, 206]. Unter experimentellen Bedingungen kam es bei der durch hepatische Lipase vermittelten Inaktivierung des LIGHT/LTBR-Signalwegs trotz Insulinresistenz und metabolischen Syndrom zu weniger Atherosklerose, vermutlich durch Verbesserung des Inflammationsniveaus und Makrophagenproliferation [121, 204, 206].

Scholz et al. berichteten über den Zusammenhang zwischen erhöhten LIGHT Plasmaspiegeln bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris als korrelierenden biochemischen Marker für Schaumzellformation durch Lipidakkumulation und damit begünstigten Thrombose [207]. Eine Arbeitsgruppe untersuchte die Wirkung von LTBR unter experimentell induzierter Herzinsuffizienz, wobei es zur starken Expression des Proteins im infarzierten Bereich und auch zur hochregulierten Produktion in nicht ischämischen Bereichen des linken Ventrikels kam [208].

Durch die Präsentation von LTBR im ProteinScore zu beiden Zeitpunkten, prä- und postinterventionell, stellt dieser Biomarker ein Korrelat für ein hohes proinflammatorisches Milieu und so möglicherweise stärkere systemische Auswirkung der Grunderkrankung mit zunehmender Ausschöpfung der Kompensationsressourcen dar. Interessant wäre in diesem Zusammengang in nachfolgenden Analysen zu erkunden, ob Patienten mit höheren LTBR-Spiegeln ein höheres Risiko für SIRS und deswegen eine schlechtere Prognose nach TAVI haben [209].

Interessanterweise trägt der LIGHT/LTBR-Signalweg über NFkappaB vermittelte Signaltransduktion zur Expression von im postinterventionellen ProteinScore repräsentierten mit schlechter Prognose assoziierten E-Selektin bei [210]. Bereits im Zusammenhang mit sST2-IL-33-Signalweg beschrieben, lässt sich auch an dieser Stelle eine Verknüpfung zu diesem Vertreter der

frühen Neutrophilenaktivierung und Inflammationsinitiation herstellen. Das E-Selektin ist ein Glykoprotein und vermittelt die Rollen der Neutrophilen entlang des Endothels nach der Endothelaktivierung, z.B. im Rahmen der Entzündungsvorgänge oder in der Reperfusionphase [211, 212]. Für die atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen ist bekannt, dass die proinflammatorische endotheliale Aktivierung zur Freisetzung endothelialer Adhäsionsmoleküle, wie das E-Selektin, führt [213, 214]. Ebenso wurde bereits eine Erhöhung von E-Selektin bei nichtrheumatischer Aortenklappenstenose beschrieben, welche postoperativ erst im Zeitraum von 6-18 Monaten rückläufig war [215, 216]. Eine Untersuchung klinischer Korrelation zwischen postinterventioneller physischer Aktivität und E-Selektin-Spiegel lieferte keine signifikante Ergebnisse [217].

Eine genetische Veranlagung zu kardiovaskulären Ereignissen aufgrund von mit metabolischem Syndrom assoziierten Risikofaktoren zeigen Patienten mit Polymorphismen im E-Selektin-Gen [218-225]. Dabei ist das Gen für dieses Protein im Bereich des ABO-Locus, kodierenden Bereich der DNA für Blutgruppen, lokalisiert. Eine Assoziation bestimmter Blutgruppen mit dem löslichen E-Selektin-Spiegel ist bereits gezeigt worden [226-228]. Des Weiteren ist ein Zusammenhang zwischen genetisch determinierten E-Selektin Spiegeln und MMP-9, einem im postinterventionellen Proteinprofil vertretenem Biomarker, gezeigt worden [229]. Die Rekrutierung von Entzündungszellen in die Adventitia, u.a. durch E-Selektin, kann zur Sekretion von Metalloproteinasen wie MMP-9 und MMP-2 führen, welche in atherosklerotischen Plaques zur Ruptur beitragen [230]. Mit diesem Hintergrund bleibt offen, ob ein schlechteres Outcome nach TAVI anteilig genetisch prädestiniert ist und ob die Blutgruppe ein erhöhtes Risiko für schlechteres Outcome nach TAVI anzeigen kann.

Außerdem ist bereits über die LIGHT/LTBR-Signalkaskade die Induktion von MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1, CCL2 [231]), einem in prä- und postinterventionellen Proteinprofilen und präinterventionellen ProteinScore prognosebestimmenden Marker, beschrieben worden. Das MCP-1 Protein ist bereits in verschiedenen Kontexten von kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Die relevanten pathologischen Funktionen bestehen in der Initiation vaskulärer Inflammation durch Anlockung von Monozyten zur beschädigten Gefäßwand, welche Apoptose der Kardiomyozyten verursachen und so zur ventrikulären Dysfunktion führen [230, 232, 233]. Des Weiteren ist eine MCP-1 vermittelte neointimale Formation und vaskuläre Inflammation nach perivaskulärer Verletzung beschrieben worden [234, 235]. Im Zusammenhang mit Aortenklappenstenose wurde von der Arbeitsgruppe um Kastellanos eine geschlechtsunabhängige Korrelation zwischen MCP-1 und echokardiographisch ermittelten  $P_{\max}$ ,  $P_{\text{mean}}$



und linksventrikulärer Masse nach chirurgischen AKE gefunden [236]. Von Kimura und Kollegen wurde in einem kleinen Kollektiv die Kinetik von MCP-1 im Vergleich zwischen chirurgischer AKE und TAVI untersucht. Dabei war der MCP-1 Anstieg nach einer Operation/Intervention in der chirurgischen Gruppe signifikant höher und nach 24h in beiden Gruppen gleich hoch [237]. Es ist länger bekannt, dass im gesunden Endothel NO die Adhäsionsinhibition der Leukozyten und Blutplättchen durch Herunterregulation der Expression zahlreicher Gene, auch von MCP-1, vermittelt [230]. Dadurch, dass das atherosklerotische Endothel die Fähigkeit zur ausreichenden Produktion vom endogenen NO verliert, wäre ein weiterer wissenschaftlich interessanter Ansatz zu untersuchen, ob es bei TAVI-Patienten, die präinterventionell Glycerolnitrat (als exogenen NO-Donator) genutzt haben, zur Inflammationshemmung durch Downregulation von Adhäsionsmolekülen (E-Selektin, MCP-1 u.a.) gekommen ist und so das Outcome besser wird.

#### 4.5.6 *EPHB4*

In beiden ProteinScores vertretenes Protein EPHB4 (Ephrin type-B receptor 4) gehört zur Familie der Eph (erythropoietin-producing hepatocellular receptors) membrangebundenen Tyrosin-Kinase-Rezeptoren, welche ubiquitär im Körper der Säugetiere exprimiert werden [238]. In ihrer Interaktion mit membrangebunden Ephrins (Eph interacting proteins), vermitteln sie eine bidirektionale Signaltransduktion, vorwärts über die Eph und revers über die Ephrins [239, 240]. Wobei die Interaktion zwischen verschiedenen Subtypen der Ephs und Ephrins eher wenig selektiv abläuft, hat der EphB4 receptor eine ausgeprägte Spezifität für einen Liganden-EphrinB2, mit nur geringer Bindung beider anderer Subtypen Ephrin B1 und Ephrin B3 [241]. Diese Interaktionswege spielen eine wichtige Rolle in der Kardiogenese, einschließlich Herzscheifenbildung, embryonalen Expansion des Endokards, myokardialen Trabekularisierung, Herzklappenentwicklung und Zelldifferenzierung, ebenso wie in der physiologischen und pathologischen postnatalen Angiogenese und beim kardialen Remodelling nach Gewebeverletzung [238]. Die bisherigen Untersuchungen beschränken sich auf in-vitro und in vivo Analysen im Tiermodell, liefern jedoch interessante Erkenntnisse, welche ein großes Potential für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze haben.

Eine relevante Erkenntnis für die Herzklappenentwicklung unter der Beteiligung der EphrinB2/EphB4 reversen Signaltransduktion lieferte eine Untersuchung an knockout Mäusen, wobei die genetisch veränderten Tiere in utero oder innerhalb erster Tage nach der Geburt starben und stark verdickte Aorten- und Pulmonalklappen aufwiesen [242]. Aufgrund massiver Akkumulation der Mesenchymzellen um die aberranten Herzklappen legt die Vermutung nah,

dass die unterbrochene EphrinB2 reverse Transduktion möglicherweise die Ausdifferenzierung der Epithelzellen aus Mesenchymgewebe verhindert. In einer neueren Untersuchung wurde eine intrazelluläre Kollagen IV Akkumulation bei EPHB4-Defekt nachgewiesen [243]. Außerdem wurde in-vitro gezeigt, dass eine Unterbrechung der Interaktion zwischen EphrinB2 und EphB4 die Differenzierung der embryonalen Stammzellen in die Kardiomyozyten verhindert [244, 245]. Für die Entwicklung vaskulärer Klappen scheint EphB4 ebenfalls eine ausschlaggebende Rolle zu spielen [246]. Außerdem führen spezifische Störungen des EphB4 in Endothelzellen zu Ruptur und Remodelling der kardialen Kapillaren und zur kardialen Hypertrophie [247].

Die Expression des EphB4 und EphrinB2 ist nach einem ischämischen Ereignis stark erhöht [248], was einen Reiz für die Neovaskularisation auslöst. Es wurde durch Herbert et al. gezeigt, dass die EphrinB2/EphB4 Interaktion für die Ausdifferenzierung funktionaler Gefäße essenziell ist, wobei andere Arbeitsgruppen die Aktivität dieser Signaltransduktionskaskade im murinen Modell bei Myokard- und Zerebralischämie nachwiesen [248-250]. Während EphrinB Liganden vorwiegend in der Gefäßmuskulatur exprimiert werden, kommen die EphB Rezeptoren in Kardiomyozyten vor. Das durch EphrinB2-Fc aktivierte EphB4 auf murinen Kardiomyozyten führte zur signifikanten Inhibition intrazellulärer Kommunikation via gap junctions, was eine Bedeutung bei der elektrischen Kopplung zwischen den Herzmuskelzellen haben könnte [251].

Rekombinant erzeugte EphB4 Bestandteile können sowohl das vorwärts- als auch reverse Signaltransduktion antagonisieren und werden aktuell als mögliche therapeutische Ansätze in der Tumorthherapie zur Inhibition der Angiogenese untersucht [243, 246, 252].

