

**Expression zirkulierender microRNAs bei Patienten
mit Aortenklappenstenose vor und nach
kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Martin Dombrowski

aus Düsseldorf

2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Nikos Werner
2. Gutachter: PD Dr. med. Jörg Ellinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.08.2018

Aus der Medizinischen Klinik II für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Ätiologie der Aortenklappenstenose	6
1.2 Therapie der Aortenklappenstenose	7
1.4 Das Expressionsmuster verschiedener microRNAs in Abhängigkeit von der TAVI-Prozedur	12
2. Methoden	13
2.1 Gewinnung von Plasma	13
2.2 Isolation der RNA aus dem Plasma	13
2.3 Umschreiben der RNA in cDNA	15
2.4 Real-Time-PCR	16
2.5 Auswertung	17
2.6 Statistische Analyse	17
2.7 Votum zur Einhaltung ethischer Richtlinien und die selbständige Durchführung der Arbeit	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Patientencharakteristika und Studienprotokoll	20
3.2 Die Entwicklung der EF in den untersuchten Gruppen	24
3.3 Untersuchung klinischer Endpunkte	25
3.4 Expressionsmuster der untersuchten miRs	29
3.5 Korrelationsanalysen verschiedener miRs	35
3.6 Darstellung der gemessenen Ct-Werte	42
4. Diskussion	73
5. Zusammenfassung	89
6. Literaturverzeichnis	91
7. Abbildungsverzeichnis	98

8. Tabellenverzeichnis 99

Abkürzungsverzeichnis

miR	microRNA
pri-miR	primary-microRNA
mRNA	messenger-RNA
cDNA	complementary DNA
TGF- β	Transforming growth factor β
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
EF	Ejektionsfraktion
TTE	Transthorakale Echokardiografie
TEE	Transoesophageale Echokardiografie
STEMI	ST-elevating myocardial infarction
NSTEMI	Non-ST-elevating myocardial infarction
BNP	Brain natriuretic Peptide
ANP	Atrial natriuretic Peptide
BMI	Body-Mass-Index

1. Einleitung

1.1 Ätiologie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist heutzutage in Regionen wie Nordamerika und Europa mit einer Prävalenz von 2 – 4 % der häufigste erworbene Herzklappenfehler im Alter der über 65-jährigen (Otto, 2006). Er ist durch eine verminderte Klappenöffnungsfläche, teilweise gepaart mit einer aufgehobenen Schlussfähigkeit der Klappe charakterisiert, weshalb man in diesem Fall dann von einem kombinierten Vitium spricht (Otto, 2006).

In der Folge der Erkrankung kommt es aufgrund des erhöhten Öffnungswiderstandes der Klappe, zu einer Druck- und durch eine etwaige gleichzeitige Insuffizienz der Klappe, zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels. In Folge der Druckbelastung des linken Ventrikels kommt es in vielen Fällen zu einer konzentrischen Hypertrophie des Myokards. Dieser Anpassungsvorgang ermöglicht es zunächst, den erhöhten Druckgradienten an der Aortenklappe zu überwinden und das Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten, weshalb viele Patienten, sogar mit höhergradiger Aortenklappenstenose, über Jahre asymptomatisch bleiben können. Treten Symptome der Aortenklappenstenose auf, äußern sich diese in Form von Leistungsminderung und Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel, sowie Synkopen. Im Extremfall kann es unter Belastung sogar zum plötzlichen Herztod kommen (Kelly et al., 1988; Otto, 2006).

Unbehandelt hat die hochgradige Aortenklappenstenose bei symptomatischen Patienten eine 2-Jahresmortalität von > 50 % (Turina et al., 1987).

Ätiologisch handelt es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um eine degenerative Erkrankung der Aortenklappe des älteren Patienten, der kalzifizierende Prozesse, ähnlich der Atherosklerose, zugrunde liegen (Freeman et al., 2005). Patienten mit bi- anstatt trikuspidaler Aortenklappe sind dabei bevorzugt und auch ungefähr 2 Jahrzehnte vor Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe betroffen (Beppu et al., 1993).

Neben dieser degenerativen Form der Aortenklappenstenose existiert des Weiteren eine rheumatische Variante der Aortenklappenstenose, die zumeist durch eine Besiedelung der Klappe mit Streptokokken, oder seltener Staphylokokken, im Zuge einer systemischen Infektion hervorgerufen wird. Im Verlauf der Besiedelung kommt es zum Verkleben der

Kommissuren und nachfolgend häufig sekundär zu kalzifizierenden Prozessen an der Klappe. Durch den konsequenten und frühzeitigen Einsatz antibiotischer Therapie ist die rheumatische Form der Aortenklappenstenose in Ländern mit gut entwickelten Gesundheitssystemen jedoch weitgehend zurückgedrängt worden.

Tritt die Aortenklappenstenose bereits in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter auf, liegt überwiegend eine angeborene (kongenitale) Stenose vor (Marquis, & Logan, 1955).

1.2 Therapie der Aortenklappenstenose

Die kurative Therapie der Aortenklappenstenose erfolgte seit den 1960er-Jahren als operativer Aortenklappenersatz, bei dem die Klappe während einer Operation am offenen Herzen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine und künstlich herbeigeführtem Herzstillstand, durch eine biologische oder mechanische Klappe ersetzt beziehungsweise rekonstruiert wird.

Der erstmalige erfolgreiche Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine erfolgte im Jahre 1953 durch John Gibbon an einer 18-jährigen Patientin mit Vorhofseptumdefekt. (Hessel, 2015). Auch wenn die von Gibbon verwendete Form der Herz-Lungen-Maschine im Laufe der Jahre weiterentwickelt wurde, birgt das Verfahren immer noch bedeutende Risiken, die das Operationsrisiko erhöhen.

Zu den Komplikationen im Rahmen des Einsatzes einer Herz-Lungen-Maschine gehören unter anderem Blutungen beim Anschluss oder dem Entfernen der Kanülen für die extrakorporale Zirkulation, sowie die Bildung von Blutgerinnseln durch die Aktivierung der Blutgerinnung bei Kontakt des Blutes mit den Materialien des Schlauchsystems der Maschine.

Um die Gefahr der Bildung von Blutgerinnseln mit nachfolgenden Infarkten in nachgeschalteten Stromgebieten wie, Gehirn, Darm oder Nieren, sowie den Extremitäten zu minimieren, wird die Blutgerinnung üblicherweise durch die Zufuhr von hochdosiertem unfraktioniertem Heparin gehemmt. Das Risiko von Blutungen während der

extrakorporalen Zirkulation steigt darunter. Ebenfalls beobachtet wurde das Auftreten von Hämolyse durch die mechanische Einwirkung der Pumpenkräfte auf das Blut.

Des Weiteren kann es beim Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine zu infektiösen wie auch sterilen Entzündungen kommen, die im Extremfall zu Schock und Herz-Kreislauf-Versagen führen können (Passaroni et al., 2015)

Seit Beginn des neuen Jahrtausends stehen ebenfalls interventionelle kathetergestützte Verfahren zur Verfügung (Transkatheter-Aortenklappenimplantation, TAVI), die die Implantation einer neuen Aortenklappe auch bei Patienten mit hohem Operationsrisiko ermöglichen (Cribier et al., 2002).

Die besondere Eignung der interventionellen Klappenersatzverfahren bei kritisch kranken oder alten Patienten, ist darin begründet, dass hier im Allgemeinen auf die extrakorporale Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine verzichtet werden kann.

Bei diesem TAVI-Verfahren gibt es verschiedene Klappenprothesen. Die zur Zeit am meisten verwendeten Modelle, zu denen die Datenlage demzufolge am umfassendsten ist, sind zum einen die ballonexpandierte Edwards Sapien, zum anderen die selbstexpandierende Medtronic CoreValve.

Bei ersterem Modell wird die zu implantierende Klappe auf einem Ballonstent platziert. Dieser wird nach Platzierung auf Höhe des Aortenklappenringes entfaltet und öffnet dadurch die stenosierte Klappe. Gleichzeitig wird die neue Klappe auf ihrem Stentgerüst in Position gebracht.

Das Modell der Firma Medtronic ist selbstexpandierend, sodass auf einen Ballon verzichtet wird. Dieses Klappenmodell wird schrittweise über einen Katheter freigesetzt und im Annulus verankert (Jansen et al., 2017).

Der Zugang erfolgt entweder transvaskulär über eine Schleuse, die in der Regel in einer Femoralarterie des Patienten platziert wird, oder transapikal über einen linksseitigen anterolateralen Thoraxzugang. Über diesen Zugang wird der linke Ventrikel von der Herzspitze her kanüliert und der Ballonkatheter mitsamt der neuen Klappe direkt in diesen eingeführt (Ye et al., 2006). Der Zugang zum Gefäßsystem kann bei den transvaskulären Verfahren alternativ zur Femoralarterie auch über eine Arteria Carotis, eine A. Subclavia oder direkt über die Aorta thoracica erfolgen. Die direkte Kanülierung der Aorta thoracica

erfordert entweder eine partielle Eröffnung des Sternums, oder eine rechtsseitige Minithorakotomie (Bauernschmitt et al., 2009). Sowohl der transaortale als auch der transapikale Zugang, stellen eine Option bei Patienten mit sehr kleinlumigen oder stark atherosklerotisch veränderten Femoralarterien dar (Dunne et al., 2015).

Der chirurgische Ersatz der Aortenklappe ist eine über Jahrzehnte erprobte und sicherere Therapie mit guten Langzeitergebnissen.

Demgegenüber sind die kathetergestützten Verfahren noch relativ neu, können aber aufgrund der geringeren Invasivität, auch bei Patienten angewandt werden, für die ein chirurgischer Klappenersatz wegen bestehender Komorbiditäten zu risikobehaftet wäre. Während TAVI zunächst nur bei Hochrisikopatienten ohne operative Therapieoption eingesetzt wurde, zeigen aktuelle Studien auch bei Patienten mit mittlerem operativem Risiko vergleichbare Überlebensraten nach TAVI und operativem Aortenklappenersatz. Beide Therapieansätze unterscheiden sich jedoch bezüglich der Art und Häufigkeit von Komplikationen.

Perioperativer Blutverlust mit der Notwendigkeit von Bluttransfusionen, Nierenschädigungen sowie Vorhofflimmern, treten eher beim operativen Klappenersatz auf, während Schlaganfälle, Atrioventrikularblöcke mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation oder vaskuläre Komplikationen wie Perforation oder Gefäßverschluss häufiger bei den kathetergestützten Verfahren auftreten (Reardon et al., 2017).

Außerdem sind valvuläre und paravalvuläre Insuffizienzen beziehungsweise Leckagen nach interventionellem Klappenersatz häufiger, wenn auch oft nur gering ausgeprägt, (Leon et al., 2016).

Aktuelle, prospektiv randomisierte Studien zeigen allerdings, dass die kathetergestützten Verfahren dem offenen operativen Aortenklappenersatz in den Gruppen der Patienten mit hohem (Smith et al., 2011) und mittlerem Risiko (Leon et al., 2016), als gleichwertig, wenn nicht gar als überlegen anzusehen sind.

Aufgrund der aktuellen Studienlage hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie die Indikationen für die TAVI-Prozedur erweitert. Entsprechend den aktuell publizierten

Leitlinien, wird TAVI nun auch bei Patienten mit mittlerem operativen Risiko (STS-Score <4 %) empfohlen (Baumgartner et al., 2017).

Ob sie auch bei Patienten mit niedrigem OP-Risiko einem operativen Klappenersatz ebenbürtig sind, werden kommende Studien zeigen.

Infolge des Aortenklappenersatzes kommt es zu einer akuten Nachlastreduktion (Leon et al., 2010) und myokardialen Remodellingprozessen, die häufig mit einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion einhergehen (Maurer et al., 2009). Die genauen zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind jedoch weitgehend unklar. Aktuelle Studien weisen aber darauf hin, dass bei diesen Prozessen microRNAs (miRs) eine bedeutende Rolle spielen könnten.

1.3 Rolle von microRNAs bei kardialen Remodellingprozessen

miRs stellen eine Klasse kleiner, nicht-codierender RNA-Moleküle dar, die zuerst im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* entdeckt wurde (van Wynsberghe et al., 2011).

Sie sind einzelsträngig, weisen im Allgemeinen eine Länge von 20-25 Nucleotiden auf und spielen eine Rolle bei der negativen Regulation der Genexpression des Organismus. Ihre Wirkung entfalten sie nach erfolgter Transkription auf Translationsebene, indem sie komplementäre mRNAs erkennen, über bestimmte Zielstrukturen an diese binden und somit deren Umwandlung in funktionelle Proteine verhindern (Bartel, 2004).

Der Prozess von der Gensequenz zur adulten miR ist inzwischen gut erforscht und oft beschrieben (Da Costa Martins et al. 2012; Kim, 2005).

Die zugrundeliegenden Gensequenzen werden noch im Zellkern von der RNA-Polymerase II zu pri-miRs transkribiert, die noch als Grundstruktur für mehrere unterschiedliche adulte miRs dienen können (Kim, 2005).

Anschließend schneidet die Endonuclease RNase III „Drosha“ die bis zu mehrere tausend Basenpaare langen pri-miRs in 60-100 Basenpaare umfassende haarnadelförmige Strukturen, die nun als pre-miRs bezeichnet werden und via Exportin 5 aus dem Zellkern in das Zytoplasma geschleust werden.

Im Zytoplasma angekommen, werden die noch doppelsträngigen pre-miRs von der Ribonuclease RNAse III „Dicer“ weiter zurechtgeschnitten, sodass am Ende des Prozesses die ungefähr 20-25 Nucleotide zählenden, einzelsträngigen miRs stehen.

Aktuellen Studien zufolge, nehmen miRs Schlüsselfunktionen bei der Regulation von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen am Herzen ein (Small et al., 2010) und klinische Studien konnten nachweisen, dass miRs aussagekräftige Biomarker für Pumpfunktion und strukturelle Umbauprozesse am Herzen darstellen könnten (Divakaran et al., 2008).

So beschrieben verschiedene Arbeiten (Thum und Gross, 2008; Roy et al., 2009) das Vorkommen von miR-21 in Fibroblasten ischämisch geschädigten Myokards im Mausmodell und ihren potentiellen Einfluss auf die Entstehung von Fibrose und Hypertrophie als Reaktion auf myokardialen Stress.

Roncarati et al. (2014) konnten zeigen, dass miR-21, miR-29a, miR-133 und miR-199 im Plasma von Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie hochreguliert waren. Für miR-29a konnten die Autoren außerdem eine Korrelation mit kardialer Fibrose nachweisen. Jansen et al. (2013) konnten zeigen, dass miR-126 in einem Mausmodell nach induziertem Endothelschaden eine wichtige Rolle bei den Reparaturvorgängen des Endothels spielt. D'Alessandra et al. (2010) fanden des Weiteren heraus, dass miR-133 sowohl bei Patienten mit STEMI als auch in einem Mausmodell zum Myokardinfarkt hochreguliert war. Für miR-208 gelang Ji et al. (2009) in einem Mausmodell der Nachweis, dass miR-208 sehr spezifisch bei Myokardschäden hochreguliert wird. Über miR-423-5p (Seronde et al., 2015); Tijssen et al., 2010), sowie miR-622 (Tijssen et al., 2010) wurde als potentielle Marker für Herzinsuffizienz berichtet.

Die für die Studie relevanten miRs wurden anhand von Literaturrecherche, beziehungsweise Ergebnissen eigener Forschung der Klinik ausgewählt. Ihnen werden Eigenschaften als Biomarker bei kardialen Erkrankungsmustern wie Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz zugeschrieben, oder es wurden Einflüsse auf die Proliferation von Fibroblasten und Endothelzellen beschrieben, sodass man erwarten kann, dass sie bei der Aufrechterhaltung der EF eine Rolle spielen.

1.4 Das Expressionsmuster verschiedener microRNAs in Abhängigkeit von der TAVI-Prozedur

Ziel unserer Studie war es, in diesem Zusammenhang die Kinetik bestimmter microRNAs (miRs) zu untersuchen, wenn es infolge der TAVI-induzierten akuten Nachlastreduktion zu einer Verbesserung der EF kommt.

Dazu untersuchten wir eine Gruppe von Patienten, deren EF vor TAVI auf unter 50 % reduziert war und sich nach TAVI um mindestens 15 % des Ausgangswertes erholte. Zum Vergleich betrachteten wir eine Gruppe von Patienten, deren EF vor TAVI erhalten war und sich nach TAVI nicht verbesserte.

Vom klinischen Standpunkt interessierte uns zuerst, ob die Verbesserung der EF, die in unserem Studiendesign genaugenommen einer Erholung der EF entspricht, Einfluss auf klinische Endpunkte hat.

Als solche definierten wir das Gesamtüberleben der dreijährigen Nachbeobachtungsperiode, den Tod aus kardialer Ursache, die Notwendigkeit der erneuten Aufnahme im Krankenhaus im ersten Jahr nach TAVI, sowie die Krankenhausverweildauer im Rahmen der TAVI-Prozedur.

Um eventuelle Zusammenhänge zwischen dem Expressionsmuster der untersuchten miRs mit der Verbesserung der EF nachvollziehen zu können, führten wir anschließend Korrelationsanalysen zwischen der Entwicklung der linksventrikulären EF und dem Plasmaspiegel der einzelnen miRs durch.

Des Weiteren sollte analysiert werden, ob es Korrelationen zwischen diesen miRs und bereits etablierten Laborparametern wie NTproBNP, Kreatinin und Procalcitonin gibt.

2. Methoden

2.1 Gewinnung von Plasma

Für die miR-Untersuchung wurde EDTA-Blut abgenommen. Zur Prävention der Degradation von miRs musste das Blut innerhalb von einer Stunde weiterverarbeitet werden. Es erfolgten zwei Zentrifugationsschritte, der erste bei 1500 Umdrehungen pro Minute für 15 Minuten, der zweite bei 13000 Umdrehungen pro Minute für 2 Minuten. Beide Zentrifugationsschritte wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Auf diese Weise wurde Thrombozyten-freies Plasma zur miR-Analyse isoliert. Das gewonnene Plasma wurde bis zur miR-Analyse bei -80°C gelagert.

2.2 Isolation der RNA aus dem Plasma

250 µl Plasma des Patienten wurden in ein 1,5 ml Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt. Es wurden 750 µl Trizol LS Reagent von Life Technologies hinzugegeben und für eine gute Durchmischung gevortext.

Um eine Normalisierung der Messergebnisse durchzuführen und gleichzeitig einen Eindruck von der Amplifikationseffizienz der qPCR zu erhalten, wurden 5 µl synthetisch hergestellte cel-miR-39 als exogene Kontrolle in das Reaktionsgefäß beigefügt.

Im Anschluss wurde das Gemisch erneut gevortext.

Cel-miR-39 kommt, wie das vorangestellte „cel“ bedeutet, im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, vor, wie (Lim et al., 2003) herausfanden, nicht jedoch im Menschen.

Dadurch und da wir sicher sein konnten, dass wir die genannte cel-miR-39 in einer genau definierten Konzentration zum Patientenplasma hinzugegeben hatten, war es uns möglich, anhand einer zu späten oder gar nicht erfolgten Detektion dieser miR, Fehler im weiteren Ablauf der Analyse zu erkennen. Nimmt man eine gleichbleibende Amplifikationseffizienz der qPCR für cel-miR-39 an, sollte sie folglich in jeder qPCR mit einem nahezu identischen Ct detektiert werden. Wird sie erst später, oder gar nicht

detektiert, so könnte die Ursache darin liegen, dass bei der RNA-Isolation zu wenig RNA gewonnen wurde, das Umschreiben in cDNA nicht funktionierte, oder die Vervielfältigung der Gensequenzen in der qPCR nicht mit gleichbleibender Effizienz durchgeführt wurde. Das Verfahren der relativen Quantifizierung von qPCR-Ergebnissen mithilfe von exogenen Kontrollen wie cel-miR-39, ist etabliert und wurde bereits von Autoren wie (Schwarzenbach et al., 2015) und (Wang et al., 2015) beschrieben.

Zur Trennung des Gemischs in RNA, DNA und Proteine wurde Chloroform hinzugefügt. Pro ml Trizol LS Reagent benötigte man 200 µl Chloroform, bei 750 µl demzufolge 150 µl Chloroform. Die Proben wurden wieder gevortext bis sie eine einheitliche rosa-milchige Farbe angenommen hatten und anschließend bei 13000 Umdrehungen pro Minute und 4° Celsius über 15 Minuten zentrifugiert.

Danach sollten sich drei verschiedene Phasen abgesetzt haben. Zu oberst eine wässrige, die RNA enthaltende Phase, eine DNA enthaltende Interphase und die unterste chloroformhaltige Phase, in der sich vor allem die Proteine des Plasmas gesammelt haben sollten.

Die oberste wässrige Phase wurde nun abgenommen und in ein neues Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt. Dem in das neue Reaktionsgefäß überführten Überstand wurde Isopropanol im Verhältnis 2,5/1 zugegeben, in diesem Fall 1 ml. Die Proben wurden invertiert und bei Raumtemperatur für 3 Stunden inkubiert. Nach der Inkubation wurden die Proben bei 13000 Umdrehungen pro Minute und 4° Celsius für 20 Minuten zentrifugiert, der Überstand wurde komplett abgenommen und es wurde 1 ml kaltes Ethanol (75 %) zugegeben, was dem Waschen der RNA diente. Es folgte ein weiterer Zentrifugationsschritt bei 13000 Umdrehungen pro Minute und 4° Celsius über 5 Minuten. Der Überstand wurde wiederum komplett abgenommen und die verbleibende RNA 30 Minuten bei Raumtemperatur getrocknet.

Im Anschluss wurde die getrocknete RNA in 30 µl RNase / DNase freiem Wasser gelöst und für 10 Minuten bei 60° Celsius inkubiert.

Das Einmessen der RNA-Konzentration erfolgte in einem Nanodrop 2000 c.

Die isolierte RNA wurde bei -80° Celsius weggefroren und gelagert.