Interessanterweise ist beschrieben worden, dass die Ektodomänen von EphB4, ebenso wie das vom im postinterventionell vertretenen ProteinScore E-Selektin durch ADAM8 abgespalten werden [253]. Dies bewirkt unter anderem eine Inhibition der Angiogenese. Für das ADAM8 ebenso wie für den Eph/EphB-Signalweg ist Beteiligung bei der Adhäsion und Transmigration von Neutrophilen und Monocyten am Gefäßendothel bei Entzündungsgeschehen beschrieben worden [254-256]. Zusammengefasst könnte das nicht im CVD III Panel vertretenen ADAM8 ein weiterer Biomarker und Verbindungsglied zwischen den im postinterventionellen ProteinScore vertretenen Proteinen sein. Dessen Hochregulation und genetische Variationen sind in Verbindung mit Atherosklerose und Myokardinfarkt beschrieben worden [257].

#### 4.5.7 PI3 (Elafin)

Elafin ist ein endogener potenter Inhibitor der neutrophilen Elastase. Dieses Protein ist für seine anti-inflammatorische Eigenschaften bekannt, da es als gegenregulatorisches Protein bei Entzündungsvorgängen freigesetzt wird. Produktion von Elafin als Antwort auf entzündungsassoziierte Gewebeschäden kann als ein Mechanismus zur Erhaltung und Reparatur des durch die Neutrophilen vermittelten Gewebeverletzung angenommen werden [258]. In kürzlich veröffentlichten Untersuchung der Proteomic-Analysen war Elafin bei Patienten mit spontaner Reperfusion bei STEMI hochreguliert und so mit einer besseren Prognose assoziiert [259]. In Koronararterien ist das Elafin an der Neointima und Media der glatten Muskelzellen, am Endothel und in der Extrazellulärmatrix lokalisiert und übernimmt dort eine stabilisierende Funktion. Die Expression von Elafin steigt parallel zur Progression der Atherosklerose [260]. In Bezug auf die klinische Anwendung von Elafin wurde gezeigt, dass Elafin intimale Hyperplasie nach Ballon-Angioplastie verhindert [261].

Ein weiteres Erkrankungsbild im dessen Zusammenhang Elafin erforscht wird ist die pulmonale Hypertonie. Das Erkrankungsbild ist dadurch geprägt, dass es zur Proliferation der glatten Muskelzellen und Fibroblasten an den Pulmonalarterien, endothelialen Dysregulation, intimalen Neoformation und konsekutiv zur Okklusion der präazinären und intraazinären Pulmonalarterien kommt [262]. Es wurde *in vivo* gezeigt, dass dieses Protein obliterierende Veränderungen an den Pulmonalarterien rückgängig macht: es induziert Apoptose der glatten Muskelzellen der arteriellen Gefäße, verbessert die Angiogenese und führt so zu einer vergrößerten Gefäßlumensfläche und -durchmesser. Im Mausmodell zeigten sich die protektiven Effekte von Elafin durch die Inhibition von MMP-9 [263], einem Protein aus dem postinterventionellen Biomarkerprofil. Das MMP-9 Protein wird aus dem ischämischen Muskelgewebe freigesetzt und ist am Umbau der extrazellulären Matrix bei Remodelling der Arterien in verschlossenen oder stenotischen Gefäßen involviert [264].

Die Arbeitsgruppe um Sweatt et al. zeigte, dass bei Patienten aller Subtypen der pulmonalen Hypertonie, mit Ausnahme der portopulmonalen, ein relativer Mangel an Elafin herrscht und es so zu einer zirkulatorischen Imbalance zwischen Elafin und neutrophilen Elastase kommt [265]. Diese Erkenntnisse über dieses Protein führten dazu, dass für Elafin (Tipeprestat) bereits eine Phase I klinische Studie zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie durchgeführt wurde ([clinicaltrials.gov NCT03522935](https://clinicaltrials.gov/NCT03522935)).

In Zusammenhang mit Krebserkrankungen und akuter Graft-versus-Host-Krankheit zeigt eine erhöhte Elafin-Expression eine schlechte Prognose [266-271]. Bei Patienten mit erhöhtem

Elafin war das Risiko für pAVK erhöht [272]. Dabei wurde eine Assoziation mit humoraler Immunantwort beschrieben, sodass trotz oben beschriebener positiver Effekte des Proteins ein hoher Spiegel von Elafin durch fortwährende Aktivierung des Immunsystems auf eine T-Zell-Erschöpfung hindeuten kann [266] [267]. Unter Berücksichtigung, dass die regulatorischen T-Zellen eine protektive Rolle bei kardialen Erkrankungen spielen [273], ist ein prolongiert erhöhtes präinterventionelles Inflammationsniveau ein mögliches Korrelat für mangelnde Kompensationsreserven.

Interessanterweise waren Elafin und ebenfalls im präinterventionellen ProteinScore als prognosebestimmender Biomarker vertretener Transferrin receptor protein 1 bei Patienten mit physischer Inaktivität (<1h in der Woche) höher exprimiert und mit erhöhtem Risiko für Gesamtmortalität und Rehospitalisation assoziiert [274].

#### 4.5.8 *TfR1 (CD71)*

Das Transferrin Receptor Protein 1 ist das meist vorkommende Protein auf den Erythroblasten und vermittelt Eisenaufnahme über Transferrin und H-Ferritin und ist somit ein wichtiges Protein für die Erythropoese [275, 276]. Eine erhöhte Konzentration dieses Proteins vor und nach einer TAVI kann ein Hinweis auf einen Eisenmangel oder eine ineffektive Erythropoese sein. Beides mündet in Erhöhung der Erythrozytenverteilungsbreite (EVB), wobei weitere Ursachen wie Urämie, Mangelernährung und Inflammation dafür ebenfalls verantwortlich sein können [277]. Es wurde bereits gezeigt, dass Eisenmangel und erhöhte Erythrozytenverteilungsbreite mit einem schlechten Outcome nach einer TAVI assoziiert sind [277-280].

Im Zusammenhang mit systemischer Entzündung wurden erhöhte Transferrin receptor Werte beobachtet [281]. Ebenso ist die Expression des Transferrin Rezeptor 1 Gens durch die Hypoxie gesteuert [282, 283]. Dadurch, dass eine Aortenstenose zur funktionellen Minderdurchblutung des Organismus führt, ist in diesem Zusammenhang, vor allem wenn gleichzeitig eine Anämie vorliegt, eine Hochregulation dieses Proteins denkbar. In den letzten Untersuchungen wurde Transferrin Receptor 1 wiederholt im Zusammenhang mit nicht-apoptotischem Zelltod aufgrund von Entstehung toxischer Lipidperoxide durch intrazelluläre Eisenakkumulation beschrieben [284]. Dieser Prozess wird als Ferroptosis bezeichnet und wurde vermehrt in Verbindung mit Untergang der Kardiomyozyten beobachtet [284, 285].

Bezüglich der Assoziation des Transferrin Rezeptor 1 Proteins mit Gesamtsterblichkeit liegen kontroverse Daten vor. Es wurde gezeigt, dass hohe Werte des löslicher Transferrin Receptors zur erhöhten Gesamtsterblichkeit und Entwicklung chronischer Niereninsuffizienz unabhängig

vom Vorliegen einer Anämie oder Eisenmangels führt [286]. In der mit unserer Arbeit vergleichbaren Untersuchung der Patienten mit Aortenklappenstenose zeigten sich TfR1 und GDF-15 ebenfalls mit atherosklerotischer AS assoziiert. Während jedoch für GDF-15 gezeigt werden konnte, dass es bei Patienten mit AS ohne KHK bereits Jahre vor der Behandlungsbedürftigkeit der Klappenstenose zum Anstieg kommt, waren erhöhte TfR1-Werte mit AS bei gleichzeitiger KHK verbunden [287]. Das gezeigte Proteinprofil differiert von unserem präinterventionellen Profil, was unter anderem darauf zurückgeführt werden kann, dass die Patienten dieser Untersuchung deutlich jünger als in unserer Kohorte waren.

In einer Untersuchung der Patienten mit Eisenmangelanämie und chirurgisch behandelten Aortenklappenstenose ging ein erhöhter löslicher Transferrin Rezeptor Wert nicht mit einer erhöhten Mortalität einher und war kein unabhängiger Prädiktor für die MACE [288].

Experimentell zeigen sich Hinweise darauf, dass CD71<sup>+</sup> erythroide Zellen eine transiente T-Zell-Suppression bewirken können [289-291]. Wie bereits im Zusammenhang mit Elafin erläutert, kann möglicherweise durch fortwährendes Inflammationsmilieu eine Erschöpfung der Kompensationsmechanismen entstehen. Das Transferrin Receptor 1 Protein wäre möglicherweise ein weiterer Marker dafür.

#### *4.5.9 Immunmodulation und Remodelling vor und nach TAVI*

Unsere prä- und postinterventionelle ProteinScores zeigen eine starke Assoziation zwischen humoralen Inflammationsniveau in Patienten und Gesamtmortalitätsrisiko. Da interventionell behandelte Patienten deutlich älter und multimorbide sind, erfährt der Organismus außerhalb der hochgradigen Aortenklappenstenose eine vielseitige Belastung, welche im allgemeinen Entzündungsgeschehen mündet. Dieser Prozess kann möglicherweise auf sehr niedrigem Niveau und eventuell nur im organbezogenen Mikromilieu unterhalten werden, sodass es die allgemein anerkannte Inflammationsmarker wie das Standart-CRP und die Leukozyten nicht widerspiegeln. Aktuell wird in der kardiovaskulären Forschung mit dem Ziel solche latenten Vorgänge zu detektieren das high sensitive CRP untersucht [292, 293].