2.3 Umschreiben der RNA in cDNA

Zur reversen Transkription wurde die in RNase / DNase freiem Wasser gelöste RNA entweder sofort nach dem Isolationsschritt weiterverarbeitet oder, falls sie bereits gelagert war, schonend auf Eis aufgetaut. Die RNA wurde auf eine Konzentration von 2 ng pro μl verdünnt und gut gevortext. Die für die Ansetzung des Mastermix benötigten Komponenten wurden ebenfalls permanent auf Eis gelagert, um eine Schädigung zu verhindern. Alle Komponenten mussten vor ihrer Verwendung komplett aufgetaut werden. Der Mastermix für einen Reaktionsansatz wurde wie folgt zusammengestellt und gründlich invertiert:

RNase / DNase freies H ₂ O	6,91 μl
RT Puffer (10x)	1,5 μl
Inhibitor	0,19 μl
dNTP's	0,15 μl
Primer (60x)	0,25 μl
Reverse Transkriptase	1,0 μl
Gesamt	10,0 μl

Es wurden 10 μl Mastermix und 5 μl RNA in einem 0,2 ml Eppendorf-Reaktionsgefäß zusammengeführt.

Die RT-PCR wurde durchgeführt auf einem Vapo protect der Firma Eppendorf mit folgenden Einstellungen:

Hold	30 Minuten	16° Celsius
Hold	30 Minuten	42° Celsius
Hold	5 Minuten	85° Celsius
Hold	∞	4° Celsius

Nach der RT-PCR konnte die cDNA bei -20° Celsius für 7 Tage gelagert werden.

2.4 Real-Time-PCR

Ebenso wie beim Ansatz der RT-PCR war es bei der Real-Time PCR wichtig, dass alle Komponenten vor ihrer Verwendung komplett aufgetaut waren. Neben dem Reaktionsansatz für die jeweilige zu analysieren Probe, der für eine Dreifachmessung ausreichen muss, war darauf zu achten, dass Non-Template-Controls (NTC's), also Ansätze ohne Zugabe von cDNA im gleichen PCR-Lauf mitgemessen wurden. Hierdurch wäre es möglich gewesen, eine potentielle Verunreinigung der Komponenten zu detektieren. Durch die Messung der Probe in Triplets sollte gewährleistet werden, dass das Ergebnis nicht durch einzelne Fehlmessungen zu stark verfälscht wird. Dazu wurde aus den drei ermittelten CT-Werten (Cycle-Threshold) der Probe, der Mittelwert gebildet. Die Vorbereitung der Ansätze sollte unbedingt auf Eis erfolgen.

Die Ansätze wurden vom Volumen her so angepasst, dass jeweils 3 x 20 µl pro Sonde, beziehungsweise 2 x 20 µl pro NTC zur Verfügung standen:

	Sondenansatz	NTC
RNase / DNase freies Wasser	31,21 µl	36,01 µl
Taqman Universal Mastermix II, no UNG	36,0 µl	36,0 µl
RT-Reaktions-Produkt	4,8 µl	-
Taqman Small RNA Assay (60x)	1,18 µl	1,18 µl

Es wurden jeweils 3 x 20 µl pro Sonde und 2 x 20 µl pro NTC gemäß Pipettierschema in eine 96-Well-Platte (Life Technologies) pipettiert, die mit Folie gewissenhaft Versiegelt wurde.

Anschließend wurde die Real-Time PCR (qPCR) gemäß nachfolgender Einstellungen auf einem 7500 Fast Real-Time PCR-System von Applied Biosystems durchgeführt:

Hold	50° Celsius	2 Minuten
Hold	95° Celsius	10 Minuten
55 Zyklen	95° Celsius	15 Sekunden
	60° Celsius	60 Sekunden

2.5 Auswertung

Nach Beendigung der Real-Time-PCR, erhielt man, wie oben beschrieben, für jeden Sondenansatz drei CT-Werte, aus denen der gemeinsame Mittelwert berechnet wurde. Zur relativen Quantifizierung der Ergebnisse bediente man sich der „ 2^{-dCT} -Methode“, bei der man wie folgt vorgeht:

Vom Mittelwert der CT-Werte, die für die jeweilige microRNA errechnet wurden, zieht man den Mittelwert der für dieselbe Probe gemessenen CT-Werte der synthetischen cel-miR-39 ab, wodurch man den „dCT“-Teil der oben genannten Formel erhält, den man anschließend in die Formel einsetzt.

Beispiel:

Patient 2	miR 21	CT1= 25	CT2= 23	CT3= 27	AverageCT= 25
	miR 39	CT1= 20	CT2= 18	CT3= 22	AverageCT= 20
		dCT= 25-20 = 5			
		$2^{-dCT} = 2^{-5} = 0,03125$			

Die oft gebrauchte, erweiterte Variante dieser Formel „ 2^{-ddCT} “, kann bei dem vorliegenden Studiendesign nicht verwendet werden, da keine Kontrollgruppe ohne interventionelle Behandlung durch TAVI vorliegt. Deshalb fehlt der Mittelwert der für diese Gruppe ermittelten Werte für die jeweilige miR und kann folgerichtig nicht vom bereits errechneten „dCT“ abgezogen werden.

2.6 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der Werte wurden diese logarithmiert. Für die Analyse der Daten wurde SPSS Statistics Version 22 der Firma IBM verwendet. Die Unterschiede im Expressionsmuster der miRs im Verlauf von 7 Tagen wurden mit Student's T-Test für verbundene Stichproben und die Unterschiede zwischen den Gruppen an den einzelnen Tagen mit dem t-Test für unverbundene Stichproben analysiert. Korrelationen wurden mit

einer bivariaten Korrelationsanalyse untersucht. Für die Analyse von Unterschieden in nominalen Daten wurde Fisher's-Exact-Test verwendet. Sofern nicht explizit anders genannt, wird die Signifikanz stets zweiseitig angegeben.

2.7 Votum zur Einhaltung ethischer Richtlinien und die selbständige Durchführung der Arbeit

Das Umschreiben der RNA zu cDNA, sowie die quantitative Analyse via Real-Time PCR habe ich selbständig nach Unterweisung durch eine Technische Assistentin des Institutes durchgeführt. Die Isolation der RNA aus dem Patientenplasma erfolgte teils durch mich selbst, teils durch eine Technische Assistentin.

Sowohl die Auswertung der Real-Time PCR als auch die statistische Analyse habe ich wie nachfolgend beschrieben, selbständig durchgeführt.

Sämtliche Arbeiten der Studie wurden den Grundsätzen der revidierten Deklaration von Helsinki und den damit verbundenen Gesetzen entsprechend durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika und Studienprotokoll

Für die Studie wurden die Daten der zum Erhebungszeitpunkt insgesamt 322 Patienten aus dem TAVI-Register der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikum Bonn analysiert, die hier zwischen Januar 2010 und Juli 2013 bei hochgradiger Aortenklappenstenose einen interventionellen Aortenklappenersatz erhalten haben.

In dieser Datenbank werden medizinisch relevante Daten, wie Laborparameter aus der Hospitalperiode bzw. der Nachsorgeuntersuchungen zu Sepsis, Nierenschädigung, Herzinsuffizienz und Herzmuskelschädigung, Daten zum Eingriff an sich (welcher Klappentyp, welcher Klappendurchmesser etc.) und beispielsweise die Entwicklung der Ejektionsfraktion (EF), zu jedem Patienten gespeichert.

Von diesen ursprünglich 322 Patienten waren 61 zu einem frühen Zeitpunkt des Follow-Up verstorben, 27 wiesen eine Insuffizienz der Aortenklappe auf, sodass man in ihrem Fall nicht von einer Entlastung des Herzmuskels nach TAVI ausgehen konnte.

5 nahmen nicht weiter an den Nachsorgeuntersuchungen teil und 112 passten nicht in die der Studie zugrundeliegenden Einschlusskriterien bezüglich der Entwicklung der EF (s. Abb 1).

Ziel der Studie war es, das Expressionsmuster bestimmter miRs im Patientenplasma im Rahmen einer Verbesserung der EF infolge der akuten Nachlastreduktion durch TAVI zu untersuchen. Zu diesem Zweck teilten wir die verbliebenen 117 Patienten in zwei nahezu gleich große Gruppen ein.

Die erste Gruppe diente dazu, das Expressionsmuster im Rahmen einer Verbesserung der EF zu untersuchen.

Sie setzte sich aus 56 Patienten zusammen, deren EF prä-interventionell auf unter 50 % reduziert war (39,75 +- 12,78 %), die zum Kontrollzeitpunkt drei Monate später aber um mindestens 15 % des Ausgangswertes (60,27 +- 12,39 %) gebessert sein musste (Alter: 81,41 +- 5,948).

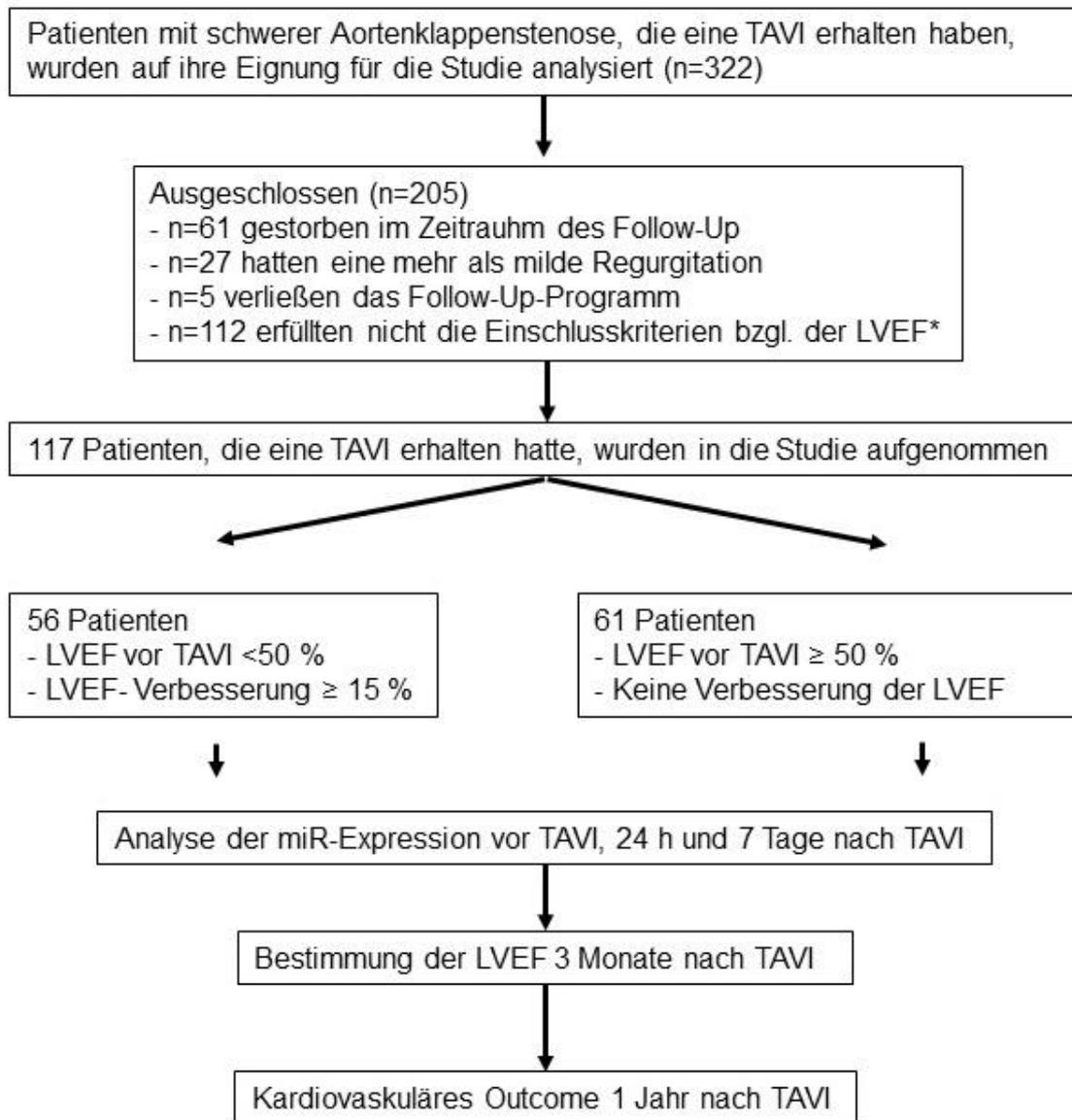
Die zweite Gruppe verwendeten wir als Vergleichsgruppe ohne Verbesserung der EF nach TAVI. In diese Gruppe wurden 61 Patienten eingeteilt, deren EF prä-interventionell mit über 50 % erhalten war (56,84 ± 12,15 %; p=0,001) und post-interventionell keine (53,36 ± 12,71 %) Verbesserung zeigte (Alter: 81,52 ± 5,985; p=0,818).

Zur besseren Verständlichkeit, werden die Patienten aus der ersten Gruppe mit prä-interventionell reduzierter EF und Verbesserung der selbigen nach TAVI, im Folgenden als Patienten mit Verbesserung der EF bezeichnet. Demgegenüber werden die Patienten der zweiten Gruppe mit prä-interventionell erhaltener EF ohne Verbesserung nach TAVI, als Patienten ohne Verbesserung der EF bezeichnet. Bei der Zuteilung der Patienten achteten wir auch darauf, dass sich die Gruppen bezüglich der Baseline-Charakteristika, mit Ausnahme der EF, nicht unterscheiden (s. Abb. 2).

Die Entwicklung der EF des linken Ventrikels wurde echokardiografisch via transthorakalem Echokardiogram (TTE) vor TAVI und 3 Monate nach Aortenklappenersatz bestimmt.

Nach umfassender Aufklärung und Einwilligung der Patienten wurde an 7 festgelegten Zeitpunkten im Verlauf von 7 Tagen Blutproben entnommen. Die miR-Analyse wurde an drei Zeitpunkten durchgeführt: am Tag vor der Intervention, am Tag nach der Intervention und sieben Tage nach der Intervention.

Im Plasma der Patienten wurden 9 miRs (miR-21, -29, -126, -133, -199, -208a, -208b, -423-5p, -622) durch Real-Time-PCR gemessen, die als Regulatoren linksventrikulärer Funktion und ventrikulären Remodellings vorbeschrieben waren.



*um das Expressionsmuster der miRs in Abhängigkeit von der präinterventionellen LVEF und der LVEF-Entwicklung zu untersuchen, wurden nur Patienten mit

- präinterventionell verminderter LVEF (<50 %) und Erholung der EF (≥15 %), sowie
- präinterventionell erhaltener LVEF (>50 %) ohne Erholung der EF

In die Studie eingeschlossen

Abb. 1: Grafische Darstellung des Studiendesigns

Tab. 1: Baseline-Charakteristika

	Alle Fälle	LVEF verbessert	LVEF nicht verbessert	p-Wert*
Anzahl	117	56	61	
Männlich	60 (51.3)	28 (50.0)	32 (52.5)	0.854
Alter	81.47 +- 5.942	81.41 +- 5.948	81.52 +- 5.985	0.818
BMI (kg/m²)	26.35 (16.71 / 40.77)	26.12 +- 5.2	26.5 +- 3.99	0.334
Größe (cm)	166.75 +- 8.56	167.14 +- 9.3	166.38 +- 7.86	0.445
Gewicht (Kg)	73.18 +- 13.58	72.93 +- 14.83	73.42 +- 12.42	0.769
EuroScore	27.68 +- 16.04	29.28 +- 16.62	26.22 +- 15.49	0.291
STS Mortality	9.24 +- 6.01	9.27 +- 6.02	9.22 +- 6.23	0.847
EF Prä (%)	48.65 +- 15.08	39.73 +- 12.78	56.84 +- 12.15	0.001
EF 3 Mon (%)	56.15 +- 13.12	60.27 +- 12.39	53.36 +- 12.71	0.001
P max prä (mmHg)	71.17 +- 23.34	70.76 +- 23.35	71.57 +- 23.34	0.929
P durchschnittl. prä (mmHg)	40.80 +- 15.02	41.30 +- 15.99	40.33 +- 14.18	0.747
Diabetes	34 (29.1)	17 (30.4)	17 (27.9)	0.84
COPD	37 (31.6)	20 (35.7)	17 (27.9)	0.428
vorheriger Schlaganfall	24 (20.5)	12 (21.4)	12 (19.7)	0.823
Koronare Herzkrankheit	79 (67.5)	36 (64.3)	43 (70.5)	0.486
vorheriger Myokardinfarkt	20 (17.1)	11 (19.6)	9 (14.8)	0.624
vorherige PCI	53 (45.3)	26 (46.4)	27 (44.3)	0.854
Vorheriger CABG	17 (14.5)	5 (8.9)	12 (19.7)	0.12
SIRS	33 (28.2)	18 (32.1)	15 (24.6)	0.414
Akutes Nierenversagen	21 (17.9)	9 (16.1)	12 (19.7)	0.639
Outcome				
Tod im ersten Jahr	17 (14.5)	9 (16.1)	8 (13.1)	0.794
Wiederaufnahme i. e. Jahr	27 (24.3)	8 (15.1)	19 (32.8)	0.045
Kombinierter Endpunkt	39 (33.6)	15 (27.3)	24 (39.3)	0.238
Schrittmacher				
präinterventionell	21 (17.9)	7 (12.5)	14 (23)	0.254
postinterventionell	20 (17.1)	12 (21.4)	8 (13.1)	0.254
Annulusdiameter (mm)	23.37 +- 2.2	23.59 +- 2.14	23.17 (2.24)	0.345
Edwards	11 (9.4)	4 (7.9)	7 (11.4)	1.001
Corevalve	100 (85.5)	51 (91.1)	49 (80.3)	0.294
Klappengröße (mm)	27.81 +- 2.40	27.89 +- 2.06	27.73 +- 2.41	0.848

3.2 Die Entwicklung der EF in den untersuchten Gruppen

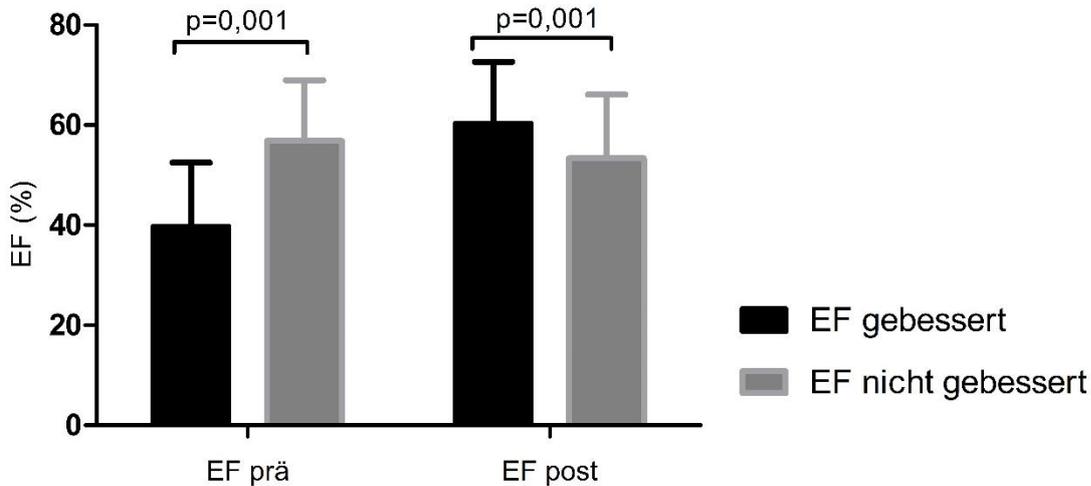


Abb. 2.1: Die Entwicklung der EF

Zuerst betrachteten wir die Entwicklung der linksventrikulären EF in den beiden untersuchten Gruppen.

Wie oben beschrieben, war Einschlusskriterium für die Gruppe mit Besserung der EF eine Einschränkung der EF auf unter 50 % vor TAVI und eine Verbesserung der EF um mindestens 15 % des Ausgangswertes nach TAVI.

Kriterium für die Zuordnung zur Gruppe ohne Verbesserung der EF, war dass die EF vor TAVI über 50 % betrug und keine Verbesserung nach TAVI zeigte.

Es liegt also im Studiendesign begründet, dass sich die Entwicklung der EF zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich verhält. Durch die Einschlusskriterien für die Gruppen, war aber lediglich festgelegt, dass die EF vor TAVI entweder mindestens 50 % betragen, oder auf einen Wert unter 50 % reduziert sein musste und nach TAVI entweder um mindestens 15 % des Ausgangswertes ansteigen musste, oder keine Verbesserung zeigen durfte.

Abbildung 2.1 veranschaulicht deshalb einmal die durchschnittlichen Absolutwerte, die für die linksventrikuläre EF in den beiden Gruppen bestimmt wurden.

Hier erkennt man, dass die Patienten mit Verbesserung der EF in unserer Studie nicht nur relativ gesehen einen Zuwachs der EF aufwiesen, sondern auch von den absoluten

Werten her, 3 Monate nach TAVI eine bessere EF hatten als die Patienten ohne Besserung der EF.

In der Gruppe mit Verbesserung der EF betrug die EF vor TAVI im Durchschnitt 39,75 +- 12,78 %, in der Gruppe ohne Verbesserung 56,84 +- 12,15 % ($p=0,001$). Nach TAVI stieg die EF in der Gruppe mit Verbesserung der EF auf durchschnittlich 60,27 +- 12,39 % an, während sie in der Gruppe ohne Verbesserung der EF im Durchschnitt mit 53,36 +- 12,71 % bestimmt wurde ($p=0,001$).

3.3 Untersuchung klinischer Endpunkte

Die Studie war bewusst so konzipiert worden, dass wir die Kinetik des Expressionsmusters der von uns analysierten miRs im Rahmen einer Verbesserung der EF untersuchen konnten.

Neben dem Expressionsmuster der miRs, interessierte uns vom klinischen Standpunkt aber auch, ob die Verbesserung der EF in unserem Kollektiv einen Einfluss auf das Auftreten bestimmter klinischer Endpunkte hat.