Ein möglicher Risikofaktor zur Aktivierung kardialer Immunreaktion können durchgeführte Eingriffe und Untersuchungen präinterventionell darstellen. Eine perkutane Koronarintervention gehört zu den Standarduntersuchungen vor einer TAVI. Eine mechanische Einwirkung auf die Zugangsarterien inkl. der Koronargefäße, ebenso wie Kontakt mit Kontrastmittel führen zu steigenden Inflammation [73]. In einer Meta-Analyse, welche die Gesamtmortalität bei Patienten mit und ohne PCI vor einer TAVI verglich, zeigten sich lediglich Tendenzen für erhöhte

Mortalität in TAVI-Gruppen mit vorherigen PCI, jedoch keine signifikanten Unterschiede: Innerhalb von 30 Tagen starben 103 von 1194 Patienten mit PCI vor TAVI (8,6%) und 231 Patienten von 3386 mit alleiniger TAVI (6,8%). Bezogen auf die Ein-Jahres-Mortalität kam es in 110 von 434 TAVI-Fällen mit PCI (25,3%) und bei 686 von 3398 nur TAVI-Patienten zum Tod (20,2%) [294]. Weitere Untersuchungen sind von Nöten, um feststellen zu können, ob ein bestimmter zeitlicher Abstand zwischen PCI und TAVI für Patienten schonender ist und die beiden Prozeduren so den positiven Einfluss auf die Gesundheit des Patienten in Gänze entfalten können.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, welcher eine mögliche Rolle bei Biomarker-basierten Diagnostik spielt, ist die vom Patienten eingenommenen Medikation. Da die Patienten oft multimorbide sind und gegen andere Erkrankungen behandelt werden, wäre insbesondere interessant zu analysieren, ob immunmodulierende Wirkstoffe, angefangen bei regelmäßiger NSAR-Einnahme, eine Auswirkung auf das Outcome der TAVI-Patienten haben. Ebenso könnte eine Transfusion von Blutprodukten vor und nach einer TAVI zur Veränderung des Inflammationsniveaus beitragen.

Die Mehrzahl aller auffälligen Biomarker ist direkt oder indirekt an Remodelling-Prozessen beteiligt. Diese sind bisher mit allen bildgebenden Methoden nur annähernd quantifizierbar. Die Bildgebung stellt daher nur ein hilfreiches Tool auf dem Weg zu Diagnosestellung, Prognose und Therapiewahl dar. Für die präprozedurale Bewertung des möglichen Behandlungserfolgs und der wahrscheinlichen Auswirkung des Eingriffs auf den Gesamtorganismus bedarf es zum aktuellen Zeitpunkt weitere sensitivere und spezifischere Methoden. Die Biomarker als individuelle intrinsische Parameter sind dabei unabdingbar. Ein denkbarer Ansatz wäre ein kumulatives Score-Modell aus verschiedenen Diagnostikmodalitäten, um für jeden Patienten eine Entscheidung zum optimalen Zeitpunkt über die Therapienotwendigkeit und deren Erfolg treffen zu können. Auf dem Weg zu diesem Ziel bedarf es neben großen Registern vor allem kontrollierte randomisierte klinische Studien, um neue Erkenntnisse valide in den klinischen Alltag zum Patientenwohl implementieren zu können.

## 5 Zusammenfassung

Die degenerative Aortenklappenstenose stellt das häufigste Herzklappenervitium in der westlichen Welt dar, begünstigt durch typische kardiovaskuläre Risikofaktoren. Seit der Einführung der minimal-invasiven Behandlungsoption mittels transfemoraler Aortenklappenimplantation (TAVI) steht eine gleichwertige Alternative zum jahrzehntlang fest etablierten chirurgischen Aortenklappenersatz zur Verfügung. Die Expertise im Umgang mit TAVI bzgl. der Indikationsstellung, Wahl der Zugangswege und Prothesen, möglichen Komplikationen und damit einhergehenden lokalen und systemischen biochemischen Veränderungen nimmt stetig zu und unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess.

Während in der Herzchirurgie zur Prädiktion von perioperativer Mortalität verschiedene Scores wie der EuroSCORE II oder STS-Score routinemäßig verwendet werden, ist eine Anwendung dieser Prognosemodelle auf das interventionelle Verfahren mittels TAVI, wie in zahlreichen Studien gezeigt, nicht ohne Einbußen der Vorhersagekraft möglich. Gleichzeitig nimmt die Bedeutung der personalisierten Medizin zu, sodass die Erfassung von klinischen Symptomen und Vorerkrankungen nur näherungsweise den physischen Zustand des Patienten abbildet. Mit Hilfe von Biomarker, z.B. aus dem Blut, wäre nicht nur eine untersucherunabhängige, sondern auch eine individuelle intrinsische Messung der Kompensationsmechanismen möglich.

In dieser Arbeit wurde eine Auswahl mittels maschinellen Lernens ermittelter und in einem ProteinScore zusammengefasster Biomarker auf ihr Prädiktionsvermögen hinsichtlich der Gesamtmortalität vor und nach einer TAVI untersucht sowie mit dem des EuroSCORE II verglichen.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Erkenntnisse:

- Der präinterventionelle ProteinScore kann die kurzfristige Mortalität vergleichbar zum EuroSCORE II vorhersagen.
- Sowohl der prä- als auch der postinterventionelle ProteinScore besitzen ein besseres Prädiktionsvermögen hinsichtlich der Gesamtmortalität nach Follow Up als der EuroSCORE II.
- Einzelne im ProteinScore vertretene Proteine geben Hinweise auf die möglichen Ursachen und Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome nach TAVI.
- Diese Ergebnisse bedürfen weiterer Untersuchungen in großen Registern und kontrollierten randomisierten klinischen Studien.

## 6 Literaturverzeichnis

1. WHO, *The European health report 2009: health and health systems*. 2009. **18**.
2. Herold, G., *Innere Medizin*. 2021, Berlin: Gerd Herold Verlag.
3. Yadgir, S., et al., *Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017*. *Circulation*, 2020. **141**(21): p. 1670-1680.
4. Otto, C.M., et al., *Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(3): p. 142-7.
5. Coffey, S., B. Cox, and M.J. Williams, *The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(25 Pt A): p. 2852-61.
6. Suttorp, N., et al., *Harrisons Innere Medizin : 3. Kapitel 252-368: Kardiologie, Pneumologie, Intensivmedizin, Urologie/Nephrologie, Gastroenterologie, Immunologie*, M. Dietel, et al., Editors. 2020, ABW Wissenschaftsverlag: Berlin. p. 2238-2246.
7. Lindman, B.R., et al., *Calcific aortic stenosis*. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. **2**: p. 16006.
8. Katz, R., et al., *Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Circulation*, 2006. **113**(17): p. 2113-9.
9. Stewart, B.F., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **29**(3): p. 630-4.
10. Natorska, J., *Diabetes mellitus as a risk factor for aortic stenosis: from new mechanisms to clinical implications*. *Kardiol Pol*, 2021. **79**(10): p. 1060-1067.
11. Miller, J.D., R.M. Weiss, and D.D. Heistad, *Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms*. *Circ Res*, 2011. **108**(11): p. 1392-412.
12. Dweck, M.R., N.A. Boon, and D.E. Newby, *Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(19): p. 1854-63.
13. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. *Lancet*, 2009. **373**(9667): p. 956-66.
14. Iung, B., et al., *Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey*. *Circulation*, 2019. **140**(14): p. 1156-1169.
15. Carabello, B.A., *Introduction to aortic stenosis*. *Circ Res*, 2013. **113**(2): p. 179-85.
16. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis*. *Circulation*, 1968. **38**(1 Suppl): p. 61-7.
17. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022. **75**(6): p. 524.
18. Baumgartner, H., et al., *Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017. **30**(4): p. 372-392.
19. Kuck, K.-H., et al., *Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020*. *Der Kardiologe*, 2020. **14**(3): p. 182-204.
20. Marechaux, S., et al., *Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(11): p. 1390-7.
21. Rossebo, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(13): p. 1343-56.



22. Ochiai, T., et al., *Renin-angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation*. Heart, 2018. **104**(8): p. 644-651.
23. Dahl, J.S., et al., *Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis*. Am J Cardiol, 2010. **106**(5): p. 713-9.
24. Bull, S., et al., *A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial)*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(8): p. 834-41.
25. Harken, D.E., et al., *Partial and complete prostheses in aortic insufficiency*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1960. **40**: p. 744-62.
26. Bessell, J.R., et al., *Thirty years experience with heart valve surgery: isolated aortic valve replacement*. Aust N Z J Surg, 1996. **66**(12): p. 799-805.
27. Astor, B.C., et al., *Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database*. Ann Thorac Surg, 2000. **70**(6): p. 1939-45.
28. O'Brien, S.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(1 Suppl): p. S23-42.
29. Awtry, E. and R. Davidoff, *Low-flow/low-gradient aortic stenosis*. Circulation, 2011. **124**(23): p. e739-41.
30. Clavel, M.A., et al., *Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study*. Circulation, 2008. **118**(14 Suppl): p. S234-42.
31. Kulik, A., et al., *Long-term outcomes after valve replacement for low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch*. Circulation, 2006. **114**(1 Suppl): p. I553-8.
32. Monin, J.L., et al., *Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics*. Circulation, 2003. **108**(3): p. 319-24.
33. Weidemann, F., et al., *Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis*. Circulation, 2009. **120**(7): p. 577-84.
34. Nashef, S.A., et al., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **16**(1): p. 9-13.
35. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
36. Roques, F., et al., *The logistic EuroSCORE*. Eur Heart J, 2003. **24**(9): p. 881-2.
37. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
38. Cribier, A., et al., *[Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty using a balloon catheter. A new therapeutic option in aortic stenosis in the elderly]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1986. **79**(12): p. 1678-86.
39. Otto, C.M., et al., *Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 642-50.
40. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
41. Leon, M.B., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
42. Smith, C.R., et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
43. Mack, M.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1695-1705.
44. Popma, J.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1706-1715.