Als solche definierten wir das Gesamtüberleben der dreijährigen Nachbeobachtungsperiode, den Tod aus kardialer Ursache, die erneute Aufnahme im Krankenhaus im ersten Jahr nach TAVI infolge kardialer Ursache, oder die Krankenhausverweildauer nach der TAVI-Prozedur.

Ein signifikanter Unterschied fand sich hier nur in der Anzahl der Patienten, die aufgrund kardialer Ursachen rehospitalisiert werden mussten.

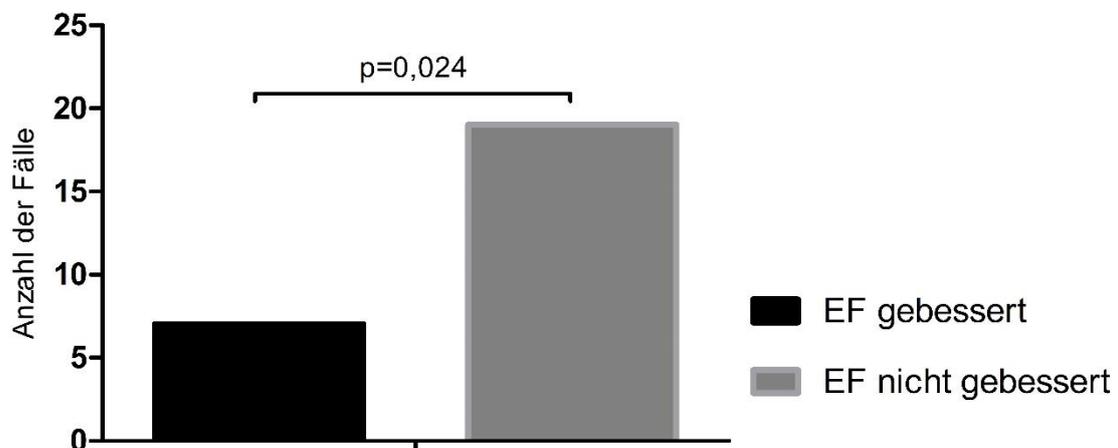


Abb. 2.2: Rehospitalisierung aufgrund kardialer Ursache

Die Patienten der Gruppe mit gebesselter EF mussten innerhalb des ersten Jahres nach TAVI seltener aufgrund kardialer Ursachen wieder im Krankenhaus aufgenommen werden. In dieser Gruppe mussten nur 7 Patienten (12,5 %) wegen kardialer Ursachen wieder stationär aufgenommen werden, während es in der Gruppe ohne Verbesserung der EF 19 Patienten (31,1 %) waren.

Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,024$).

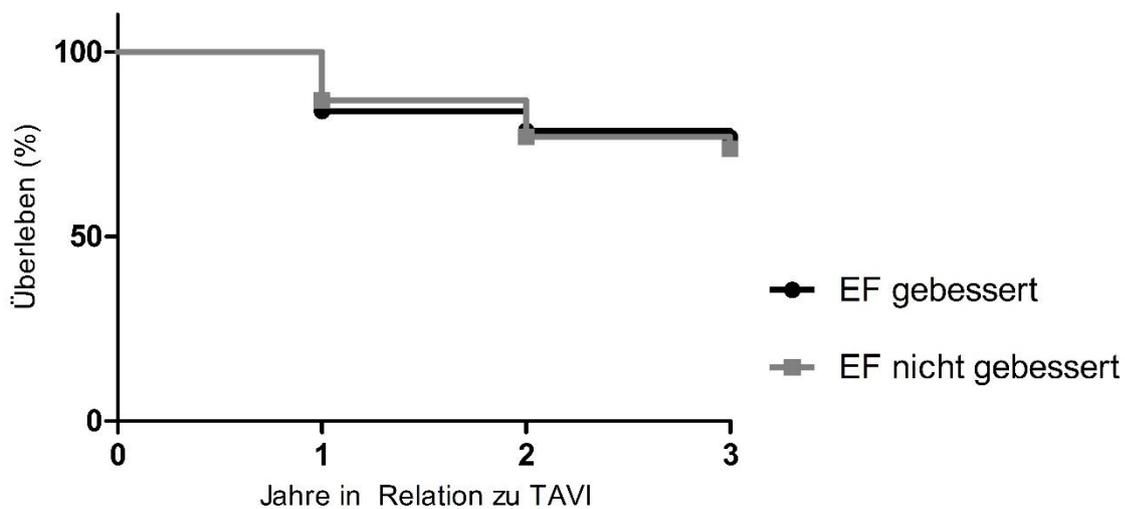


Abb. 2.3: Überleben nach TAVI

Auf das Überleben der dreijährigen Nachbeobachtungsperiode hat dieser Vorteil der Patienten mit gebesselter EF in unserer Studie jedoch keinen Einfluss. Nach Ablauf eines Jahres lebten in der Gruppe der Patienten mit gebesselter EF noch 47 (83,9 %), nach 2 Jahren noch 44 (78,6 %) und nach 3 Jahren noch 43 (76,8 %). Bei den Patienten ohne Besserung der EF lebten nach einem Jahr noch 53 (86,9 %), nach 2 Jahren noch 47 (77 %) und nach 3 Jahren noch 44 (73,8 %). Diese Unterschiede zwischen den Gruppen sind zu keinem Zeitpunkt signifikant (1-Jahres- $p=0,794$; 2-Jahres- $p=1,0$; 3-Jahres- $p=0,831$).

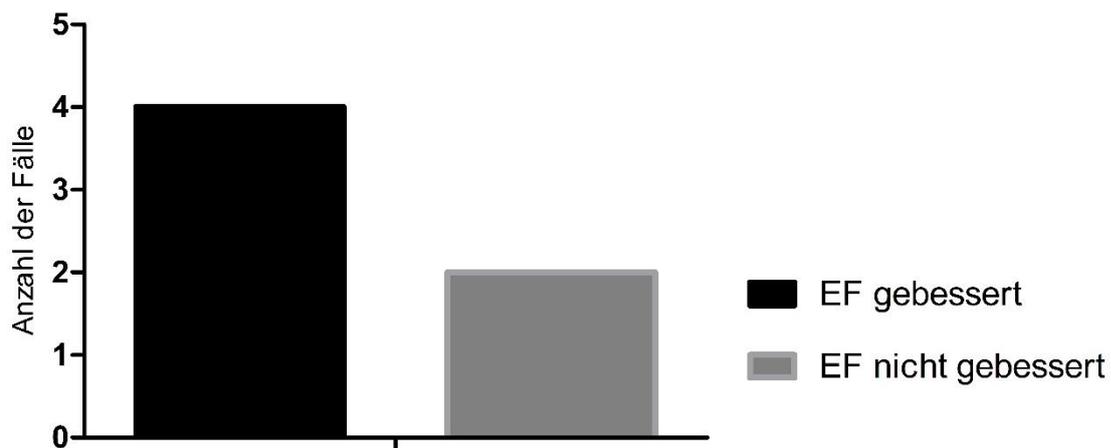


Abb. 2.4: Tod aus kardialer Ursache

Da wir zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit nach TAVI keinen signifikanten Unterschied nachweisen konnten, analysierten wir auch, ob es einen Unterschied gibt, sofern man nur die Todesfälle aus kardialer Ursache zugrunde legt. Schließlich konnten wir zeigen, dass es zwischen den beiden Gruppen einen Unterschied bezüglich der Notwendigkeit einer erneuten Krankenhausaufnahme aufgrund kardialer Ursache gab. Auf die Sterblichkeit infolge kardialer Ereignisse scheint diese Erkenntnis jedoch keinen Einfluss zu haben.

Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

In der Gruppe mit Verbesserung der EF verstarben im Laufe der Nachbeobachtungsperiode von 3 Jahren 4 Patienten aufgrund kardialer Ursachen, in der Gruppe ohne Verbesserung der EF 2 Patienten ($p=0,705$).

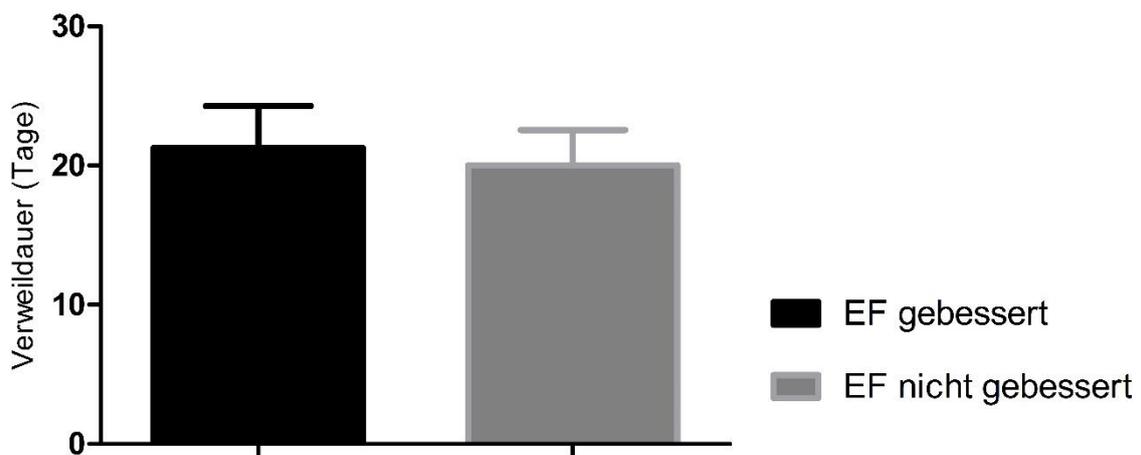


Abb. 2.5: Krankenhausverweildauer nach TAVI

Wir untersuchten ebenfalls, ob die Entwicklung der EF einen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer der Patienten nach Implantation der TAVI hat.

Einen solchen konnten wir aber nicht nachweisen. Die mittlere Verweildauer betrug in der Gruppe der Patienten mit Verbesserung der EF 23,29 +- 3,04 Tage, in der Gruppe ohne Verbesserung der EF 20 +- 2,57 Tage. Signifikant ist dieser Unterschied nicht ($p=0,412$).

3.4 Expressionsmuster der untersuchten miRs

Um mögliche (patho-) physiologische Mechanismen unserer klinischen Erkenntnisse aufzuklären, verglichen wir das Expressionsmuster der neun oben beschriebenen miRs, zwischen der Gruppe der Patienten mit verbesserter EF und der Gruppe ohne Besserung der EF. Dafür wurden die Plasmaspiegel dieser mit der linksventrikulären Funktion assoziierten miRs einen Tag vor, einen Tag nach und sieben Tage nach TAVI analysiert.

In Abhängigkeit von der Entwicklung der EF nach TAVI zeigen sich einige der untersuchten miRs signifikant reguliert, die nachfolgend aufgeführt werden.