45. Siontis, G.C.M., et al., *Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis*. Eur Heart J, 2019. **40**(38): p. 3143-3153.
46. Leon, M.B., et al., *Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk*. J Am Coll Cardiol, 2021. **77**(9): p. 1149-1161.
47. Tam, D.Y., et al., *Cost-Effectiveness of Self-Expandable Transcatheter Aortic Valves in Intermediate-Risk Patients*. Ann Thorac Surg, 2018. **106**(3): p. 676-683.
48. Baron, S.J., et al., *Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Risk*. Circulation, 2019. **139**(7): p. 877-888.
49. Greason, K.L., et al., *Long-Term Mortality Effect of Early Pacemaker Implantation After Surgical Aortic Valve Replacement*. Ann Thorac Surg, 2017. **104**(4): p. 1259-1264.
50. Auffret, V., et al., *Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Current Status and Future Perspectives*. Circulation, 2017. **136**(11): p. 1049-1069.
51. Nazif, T.M., et al., *New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial*. Eur Heart J, 2019. **40**(27): p. 2218-2227.
52. Tamm, A.R., et al., *Minimizing Paravalvular Regurgitation With the Novel SAPIEN 3 Ultra TAVR Prosthesis: A Real-World Comparison Study*. Front Cardiovasc Med, 2021. **8**: p. 623146.
53. Philippe Généreux, N.P., Maria C Alu, Tamim Nazif, Rebecca T Hahn, Philippe Pibarot, Jeroen J Bax, Jonathon A Leipsic, Philipp Blanke, Eugene H Blackstone, Matthew T Finn, Samir Kapadia, Axel Linke, Michael J Mack, Raj Makkar, Roxana Mehran, Jeffrey J Popma, Michael Reardon, Josep Rodes-Cabau, Nicolas M Van Mieghem, John G Webb, David J Cohen, Martin B Leon, *Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research*. European Heart Journal, 2021. **42**: p. 1825-1857.
54. Capoulade, R., et al., *Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(11): p. 1236-1246.
55. Bouchareb, R., et al., *Autotaxin Derived From Lipoprotein(a) and Valve Interstitial Cells Promotes Inflammation and Mineralization of the Aortic Valve*. Circulation, 2015. **132**(8): p. 677-90.
56. Kaden, J.J., et al., *Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification*. J Mol Cell Cardiol, 2004. **36**(1): p. 57-66.
57. Caira, F.C., et al., *Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(8): p. 1707-12.
58. Wirrig, E.E., et al., *COX2 inhibition reduces aortic valve calcification in vivo*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015. **35**(4): p. 938-47.
59. Mahmut, A., et al., *Lp-PLA2 is associated with structural valve degeneration of bioprostheses*. Eur J Clin Invest, 2014. **44**(2): p. 136-45.
60. Capoulade, R., et al., *Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis*. Eur J Clin Invest, 2013. **43**(12): p. 1262-72.
61. Helske, S., et al., *Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(9): p. 1859-66.

62. O'Brien, K.D., et al., *Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma*. *Circulation*, 2002. **106**(17): p. 2224-30.
63. Cote, N., et al., *Oxidized low-density lipoprotein, angiotensin II and increased waist circumference are associated with valve inflammation in prehypertensive patients with aortic stenosis*. *Int J Cardiol*, 2010. **145**(3): p. 444-9.
64. Bosse, Y., P. Mathieu, and P. Pibarot, *Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(14): p. 1327-36.
65. Charest, A., et al., *Distribution of SPARC during neovascularisation of degenerative aortic stenosis*. *Heart*, 2006. **92**(12): p. 1844-9.
66. Bosse, Y., et al., *Refining molecular pathways leading to calcific aortic valve stenosis by studying gene expression profile of normal and calcified stenotic human aortic valves*. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009. **2**(5): p. 489-98.
67. Price, J., et al., *Prosthesis-patient mismatch is less frequent and more clinically indolent in patients operated for aortic insufficiency*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. **138**(3): p. 639-45.
68. Rattazzi, M., et al., *Extracellular pyrophosphate is reduced in aortic interstitial valve cells acquiring a calcifying profile: implications for aortic valve calcification*. *Atherosclerosis*, 2014. **237**(2): p. 568-76.
69. Nagy, E., et al., *Upregulation of the 5-lipoxygenase pathway in human aortic valves correlates with severity of stenosis and leads to leukotriene-induced effects on valvular myofibroblasts*. *Circulation*, 2011. **123**(12): p. 1316-25.
70. Guauque-Olarte, S., et al., *Calcium Signaling Pathway Genes RUNX2 and CACNA1C Are Associated With Calcific Aortic Valve Disease*. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015. **8**(6): p. 812-22.
71. Lai, C.F., et al., *TNFR1-activated reactive oxidative species signals up-regulate osteogenic Msx2 programs in aortic myofibroblasts*. *Endocrinology*, 2012. **153**(8): p. 3897-910.
72. Lee, H.L., et al., *Tumor necrosis factor-alpha increases alkaline phosphatase expression in vascular smooth muscle cells via MSX2 induction*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010. **391**(1): p. 1087-92.
73. Gorla, R., et al., *Systemic inflammatory response syndromes in the era of interventional cardiology*. *Vascul Pharmacol*, 2018.
74. Imazio, M. and B.D. Hoit, *Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(2): p. 648-52.
75. Sinning, J.M., et al., *Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(12): p. 1459-68.
76. Asimakopoulos, G., *Mechanisms of the systemic inflammatory response*. *Perfusion*, 1999. **14**(4): p. 269-77.
77. Fujishima, S. and N. Aikawa, *Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation*. *Intensive Care Med*, 1995. **21**(3): p. 277-85.
78. Voute, M.T., et al., *Stent graft composition plays a material role in the postimplantation syndrome*. *J Vasc Surg*, 2012. **56**(6): p. 1503-9.
79. Moulakakis, K.G., et al., *The impact of endograft type on inflammatory response after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm*. *J Vasc Surg*, 2013. **57**(3): p. 668-77.
80. Videm, V., A. Odegard, and H.O. Myhre, *Iohexol-induced neutrophil myeloperoxidase release and activation upon contact with vascular stent-graft material: a mechanism contributing to the postimplantation syndrome? J Endovasc Ther*, 2003. **10**(5): p. 958-67.

81. Kakisis, J.D., et al., *Volume of new-onset thrombus is associated with the development of postimplantation syndrome after endovascular aneurysm repair*. J Vasc Surg, 2014. **60**(5): p. 1140-1145.
82. Swartbol, P., L. Truedsson, and L. Norgren, *Adverse reactions during endovascular treatment of aortic aneurysms may be triggered by interleukin 6 release from the thrombotic content*. J Vasc Surg, 1998. **28**(4): p. 664-8.
83. Kahlert, P., et al., *Myocardial injury during transfemoral transcatheter aortic valve implantation: an intracoronary Doppler and cardiac magnetic resonance imaging study*. EuroIntervention, 2016. **11**(12): p. 1401-8.
84. Kohsaka, S., et al., *Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock*. Arch Intern Med, 2005. **165**(14): p. 1643-50.
85. Andersen, L.W., et al., *Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. Crit Care Med, 1993. **21**(2): p. 210-7.
86. Parrillo, J.E., *Pathogenetic mechanisms of septic shock*. N Engl J Med, 1993. **328**(20): p. 1471-7.
87. Baratchi, S., et al., *Transcatheter Aortic Valve Implantation Represents an Anti-Inflammatory Therapy Via Reduction of Shear Stress-Induced, Piezo-1-Mediated Monocyte Activation*. Circulation, 2020. **142**(11): p. 1092-1105.
88. De Scheerder, I., et al., *Association of anti-heart antibodies and circulating immune complexes in the post-pericardiotomy syndrome*. Clin Exp Immunol, 1984. **57**(2): p. 423-8.
89. De Scheerder, I., et al., *Post-cardiac injury syndrome and an increased humoral immune response against the major contractile proteins (actin and myosin)*. Am J Cardiol, 1985. **56**(10): p. 631-3.
90. Van Der Geld, H., *Anti-Heart Antibodies in the Postpericardiotomy and the Postmyocardial-Infarction Syndromes*. Lancet, 1964. **2**(7360): p. 617-21.
91. McCabe, J.C., et al., *Circulating heart-reactive antibodies in the postpericardiotomy syndrome*. J Surg Res, 1973. **14**(2): p. 158-64.
92. Hoffman, M., et al., *Anti-heart antibodies in postpericardiotomy syndrome: cause or epiphenomenon? A prospective, longitudinal pilot study*. Autoimmunity, 2002. **35**(4): p. 241-5.
93. Versteeg, D., et al., *Monocyte toll-like receptor 2 and 4 responses and expression following percutaneous coronary intervention: association with lesion stenosis and fractional flow reserve*. Heart, 2008. **94**(6): p. 770-6.
94. Flier, S., et al., *Monocyte hyporesponsiveness and Toll-like receptor expression profiles in coronary artery bypass grafting and its clinical implications for postoperative inflammatory response and pneumonia: An observational cohort study*. Eur J Anaesthesiol, 2015. **32**(3): p. 177-88.
95. Dorge, H., et al., *Coronary microembolization: the role of TNF-alpha in contractile dysfunction*. J Mol Cell Cardiol, 2002. **34**(1): p. 51-62.
96. Heusch, G., et al., *Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside*. Circulation, 2009. **120**(18): p. 1822-36.
97. Sousa, A.L.S., et al., *C-reactive Protein as a Prognostic Marker of 1-Year Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in Aortic Stenosis*. Arq Bras Cardiol, 2021. **117**(5): p. 1018-1027.
98. Oury, C., et al., *Can Blood Biomarkers Help Predicting Outcome in Transcatheter Aortic Valve Implantation?* Front Cardiovasc Med, 2018. **5**: p. 31.
99. Krumsdorf, U., et al., *C-reactive protein kinetics and its prognostic value after transfemoral aortic valve implantation*. J Invasive Cardiol, 2012. **24**(6): p. 282-6.