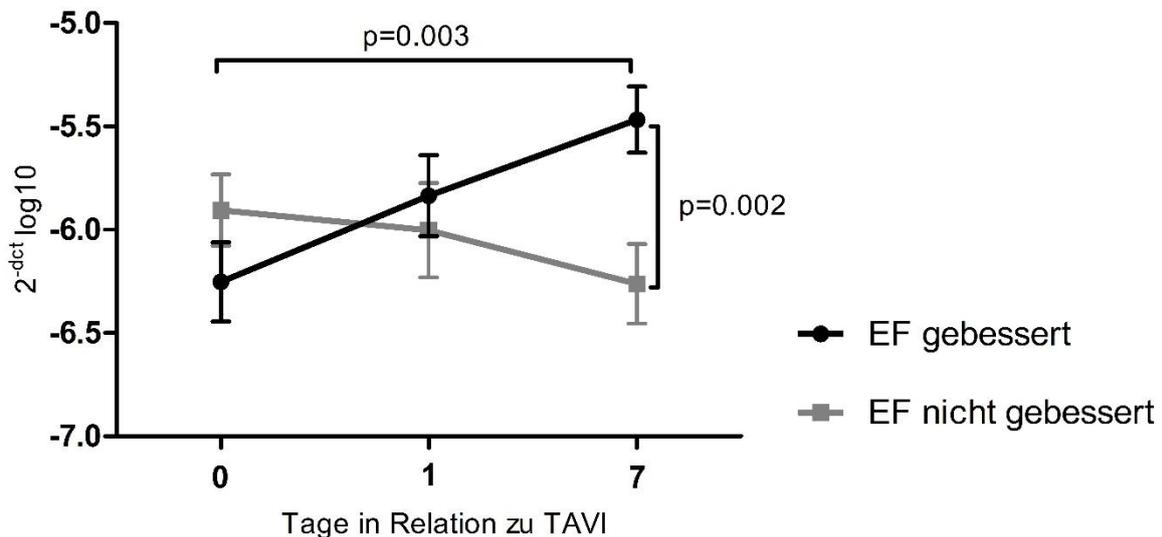


Abb. 3.1: miR-21-Expression

In der Gruppe mit Verbesserung der EF wird miR-21, die einen Einfluss auf die Entwicklung von kardialer Hypertrophie hat (Roy et al., (2009; Thum et al.), zwischen der Messung vor der Intervention und 7 Tage später kontinuierlich und signifikant hochreguliert ($p=0,003$). In der Gruppe ohne Verbesserung der EF fällt miR-21 im Vergleich zum Wert vor dem Eingriff über 7 Tage kontinuierlich ab. Der resultierende Unterschied des Plasmaspiegels der beiden Gruppen an Tag 7 ist ebenfalls signifikant ($p=0,002$).

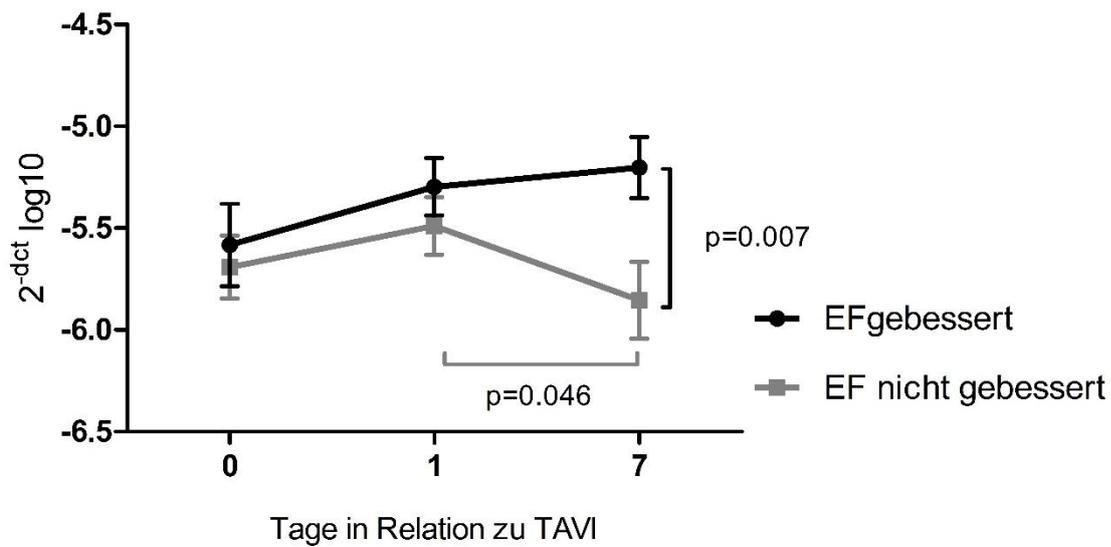


Abb. 3.2: miR-423-5p-Expression

Bei miR-423-5p, die bei Herzinsuffizienz verstärkt exprimiert ist (Tijssen et al., (2010), zeigt sich nach TAVI ein Anstieg. Während miR-423-5p in der Gruppe mit Besserung der EF auch zu Tag 7 nach TAVI noch ansteigt, fällt sie zu diesem Messpunkt in der Gruppe ohne Besserung der EF ab. Der Expressionsunterschied zwischen Tag 1 und Tag 7 in der Gruppe ohne Besserung der EF ist signifikant ($p=0,046$). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen an Tag 7 ist ebenfalls signifikant ($p=0,007$).

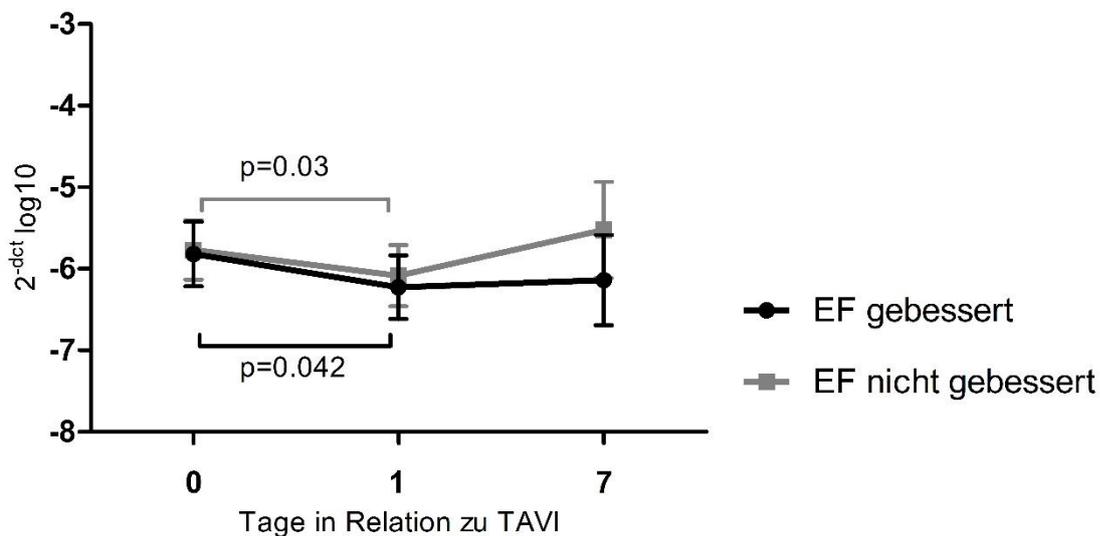


Abb. 3.3: miR-29-Expression

Auch für miR-29a wurde eine Funktion bei der Regulation von kardialer Hypertrophie nachgewiesen (van Rooij et al., (2008). Sie wird sowohl in der Gruppe der Patienten mit Verbesserung der EF ($p=0,042$), als auch der Patienten ohne Verbesserung der EF ($p=0,03$), zwischen dem Messzeitpunkt vor dem Eingriff zum Zeitpunkt einen Tag nach dem Eingriff signifikant herunterreguliert. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergeben sich nicht.

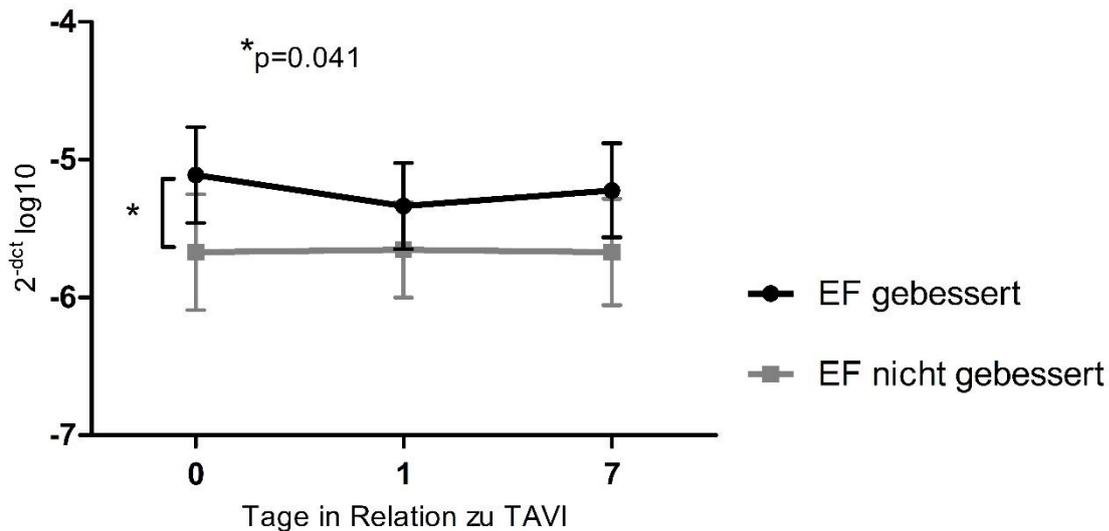


Abb. 3.4: miR-126-Expression

miR-126, für die eine Rolle bei Reparaturvorgängen am Gefäßendothel nachgewiesen werden konnte (Jansen et al., (2013), wird im Zeitverlauf innerhalb der beiden Gruppen nicht signifikant reguliert. Vergleicht man jedoch die beiden Patientengruppen, so sieht man, dass miR-126 in der Gruppe mit verbesserter EF stärker exprimiert wird. Am Tag vor dem Eingriff ist dieser Unterschied signifikant ($p=0,041$).

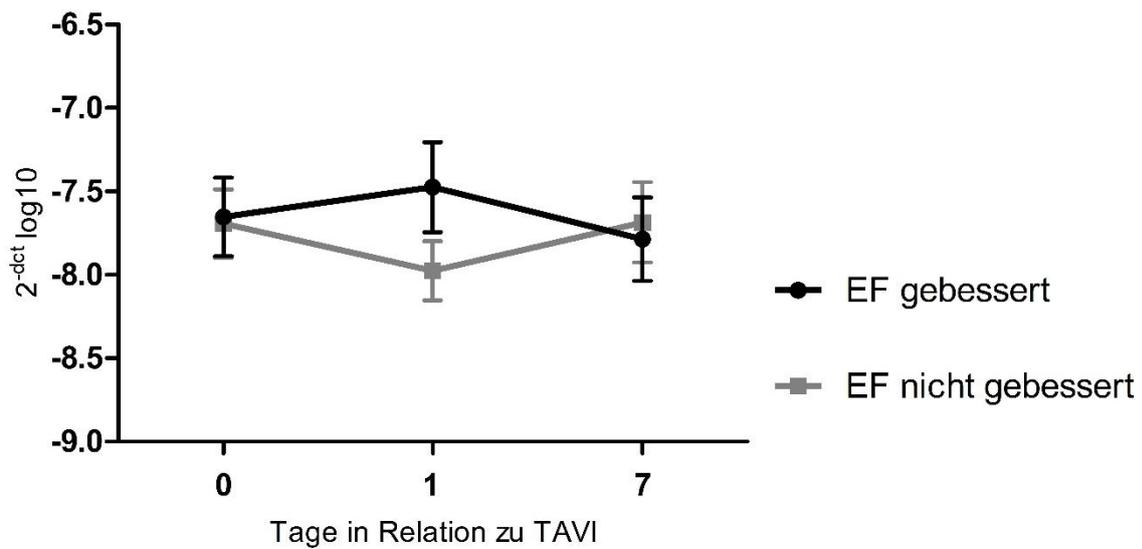


Abb. 3.5: miR-133-Expression

Die Plasmaspiegel für miR-133, einer miR, die mit dem Auftreten von Herz- und Skelettmuskelschädigungen (D'Alessandra et al., (2010), als auch mit der Regulation von kardialer Hypertrophie assoziiert ist (van Rooij et al., (2006) sind in beiden Patientengruppen am prä-interventionellen Messpunkt sowie nach sieben Tagen identisch. Die gezeigten Unterschiede im Verlauf sind nicht signifikant.