100. Hioki, H., et al., *Effect of Serum C-Reactive Protein Level on Admission to Predict Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Am J Cardiol, 2018. **122**(2): p. 294-301.
101. Gotzmann, M., et al., *B-type natriuretic peptide is a strong independent predictor of long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation*. J Heart Valve Dis, 2014. **23**(5): p. 537-44.
102. Takagi, H., et al., *Meta-Analysis of Impact of Baseline N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels on Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis*. Am J Cardiol, 2019. **123**(5): p. 820-826.
103. Takagi, H., et al., *Meta-analysis of impact of troponins on mortality after transcatheter aortic valve implantation*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2020. **61**(1): p. 98-106.
104. Gaggin, H.K. and J.L. Januzzi, Jr., *Biomarkers and diagnostics in heart failure*. Biochim Biophys Acta, 2013. **1832**(12): p. 2442-50.
105. Toutouzas, K., et al., *Biomarkers in Aortic Valve Stenosis and their Clinical Significance in Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Curr Med Chem, 2019. **26**(5): p. 864-872.
106. Krau, N.C., et al., *Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Eur J Heart Fail, 2015. **17**(9): p. 945-55.
107. Mirna, M., et al., *Multi-biomarker analysis in patients after transcatheter aortic valve implantation (TAVI)*. Biomarkers, 2018. **23**(8): p. 773-780.
108. Sinning, J.M., et al., *Risk scores and biomarkers for the prediction of 1-year outcome after transcatheter aortic valve replacement*. Am Heart J, 2015. **170**(4): p. 821-9.
109. Sluka, M., et al., *Risk stratification using growth differentiation factor 15 in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2022.
110. Wernly, B., et al., *Soluble ST2 predicts 1-year outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Eur J Clin Invest, 2017. **47**(2): p. 149-157.
111. Stundl, A., et al., *Soluble ST2 for Risk Stratification and the Prediction of Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Am J Cardiol, 2017. **120**(6): p. 986-993.
112. Schmid, J., et al., *ST2 predicts survival in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Int J Cardiol, 2017. **244**: p. 87-92.
113. Zamorano, J.L., et al., *EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease*. Eur Heart J, 2011. **32**(17): p. 2189-214.
114. Hagendorff, A., et al., *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. Der Kardiologe, 2020. **14**(5): p. 396-431.
115. Flachskampf, F.A., *Praxis der Echokardiografie-Das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik*. Vol. 4. 2022, Stuttgart: Thieme. 667.
116. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(3): p. 233-70.
117. Mitter, S.S., S.J. Shah, and J.D. Thomas, *A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(11): p. 1451-1464.
118. Flachskampf, F.A., et al., *Calculation of atrioventricular compliance from the mitral flow profile: analytic and in vitro study*. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(5): p. 998-1004.

119. Dokainish, H., et al., *Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters*. *Circulation*, 2004. **109**(20): p. 2432-9.
120. Ommen, S.R., et al., *Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study*. *Circulation*, 2000. **102**(15): p. 1788-94.
121. Asami, M., et al., *Cardiovascular outcomes in patients with left atrial enlargement undergoing transcatheter aortic valve implantation*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2022. **99**(6): p. 1908-1917.
122. Weber, J., et al., *The Prognostic Value of Left Atrial Global Longitudinal Strain and Left Atrial Phasic Volumes in Patients Undergoing Transcatheter Valve Implantation for Severe Aortic Stenosis*. *Cardiology*, 2021. **146**(4): p. 489-500.
123. Leon, M.B., et al., *Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(17): p. 1609-20.
124. Reardon, M.J., et al., *Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(14): p. 1321-1331.
125. Van Mieghem, N.M., et al., *Clinical outcomes of TAVI or SAVR in men and women with aortic stenosis at intermediate operative risk: a post hoc analysis of the randomised SURTAVI trial*. *EuroIntervention*, 2020. **16**(10): p. 833-841.
126. Saeed, S., M.R. Dweck, and J. Chambers, *Sex differences in aortic stenosis: from pathophysiology to treatment*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2020. **18**(2): p. 65-76.
127. Iribarren, A.C., et al., *Sex differences in aortic stenosis: Identification of knowledge gaps for sex-specific personalized medicine*. *Am Heart J Plus*, 2022. **21**.
128. Chieffo, A., et al., *1-Year Clinical Outcomes in Women After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the First WIN-TAVI Registry*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018. **11**(1): p. 1-12.
129. Nelson, M.D., J. Wei, and C.N. Bairey Merz, *Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction as female-pattern cardiovascular disease: the chicken or the egg?* *Eur Heart J*, 2018. **39**(10): p. 850-852.
130. Ferrante, G., et al., *Sex differences in postprocedural aortic regurgitation and mid-term mortality after transcatheter aortic valve implantation*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014. **84**(2): p. 264-71.
131. Wang, B., et al., *Comparison of outcomes of self-expanding versus balloon-expandable valves for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis of randomized and propensity-matched studies*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023. **23**(1): p. 382.
132. Chau, K.H., et al., *Regression of Left Ventricular Mass After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PARTNER Trials and Registries*. *J Am Coll Cardiol*, 2020. **75**(19): p. 2446-2458.
133. Asami, M., et al., *The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018. **11**(6): p. 593-601.
134. Blair, J.E.A., et al., *Diastolic Function and Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017. **30**(6): p. 541-551.
135. Muratori, M., et al., *Sustained favourable haemodynamics 1 year after TAVI: improvement in NYHA functional class related to improvement of left ventricular diastolic function*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016. **17**(11): p. 1269-1278.
136. Tsampasian, V., et al., *Left ventricular speckle tracking echocardiographic evaluation before and after TAVI*. *Echo Res Pract*, 2020. **7**(3): p. 29-38.
137. Carroll, J.D., et al., *Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly*. *Circulation*, 1992. **86**(4): p. 1099-107.

138. Morris, J.J., et al., *Gender differences in left ventricular functional response to aortic valve replacement*. *Circulation*, 1994. **90**(5 Pt 2): p. II183-9.
139. Aurigemma, G.P., et al., *Impact of chamber geometry and gender on left ventricular systolic function in patients > 60 years of age with aortic stenosis*. *Am J Cardiol*, 1994. **74**(8): p. 794-8.
140. Simard, L., et al., *Sex-Related Discordance Between Aortic Valve Calcification and Hemodynamic Severity of Aortic Stenosis: Is Valvular Fibrosis the Explanation?* *Circ Res*, 2017. **120**(4): p. 681-691.
141. Cramariuc, D., et al., *Factors influencing left ventricular structure and stress-corrected systolic function in men and women with asymptomatic aortic valve stenosis (a SEAS Substudy)*. *Am J Cardiol*, 2008. **101**(4): p. 510-5.
142. Chung, A.K., et al., *Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study*. *Circulation*, 2006. **113**(12): p. 1597-604.
143. Steeds, R.P., et al., *IMPULSE: the impact of gender on the presentation and management of aortic stenosis across Europe*. *Open Heart*, 2021. **8**(1).
144. Bienjonetti-Boudreau, D., et al., *Impact of sex on the management and outcome of aortic stenosis patients*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(27): p. 2683-2691.
145. Tastet, L., et al., *Sex-Related Differences in the Extent of Myocardial Fibrosis in Patients With Aortic Valve Stenosis*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020. **13**(3): p. 699-711.
146. Capoulade, R., et al., *Impact of left ventricular remodelling patterns on outcomes in patients with aortic stenosis*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017. **18**(12): p. 1378-1387.
147. Oneglia, A., M.D. Nelson, and C.N.B. Merz, *Sex Differences in Cardiovascular Aging and Heart Failure*. *Curr Heart Fail Rep*, 2020. **17**(6): p. 409-423.
148. Fliegner, D., et al., *Female sex and estrogen receptor-beta attenuate cardiac remodeling and apoptosis in pressure overload*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010. **298**(6): p. R1597-606.
149. Lund, O., et al., *Regression of left ventricular hypertrophy during 10 years after valve replacement for aortic stenosis is related to the preoperative risk profile*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(15): p. 1437-46.
150. Magalhaes, M.A., et al., *Outcome of Left-Sided Cardiac Remodeling in Severe Aortic Stenosis Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation*. *Am J Cardiol*, 2015. **116**(4): p. 595-603.
151. Wang, T.K.M., et al., *Performance of contemporary surgical risk scores for transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis*. *Int J Cardiol*, 2017. **236**: p. 350-355.
152. Lancellotti, P., et al., *Elevated Plasma Soluble ST2 Is Associated with Heart Failure Symptoms and Outcome in Aortic Stenosis*. *PLoS One*, 2015. **10**(9): p. e0138940.
153. Cai, A., et al., *ST2 in patients with severe aortic stenosis and heart failure*. *Cardiol J*, 2021. **28**(1): p. 129-135.
154. Fabiani, I., et al., *The integrated value of sST2 and global longitudinal strain in the early stratification of patients with severe aortic valve stenosis: a translational imaging approach*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017. **33**(12): p. 1915-1920.
155. Kakkar, R. and R.T. Lee, *The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker*. *Nat Rev Drug Discov*, 2008. **7**(10): p. 827-40.
156. Bartunek, J., et al., *Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(25): p. 2166-74.

157. Demyanets, S., et al., *Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature.* J Mol Cell Cardiol, 2013. **60**: p. 16-26.
158. Martinez-Martinez, E., et al., *A role for soluble ST2 in vascular remodeling associated with obesity in rats.* PLoS One, 2013. **8**(11): p. e79176.
159. Matilla, L., et al., *Soluble ST2 promotes oxidative stress and inflammation in cardiac fibroblasts: an in vitro and in vivo study in aortic stenosis.* Clin Sci (Lond), 2019. **133**(14): p. 1537-1548.
160. Demyanets, S., et al., *Interleukin-33 induces expression of adhesion molecules and inflammatory activation in human endothelial cells and in human atherosclerotic plaques.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011. **31**(9): p. 2080-9.
161. Aoki, S., et al., *ST2 gene expression is proliferation-dependent and its ligand, IL-33, induces inflammatory reaction in endothelial cells.* Mol Cell Biochem, 2010. **335**(1-2): p. 75-81.
162. Choi, Y.S., et al., *Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production.* Blood, 2009. **114**(14): p. 3117-26.
163. Weinberg, E.O., et al., *Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction.* Circulation, 2002. **106**(23): p. 2961-6.
164. Weinberg, E.O., et al., *Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker.* Circulation, 2003. **107**(5): p. 721-6.
165. Tse, G., et al., *Prognostic value of soluble ST2 post-aortic valve replacement: a meta-analysis.* Heart Asia, 2018. **10**(1): p. e010980.
166. Januzzi, J.L., Jr., et al., *Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(7): p. 607-13.
167. Mueller, T. and A.S. Jaffe, *Soluble ST2--analytical considerations.* Am J Cardiol, 2015. **115**(7 Suppl): p. 8B-21B.
168. Gaggin, H.K., et al., *Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure.* Circ Heart Fail, 2013. **6**(6): p. 1206-13.
169. Anand, I.S., et al., *Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial.* Circ Heart Fail, 2014. **7**(3): p. 418-26.
170. Yancy, C.W., et al., *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America.* J Card Fail, 2017. **23**(8): p. 628-651.
171. Mirna, M., et al., *Diverging Concentrations of Soluble Suppression of Tumorigenicity (sST2) Analyzed by two Different Assays - a Limitation for its use in Clinical Practice?* Clin Lab, 2023. **69**(7).
172. Fabiani, I., et al., *Growth Differentiation Factor 15 in Severe Aortic Valve Stenosis: Relationship with Left Ventricular Remodeling and Frailty.* J Clin Med, 2020. **9**(9).
173. Patel, S., et al., *GDF15 Provides an Endocrine Signal of Nutritional Stress in Mice and Humans.* Cell Metab, 2019. **29**(3): p. 707-718 e8.
174. Wischhusen, J., I. Melero, and W.H. Fridman, *Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint.* Front Immunol, 2020. **11**: p. 951.
175. Breit, S.N., D.A. Brown, and V.W. Tsai, *The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe?* Annu Rev Physiol, 2021. **83**: p. 127-151.