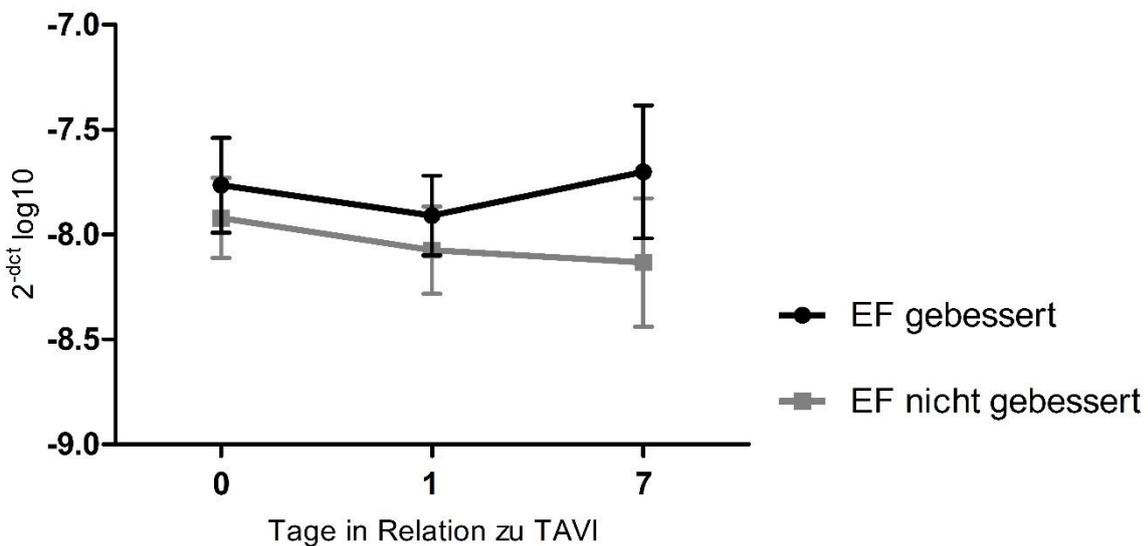


Abb. 3.6: miR-199-Expression

Im Verlauf des Plasmaspiegels von miR-199, für die eine Assoziation mit kardialer Hypertrophie, sowie Fibrose gezeigt werden konnte (Roncarati et al., (2014), ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

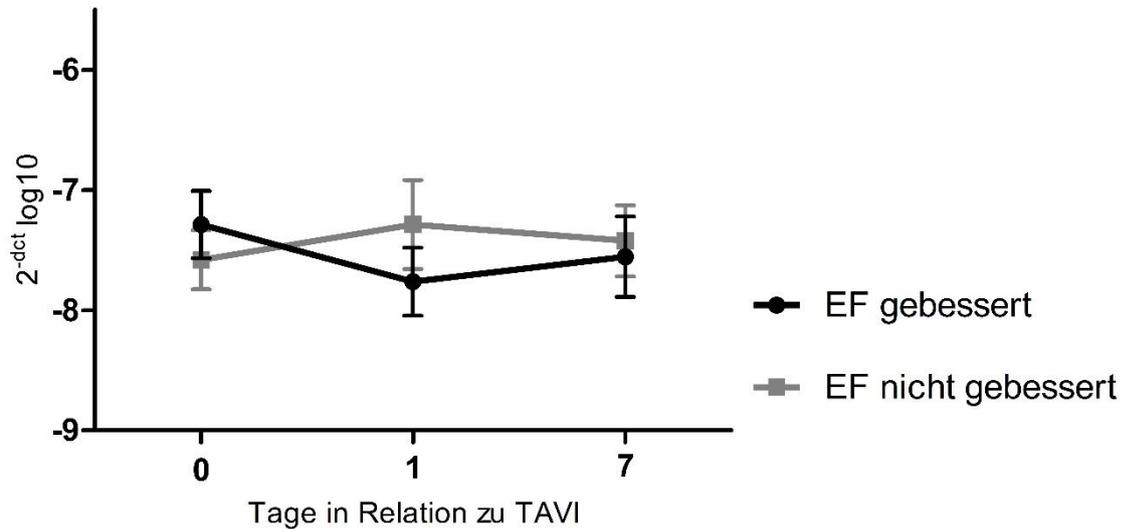


Abb. 3.7: miR-208a-Expression

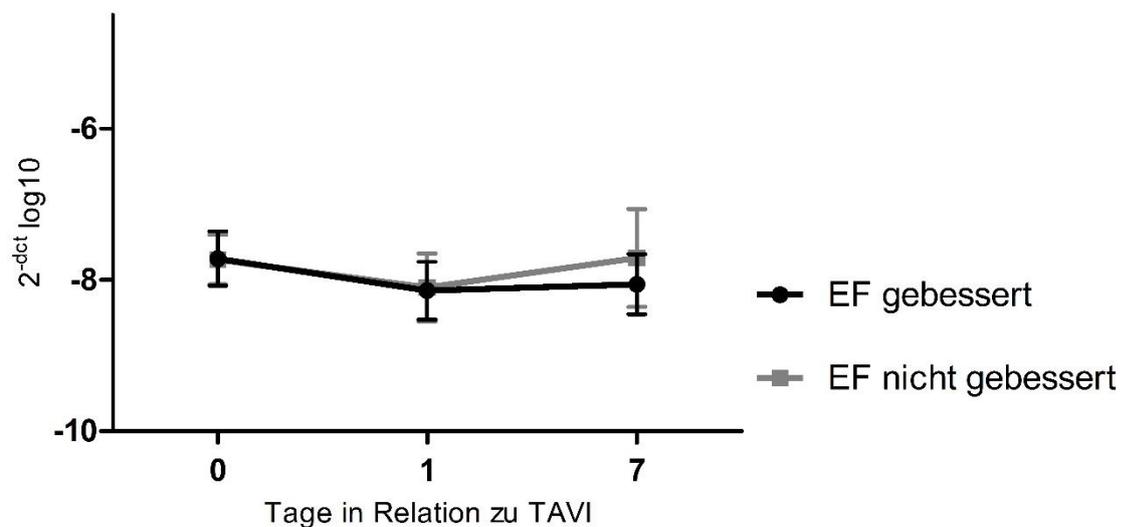


Abb. 3.8: miR-208b-Expression

Im Expressionsmuster der beiden Vertreter der miR-208-Familie, die aufgrund ihres spezifischen Vorkommens im Herzgewebe, als Marker für myokardiale Schädigung dienen kann (Ji et al., (2009) und die zusätzlich mit kardialer Hypertrophie assoziiert ist (van Rooij et al., (2007), zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

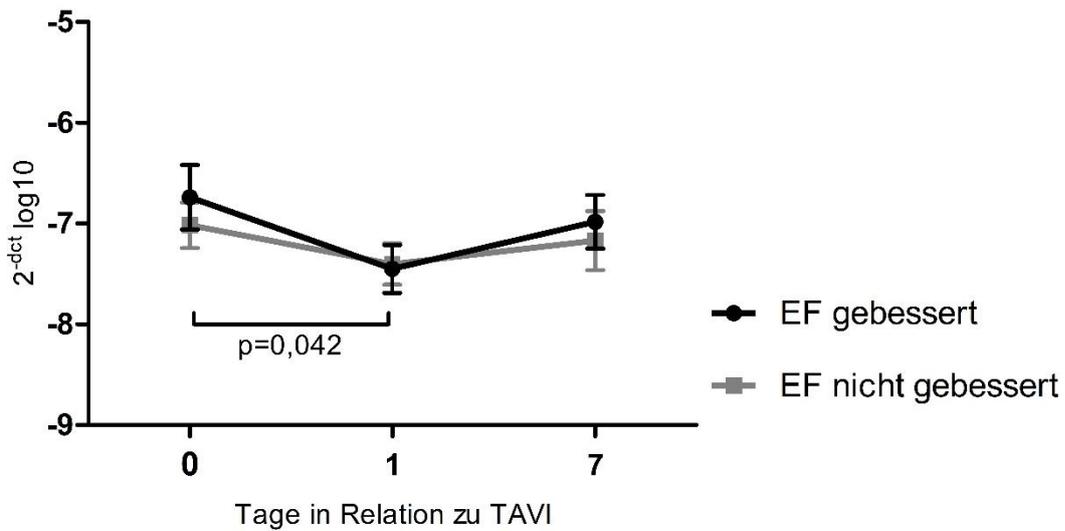


Abb. 3.9: miR-622-Expression

Bei miR-622, die ebenfalls mit dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz assoziiert ist (Tijssen et al., (2010), sind die prä-interventionellen Plasmaspiegel in beiden untersuchten Gruppen fast auf dem gleichen Niveau. Zum ersten post-interventionellen Tag fällt der Plasmaspiegel in beiden Gruppen auf das gleiche Niveau ab, wobei der Abfall in der Gruppe der Patienten mit reduzierter EF aufgrund eines initial etwas höheren Plasmaspiegels deutlicher ausfällt. Zum Messzeitpunkt sieben Tage nach TAVI, erreicht der Plasmaspiegel von miR-622 wieder ungefähr den Ausgangswert. Der Abfall vom prä-interventionellen Messpunkt zum ersten Tag nach TAVI, ist in der Gruppe mit Besserung der EF signifikant ($p=0,042$).

3.5 Korrelationsanalysen verschiedener miRs

Anschließend wurde untersucht, ob es Assoziationen bestimmter miRs mit der Entwicklung der EF über 3 Monate nach TAVI gibt. Dies trifft für miR-21 und miR-423-5p zu. Höhere Spiegel von miR-21 ($r=0,340$; $p=0,002$) und miR-423-5p ($r=0,307$; $p=0,007$) an Tag 7 nach TAVI korrelieren mit der EF-Verbesserung 3 Monate nach TAVI.