176. Wang, D., et al., *GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease*. Nat Rev Endocrinol, 2021. **17**(10): p. 592-607.
177. Adela, R. and S.K. Banerjee, *GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective*. J Diabetes Res, 2015. **2015**: p. 490842.
178. Kempf, T., et al., *Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay*. Clin Chem, 2007. **53**(2): p. 284-91.
179. Lemmela, S., et al., *Integrated analyses of growth differentiation factor-15 concentration and cardiometabolic diseases in humans*. Elife, 2022. **11**.
180. Kempf, T., et al., *The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury*. Circ Res, 2006. **98**(3): p. 351-60.
181. Xu, J., et al., *GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation*. Circ Res, 2006. **98**(3): p. 342-50.
182. Anand, I.S., et al., *Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial*. Circulation, 2010. **122**(14): p. 1387-95.
183. Wollert, K.C. and T. Kempf, *Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update*. Curr Heart Fail Rep, 2012. **9**(4): p. 337-45.
184. Jian, B., et al., *Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis*. Ann Thorac Surg, 2003. **75**(2): p. 457-65; discussion 465-6.
185. Ho, J.E., et al., *Protein Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality in the Community*. J Am Heart Assoc, 2018. **7**(14).
186. Asrih, M., et al., *Overview of growth differentiation factor 15 in metabolic syndrome*. J Cell Mol Med, 2023. **27**(9): p. 1157-1167.
187. Asrih, M., et al., *Sex-specific modulation of circulating growth differentiation factor-15 in patients with type 2 diabetes and/or obesity*. Endocr Connect, 2022. **11**(7).
188. Sokmen, E., et al., *Relationship of growth differentiation factor-15 with aortic stiffness in essential hypertension*. Future Sci OA, 2019. **5**(7): p. FSO406.
189. Kou, H., et al., *Association between growth differentiation factor 15 and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients and healthy adults*. Clin Exp Hypertens, 2018. **40**(1): p. 8-15.
190. Lee, H.J., et al., *Systemic proinflammatory-profibrotic response in aortic stenosis patients with diabetes and its relationship with myocardial remodeling and clinical outcome*. Cardiovasc Diabetol, 2023. **22**(1): p. 30.
191. Falcao-Pires, I., et al., *Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness*. Circulation, 2011. **124**(10): p. 1151-9.
192. Dennis, M., et al., *Myocardial fibrosis in Type 2 Diabetes is associated with functional and metabolomic parameters*. Int J Cardiol, 2022. **363**: p. 179-184.
193. Everett, R.J., et al., *Extracellular Myocardial Volume in Patients With Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2020. **75**(3): p. 304-316.
194. Musa, T.A., et al., *Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis*. Circulation, 2018. **138**(18): p. 1935-1947.
195. Schaub, N., et al., *Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of patients with acute chest pain*. Clin Chem, 2012. **58**(2): p. 441-9.

196. Schopfer, D.W., et al., *Growth differentiation factor 15 and cardiovascular events in patients with stable ischemic heart disease (The Heart and Soul Study)*. Am Heart J, 2014. **167**(2): p. 186-192 e1.
197. Lok, S.I., et al., *Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(11): p. 1249-56.
198. Lerner, L., et al., *Growth differentiating factor-15 (GDF-15): A potential biomarker and therapeutic target for cancer-associated weight loss*. Oncol Lett, 2016. **12**(5): p. 4219-4223.
199. Tsai, V.W., et al., *The anorectic actions of the TGFbeta cytokine MIC-1/GDF15 require an intact brainstem area postrema and nucleus of the solitary tract*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e100370.
200. Chrysovergis, K., et al., *NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism*. Int J Obes (Lond), 2014. **38**(12): p. 1555-64.
201. Remouchamps, C., et al., *Biology and signal transduction pathways of the Lymphotoxin-alpha/beta/LTbetaR system*. Cytokine Growth Factor Rev, 2011. **22**(5-6): p. 301-10.
202. Madge, L.A., et al., *Lymphotoxin-alpha 1 beta 2 and LIGHT induce classical and noncanonical NF-kappa B-dependent proinflammatory gene expression in vascular endothelial cells*. J Immunol, 2008. **180**(5): p. 3467-77.
203. Lotzer, K., et al., *Mouse aorta smooth muscle cells differentiate into lymphoid tissue organizer-like cells on combined tumor necrosis factor receptor-1/lymphotoxin beta-receptor NF-kappaB signaling*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010. **30**(3): p. 395-402.
204. Lo, J.C., et al., *Lymphotoxin beta receptor-dependent control of lipid homeostasis*. Science, 2007. **316**(5822): p. 285-8.
205. Owens, A.W., et al., *Circulating lymphotoxin beta receptor and atherosclerosis: observations from the Dallas Heart Study*. Atherosclerosis, 2010. **212**(2): p. 601-6.
206. Andres-Blasco, I., et al., *Hepatic lipase inactivation decreases atherosclerosis in insulin resistance by reducing LIGHT/Lymphotoxin beta-Receptor pathway*. Thromb Haemost, 2016. **116**(2): p. 379-93.
207. Scholz, H., et al., *Enhanced plasma levels of LIGHT in unstable angina: possible pathogenic role in foam cell formation and thrombosis*. Circulation, 2005. **112**(14): p. 2121-9.
208. Dahl, C.P., et al., *Increased expression of LIGHT/TNFSF14 and its receptors in experimental and clinical heart failure*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**(4): p. 352-9.
209. Ahmed, T.A.N., et al., *Impact of Systemic Inflammatory Response Syndrome on Clinical, Echocardiographic, and Computed Tomographic Outcomes Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Front Cardiovasc Med, 2021. **8**: p. 746774.
210. Zhu, M. and Y.X. Fu, *The role of core TNF/LIGHT family members in lymph node homeostasis and remodeling*. Immunol Rev, 2011. **244**(1): p. 75-84.
211. Lefer, A.M., *Role of selectins in myocardial ischemia-reperfusion injury*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(3): p. 773-7.
212. Xiao, X., C. Zhang, and Y. Wei, *[Leukocyte adhesion molecule expression and circulating ICAM-1, E-selectin levels during cardiopulmonary bypass in patients undergoing valve replacement]*. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao, 1999. **30**(1): p. 81-4.
213. Gimbrone, M.A., Jr. and G. Garcia-Cardena, *Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis*. Circ Res, 2016. **118**(4): p. 620-36.
214. Zhang, J., *Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases*. Rev Cardiovasc Med, 2022. **23**(2): p. 73.

215. Shahi, C.N., et al., *Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in patients with nonrheumatic aortic stenosis*. *Am J Cardiol*, 1997. **79**(7): p. 980-2.
216. Ghaisas, N.K., et al., *Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(7): p. 2257-62.
217. Malandish, A., et al., *Impacts of Exercise Interventions on Inflammatory Markers and Vascular Adhesion Molecules in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis of RCTs*. *CJC Open*, 2023. **5**(6): p. 429-453.
218. Khoshbin, M., et al., *Association of E-Selectin gene polymorphisms and serum E-Selectin level with risk of coronary artery disease in lur population of Iran*. *Arch Physiol Biochem*, 2023. **129**(2): p. 387-392.
219. Gbadoe, K.M., et al., *Cardiovascular diseases-related GNB3 C825T polymorphism has a significant sex-specific effect on serum soluble E-selectin levels*. *J Inflamm (Lond)*, 2016. **13**: p. 39.
220. Visvikis, S., et al., *Familial studies on the genetics of cardiovascular diseases: the Stanislas cohort*. *Clin Chem Lab Med*, 2000. **38**(9): p. 827-32.
221. Vargas-Alarcon, G., et al., *The rs1805193, rs5361, and rs5355 single nucleotide polymorphisms in the E-selectin gene (SEL-E) are associated with subclinical atherosclerosis: The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican study*. *Immunobiology*, 2019. **224**(1): p. 10-14.
222. Yoshida, M., et al., *E-selectin polymorphism associated with myocardial infarction causes enhanced leukocyte-endothelial interactions under flow conditions*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. **23**(5): p. 783-8.
223. Ouyang, Y., et al., *E-selectin gene polymorphism (A561C) and essential hypertension. Meta-analysis in the Chinese population*. *Herz*, 2015. **40 Suppl 2**: p. 197-202.
224. Liao, B., et al., *Relationship of SELE A561C and G98T Variants With the Susceptibility to CAD*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(8): p. e1255.
225. Wenzel, K., et al., *DNA polymorphisms in adhesion molecule genes--a new risk factor for early atherosclerosis*. *Hum Genet*, 1996. **97**(1): p. 15-20.
226. Karakas, M., et al., *A variant in the ABO gene explains the variation in soluble E-selectin levels-results from dense genotyping in two independent populations*. *PLoS One*, 2012. **7**(12): p. e51441.
227. Chello, M. and C. Spadaccio, *ABO gene variants and increased risk of atherosclerosis*. *Atherosclerosis*, 2013. **228**(2): p. 327-8.
228. Larson, N.B., et al., *ABO blood group associations with markers of endothelial dysfunction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Atherosclerosis*, 2016. **251**: p. 422-429.
229. Wu, S., et al., *Association of SELE genotypes/haplotypes with sE-selectin levels in Taiwanese individuals: interactive effect of MMP9 level*. *BMC Med Genet*, 2012. **13**: p. 115.
230. Holvoet, P. and D. Collen, *Thrombosis and atherosclerosis*. *Curr Opin Lipidol*, 1997. **8**(5): p. 320-8.
231. Yoo, K.J., et al., *LIGHT (TNFSF14) Costimulation Enhances Myeloid Cell Activation and Antitumor Immunity in the Setting of PD-1/PD-L1 and TIGIT Checkpoint Blockade*. *J Immunol*, 2022. **209**(3): p. 510-525.
232. Zhou, L., et al., *Monocyte chemoattractant protein-1 induces a novel transcription factor that causes cardiac myocyte apoptosis and ventricular dysfunction*. *Circ Res*, 2006. **98**(9): p. 1177-85.
233. Choi, J.M., et al., *5-LO-derived LTB4 plays a key role in MCP-1 expression in HMGB1-exposed VSMCs via a BLTR1 signaling axis*. *Sci Rep*, 2021. **11**(1): p. 11100.

234. Egashira, K., et al., *Importance of monocyte chemoattractant protein-1 pathway in neointimal hyperplasia after periarterial injury in mice and monkeys*. *Circ Res*, 2002. **90**(11): p. 1167-72.
235. Egashira, K., *Molecular mechanisms mediating inflammation in vascular disease: special reference to monocyte chemoattractant protein-1*. *Hypertension*, 2003. **41**(3 Pt 2): p. 834-41.
236. Kastellanos, S.S., et al., *Time course of C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and monocyte chemoattractant protein-1 following the surgical treatment of patients with aortic valve stenosis*. *Hellenic J Cardiol*, 2007. **48**(1): p. 5-14.
237. Kimura, N., et al., *Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation on the Immune Response Associated With Surgical Aortic Valve Replacement*. *Am J Cardiol*, 2020. **128**: p. 35-44.
238. Su, S.A., et al., *Essential roles of EphrinB2 in mammalian heart: from development to diseases*. *Cell Commun Signal*, 2019. **17**(1): p. 29.
239. Holland, S.J., et al., *Bidirectional signalling through the EPH-family receptor Nuk and its transmembrane ligands*. *Nature*, 1996. **383**(6602): p. 722-5.
240. Schmucker, D. and S.L. Zipursky, *Signaling downstream of Eph receptors and ephrin ligands*. *Cell*, 2001. **105**(6): p. 701-4.
241. Chrencik, J.E., et al., *Structural and biophysical characterization of the EphB4\*ephrinB2 protein-protein interaction and receptor specificity*. *J Biol Chem*, 2006. **281**(38): p. 28185-92.
242. Cowan, C.A., et al., *Ephrin-B2 reverse signaling is required for axon pathfinding and cardiac valve formation but not early vascular development*. *Dev Biol*, 2004. **271**(2): p. 263-71.
243. Chen, D., et al., *Angiogenesis depends upon EPHB4-mediated export of collagen IV from vascular endothelial cells*. *JCI Insight*, 2022. **7**(4).
244. Chrencik, J.E., et al., *Structure and thermodynamic characterization of the EphB4/Ephrin-B2 antagonist peptide complex reveals the determinants for receptor specificity*. *Structure*, 2006. **14**(2): p. 321-30.
245. Chen, K., et al., *EphB4 forward-signaling regulates cardiac progenitor development in mouse ES cells*. *J Cell Biochem*, 2015. **116**(3): p. 467-75.
246. Chen, D., et al., *EPHB4-RASA1-Mediated Negative Regulation of Ras-MAPK Signaling in the Vasculature: Implications for the Treatment of EPHB4- and RASA1-Related Vascular Anomalies in Humans*. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023. **16**(2).
247. Luxan, G., et al., *Endothelial EphB4 maintains vascular integrity and transport function in adult heart*. *Elife*, 2019. **8**.
248. Mansson-Broberg, A., et al., *Modulation of ephrinB2 leads to increased angiogenesis in ischemic myocardium and endothelial cell proliferation*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008. **373**(3): p. 355-9.
249. Herbert, S.P., et al., *Arterial-venous segregation by selective cell sprouting: an alternative mode of blood vessel formation*. *Science*, 2009. **326**(5950): p. 294-8.
250. Ghorji, A., et al., *EphrinB2 Activation Enhances Vascular Repair Mechanisms and Reduces Brain Swelling After Mild Cerebral Ischemia*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017. **37**(5): p. 867-878.
251. Ishii, M., et al., *EphB signaling inhibits gap junctional intercellular communication and synchronized contraction in cultured cardiomyocytes*. *Basic Res Cardiol*, 2011. **106**(6): p. 1057-68.
252. Kertesz, N., et al., *The soluble extracellular domain of EphB4 (sEphB4) antagonizes EphB4-EphrinB2 interaction, modulates angiogenesis, and inhibits tumor growth*. *Blood*, 2006. **107**(6): p. 2330-8.

253. Guaiquil, V.H., et al., *ADAM8 is a negative regulator of retinal neovascularization and of the growth of heterotopically injected tumor cells in mice*. J Mol Med (Berl), 2010. **88**(5): p. 497-505.
254. Ivanov, A.I. and A.A. Romanovsky, *Putative dual role of ephrin-Eph receptor interactions in inflammation*. IUBMB Life, 2006. **58**(7): p. 389-94.
255. Pfaff, D., et al., *Involvement of endothelial ephrin-B2 in adhesion and transmigration of EphB-receptor-expressing monocytes*. J Cell Sci, 2008. **121**(Pt 22): p. 3842-50.
256. Conrad, C., et al., *ADAM8 signaling drives neutrophil migration and ARDS severity*. JCI Insight, 2022. **7**(3).
257. Levula, M., et al., *ADAM8 and its single nucleotide polymorphism 2662 T/G are associated with advanced atherosclerosis and fatal myocardial infarction: Tampere vascular study*. Ann Med, 2009. **41**(7): p. 497-507.
258. Alam, S.R., D.E. Newby, and P.A. Henriksen, *Role of the endogenous elastase inhibitor, elafin, in cardiovascular injury: from epithelium to endothelium*. Biochem Pharmacol, 2012. **83**(6): p. 695-704.
259. Shavadia, J.S., et al., *High-throughput targeted proteomics discovery approach and spontaneous reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction*. Am Heart J, 2020. **220**: p. 137-144.
260. Sumi, Y., et al., *Expression of tissue transglutaminase and elafin in human coronary artery: implication for plaque instability*. Atherosclerosis, 2002. **160**(1): p. 31-9.
261. Barolet, A.W., et al., *Arterial elastase activity after balloon angioplasty and effects of elafin, an elastase inhibitor*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(8): p. 1269-74.
262. Nickel, N.P., et al., *Elafin Reverses Pulmonary Hypertension via Caveolin-1-Dependent Bone Morphogenetic Protein Signaling*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(11): p. 1273-86.
263. Chun, H.J. and P.B. Yu, *Elafin in pulmonary arterial hypertension. Beyond targeting elastases*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(11): p. 1217-9.
264. Tayebjee, M.H., et al., *Abnormal circulating levels of metalloprotease 9 and its tissue inhibitor 1 in angiographically proven peripheral arterial disease: relationship to disease severity*. J Intern Med, 2005. **257**(1): p. 110-6.
265. Sweatt, A.J., et al., *Severe Pulmonary Arterial Hypertension Is Characterized by Increased Neutrophil Elastase and Relative Elafin Deficiency*. Chest, 2021. **160**(4): p. 1442-1458.
266. Solan, L., et al., *Elafin as a Predictive Biomarker of Acute Skin Graft-Versus-Host Disease After Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 516078.
267. Lu, W., et al., *Elafin is related to immune infiltration and could predict the poor prognosis in ovarian cancer*. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1088944.
268. Hunt, K.K., et al., *Elafin, an inhibitor of elastase, is a prognostic indicator in breast cancer*. Breast Cancer Res, 2013. **15**(1): p. R3.
269. Longatto-Filho, A., et al., *Evaluation of Elafin Immunohistochemical Expression as Marker of Cervical Cancer Severity*. Acta Cytol, 2021. **65**(2): p. 165-174.
270. Wu, I.C., et al., *High Serum Elafin Prediction of Poor Prognosis of Locoregional Esophageal Squamous Cell Carcinoma*. Cancers (Basel), 2021. **13**(12).
271. Li, X., et al., *A panel of 4 biomarkers for the early diagnosis and therapeutic efficacy of aGVHD*. JCI Insight, 2019. **4**(16).
272. Dakhel, A., et al., *Novel cardiovascular biomarkers associated with peripheral arterial disease in men screened for abdominal aortic aneurysm*. Vasa, 2022. **51**(3): p. 167-173.
273. Liu, L., et al., *Regulatory T Cells in Pathological Cardiac Hypertrophy: Mechanisms and Therapeutic Potential*. Cardiovasc Drugs Ther, 2023.

274. Zaghi, A., et al., *Physical Inactivity Is Associated With Post-discharge Mortality and Re-hospitalization Risk Among Swedish Heart Failure Patients-The HARVEST-Malmo Study*. *Front Cardiovasc Med*, 2022. **9**: p. 843029.
275. Kawabata, H., *Transferrin and transferrin receptors update*. *Free Radic Biol Med*, 2019. **133**: p. 46-54.
276. Richard, C. and F. Verdier, *Transferrin Receptors in Erythropoiesis*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(24).
277. Aung, N., et al., *Progressive rise in red cell distribution width is associated with poor outcome after transcatheter aortic valve implantation*. *Heart*, 2013. **99**(17): p. 1261-6.
278. Rheude, T., et al., *Prevalence and Clinical Impact of Iron Deficiency in Patients With Severe Aortic Stenosis Referred for Transcatheter Aortic Valve Implantation*. *Am J Cardiol*, 2019. **124**(9): p. 1442-1448.
279. Szekely, Y., et al., *Red blood cell distribution width as a prognostic factor in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. *J Cardiol*, 2019. **74**(3): p. 212-216.
280. Collas, V.M., et al., *Red cell distribution width improves the prediction of prognosis after transcatheter aortic valve implantation*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016. **49**(2): p. 471-7.
281. Xiao, Z., et al., *Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction*. *Bioengineered*, 2021. **12**(2): p. 9367-9376.
282. Lok, C.N. and P. Ponka, *Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene*. *J Biol Chem*, 1999. **274**(34): p. 24147-52.
283. Tacchini, L., et al., *Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation*. *J Biol Chem*, 1999. **274**(34): p. 24142-6.
284. Park, E. and S.W. Chung, *ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation*. *Cell Death Dis*, 2019. **10**(11): p. 822.
285. Lei, D., et al., *Hypoxia-elicited cardiac microvascular endothelial cell-derived exosomal miR-210-3p alleviate hypoxia/reoxygenation-induced myocardial cell injury through inhibiting transferrin receptor 1-mediated ferroptosis*. *Tissue Cell*, 2022. **79**: p. 101956.
286. Kang, M., et al., *Soluble transferrin receptor can predict all-cause mortality regardless of anaemia and iron storage status*. *Sci Rep*, 2022. **12**(1): p. 11911.
287. Ljungberg, J., et al., *Proteomic Biomarkers for Incident Aortic Stenosis Requiring Valvular Replacement*. *Circulation*, 2018. **138**(6): p. 590-599.
288. Kvaslerud, A.B., et al., *Prevalence and prognostic implication of iron deficiency and anaemia in patients with severe aortic stenosis*. *Open Heart*, 2018. **5**(2): p. e000901.
289. Grzywa, T.M., et al., *Potent but transient immunosuppression of T-cells is a general feature of CD71(+) erythroid cells*. *Commun Biol*, 2021. **4**(1): p. 1384.
290. Elahi, S., *Neglected Cells: Immunomodulatory Roles of CD71(+) Erythroid Cells*. *Trends Immunol*, 2019. **40**(3): p. 181-185.
291. Grzywa, T.M., D. Nowis, and J. Golab, *The role of CD71(+) erythroid cells in the regulation of the immune response*. *Pharmacol Ther*, 2021. **228**: p. 107927.
292. Han, E., et al., *Comparison of High-Sensitivity C-Reactive Protein vs C-reactive Protein for Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Cardiac Disease*. *J Appl Lab Med*, 2022. **7**(6): p. 1259-1271.
293. Stundl, A., et al., *Combination of high-sensitivity C-reactive protein with logistic EuroSCORE improves risk stratification in patients undergoing TAVI*. *EuroIntervention*, 2018. **14**(6): p. 629-636.

294. Lateef, N., et al., *Meta-Analysis Comparing Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation With Versus Without Percutaneous Coronary Intervention*. *Am J Cardiol*, 2019. **124**(11): p. 1757-1764.

## 7 Anhang

**Tabelle 4:** Erfasste Proteine im Olink Target 96 Cardiovascular III Biomarker Assay

Aminopeptidase N (AP-N)	Insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP-2)	Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI)
Azurocidin (AZU1)	Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7)	Platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1)
Bleomycin hydrolase (BLM hydrolase)	Integrin beta-2 (ITGB2)	Platelet glycoprotein VI (GP6)
C-C motif chemokine 15 (CCL15)	Intercellular adhesion molecule 2 (ICAM-2)	Platelet-derived growth factor subunit A (PDGF subunit A)
C-C motif chemokine 16 (CCL16)	Interleukin-1 receptor type 1 (IL-1RT1)	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)
C-C motif chemokine 24 (CCL24)	Interleukin-1 receptor type 2 (IL-1RT2)	Protein delta homolog 1 (DLK-1)
C-X-C motif chemokine 16 (CXCL16)	Interleukin-17 receptor A (IL-17RA)	Pulmonary surfactant-associated protein D (PSP-D)
Cadherin-5 (CDH5)	Interleukin-18-binding protein (IL-18BP)	Resistin (RETN)
Carboxypeptidase A1 (CPA1)	Interleukin-2 receptor subunit alpha (IL2-RA)	Retinoic acid receptor responder protein 2 (RARRES2)
Carboxypeptidase B (CPB1)	Interleukin-6 receptor subunit alpha (IL-6RA)	Scavenger receptor cysteine-rich type 1 protein M130 (CD163)
Caspase-3 (CASP-3)	Junctional adhesion molecule A (JAM-A)	Secretoglobin family 3A member 2 (SCGB3A2)
Cathepsin D (CTSD)	Kallikrein-6 (KLK6)	Spondin-1 (SPON1)
Cathepsin Z (CTSZ)	Low-density lipoprotein receptor (LDL receptor)	ST2 protein (ST2)
CD166 antigen (ALCAM)	Lymphotoxin-beta receptor (LTBR)	Tartrate-resistant acid phosphatase type 5 (TR-AP)
Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1)	Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE)	Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)
Chitotriosidase-1 (CHIT1)	Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)	Tissue-type plasminogen activator (t-PA)
Collagen alpha-1(I) chain (COL1A1)	Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)	Transferrin receptor protein 1 (TR)
Complement component C1q receptor (CD93)	Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)	Trefoil factor 3 (TFF3)
Contactin-1 (CNTN1)	Metalloproteinase inhibitor 4 (TIMP4)	Trem-like transcript 2 protein (TLT-2)



Cystatin-B (CSTB)	Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 13B (TNSFSF13B)
E-selectin (SELE)	Myeloblastin (PRTN3)	Tumor necrosis factor receptor 1 (TNF-R1)
Elafin (PI3)	Myeloperoxidase (MPO)	Tumor necrosis factor receptor 2 (TNF-R2)
Ephrin type-B receptor 4 (EPHB4)	Myoglobin (MB)	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 10C (TNFRSF10C)
Epidermal growth factor receptor (EGFR)	N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NTproBNP)	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 14 (TNFRSF14)
Epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM)	Neurogenic locus notch homolog protein 3 (Notch 3)	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 6 (FAS)
Fatty acid-binding protein, adipocyte (FABP4)	Osteopontin (OPN)	Tyrosine-protein kinase receptor UFO (AXL)
Galectin-3 (Gal-3)	Osteoprotegerin (OPG)	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1 (SHPS-1)
Galectin-4 (Gal-4)	P-selectin (SELP)	Urokinase plasminogen activator surface receptor (UPAR)
Granulin (GRN)	Paraoxonase (PON3)	Urokinase-type plasminogen activator (uPA)
Growth/differentiation factor 15 (GDF-15)	Peptidoglycan recognition protein 1 (PGLYRP1)	von Willebrand factor (vWF)
Insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-1)	Perlecan (PLC)	

**Tabelle 5:** NYHA-Status und Ergebnisse der 6-Minuten-Gehtests im zeitlichen Verlauf vor und nach einer TAVI

NYHA-Status BL	Alle (n=278)	Männer (n=153)	Frauen (n=125)	p
- I - n (%)	22 (8.0)	11 (7.2)	11 (8.9)	
- II - n (%)	93 (33.7)	65 (42.8)	28 (22.6)	
- III - n (%)	141 (51.1)	66 (43.4)	75 (60.5)	
- IV - n (%)	20 (7.2)	10 (6.6)	10 (8.1)	
NYHA-Status FU				

- I - n (%)	139 (56.3)	79 (58.1)	60 (54.1)
- II - n (%)	85 (34.4)	44 (32.4)	41 (36.9)
- III - n (%)	20 (8.1)	10 (7.4)	10 (9.0)
- IV - n (%)	3 (1.2)	3 (2.2)	0 (0)

NYHA-Status FU<sub>1y</sub>

- I - n (%)	127 (62.9)	80 (70.2)	47 (53.4)
- II - n (%)	53 (26.2)	26 (22.8)	27 (30.7)
- III - n (%)	20 (9.9)	7 (6.1)	13 (14.8)
- IV - n (%)	2 (1.0)	1 (0.9)	1 (1.1)

Gehstrecke BL	293.1±113.9	317.2±119.9	266.7±101.4	<b>0.0087</b>
Gehstrecke FU	336.1±102.5	360.8±107.9	305.9±86.9	<b>0.00019</b>
Gehstrecke FU <sub>1y</sub>	355.4±104.4	375.6±105.6	324.1±95.2	<b>0.0042</b>

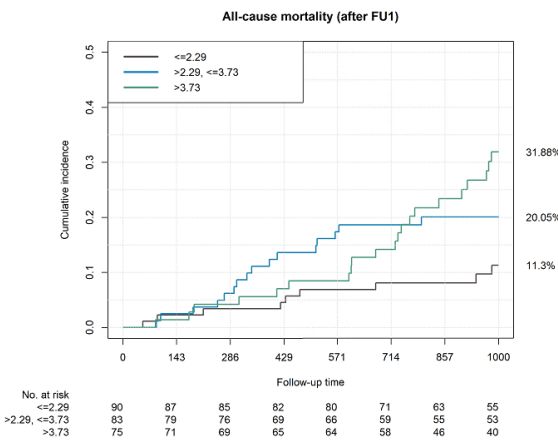
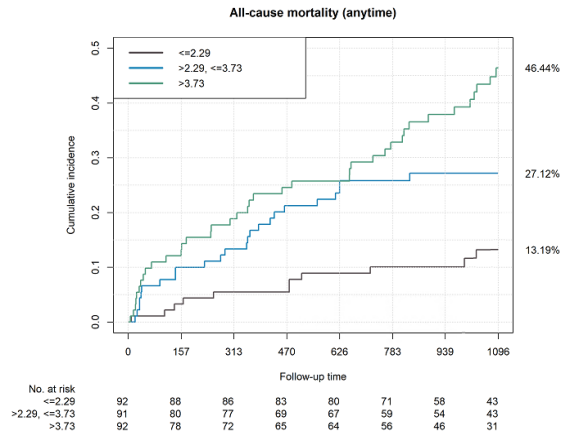
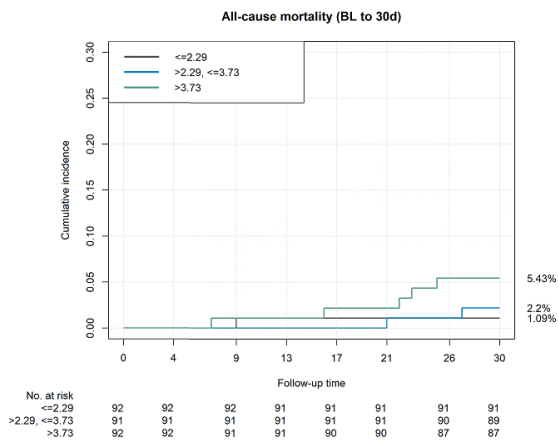


Abbildung 18: ROC-Analysen nach EuroSCORE II

## **8 Danksagung**

## 9 Tabellarischer Lebenslauf