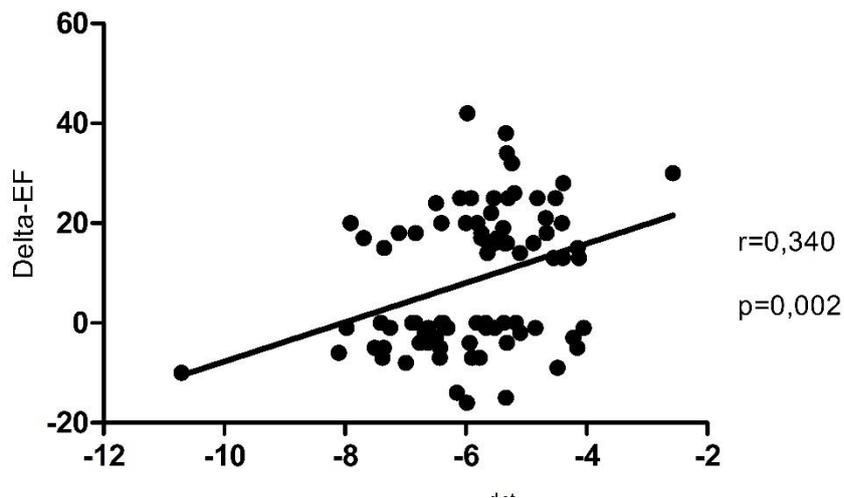


Abb. 4.1: miR-21 und die Entwicklung der EF

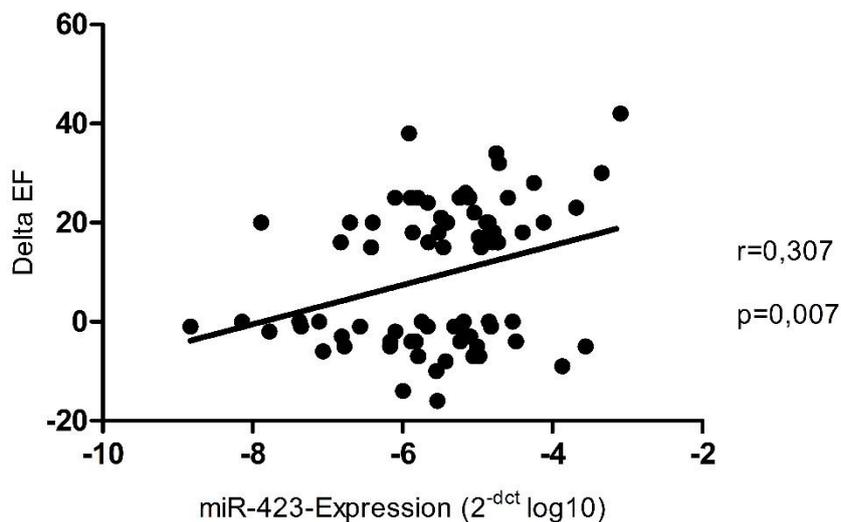


Abb. 4.2: miR-423-5p und die Entwicklung der EF

Betrachtet man miR-21, die Korrelationen mit der Entwicklung der EF aufweist, genauer, finden sich ebenfalls Korrelationen mit den Laborparametern Procalcitonin, NTproBNP und Kreatinin:

NTproBNP

Der Herzinsuffizienzmarker NTproBNP wird in der Gruppe mit prä-interventionell eingeschränkter EF ($p=0.047$) und der Gruppe mit prä-interventionell erhaltener EF ($p=0.008$) zum ersten Tag nach TAVI signifikant runterreguliert. Es zeigt sich eine Korrelation von höheren Spiegeln von miR-21 an Tag 7 mit niedrigeren Werten für NTproBNP ($r=-0,371$; $p=0,001$).

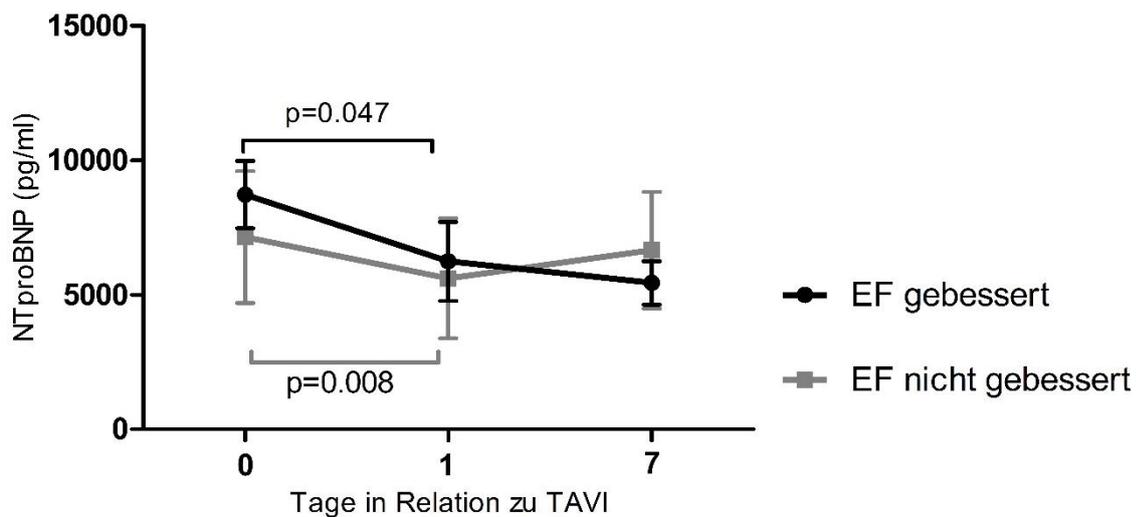


Abb. 5: NTproBNP

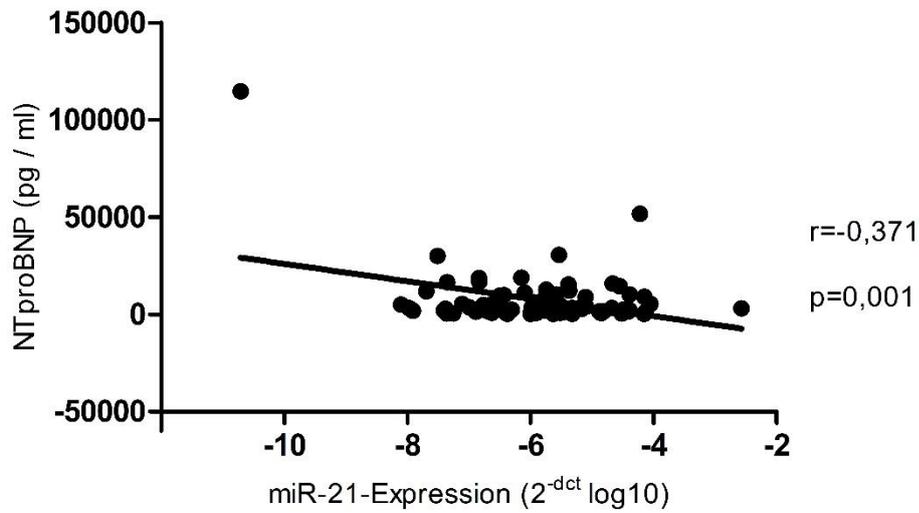


Abb. 5.1: miR-21 und NTproBNP

Procalcitonin

Der Inflammations- und Infektionsmarker Procalcitonin ist in unserem Kollektiv ebenfalls mit miR-21 assoziiert. So geht eine verstärkte Expression von miR-21 an Tag 7 mit niedrigeren Werten von Procalcitonin einher ($r = -0,356$; $p = 0,001$).

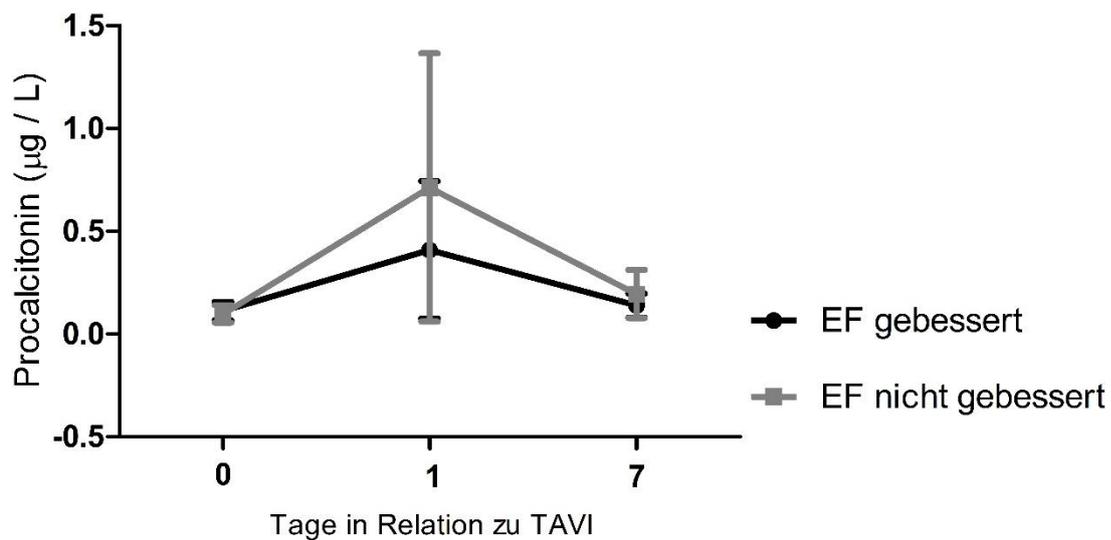


Abb. 6: Procalcitonin

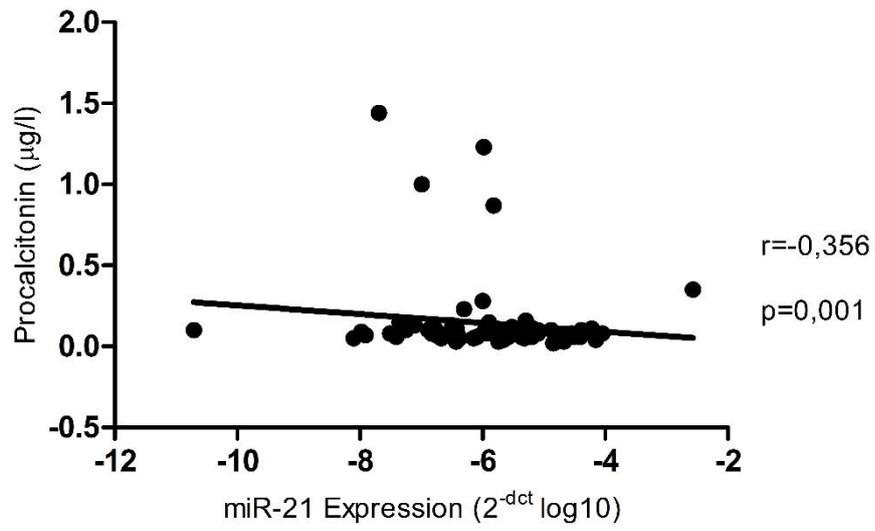


Abb. 6.1: miR-21 und Procalcitonin

Kreatinin

Auch Kreatinin, ein Indikator der Nierenfunktion, zeigt Korrelationen mit miR-21. Für miR-21 konnten wir eine negative Korrelation von höheren Spiegeln der miR an Tag 7 mit niedrigeren Werten für Kreatinin nachweisen ($r=-0,325$; $p=0,003$).

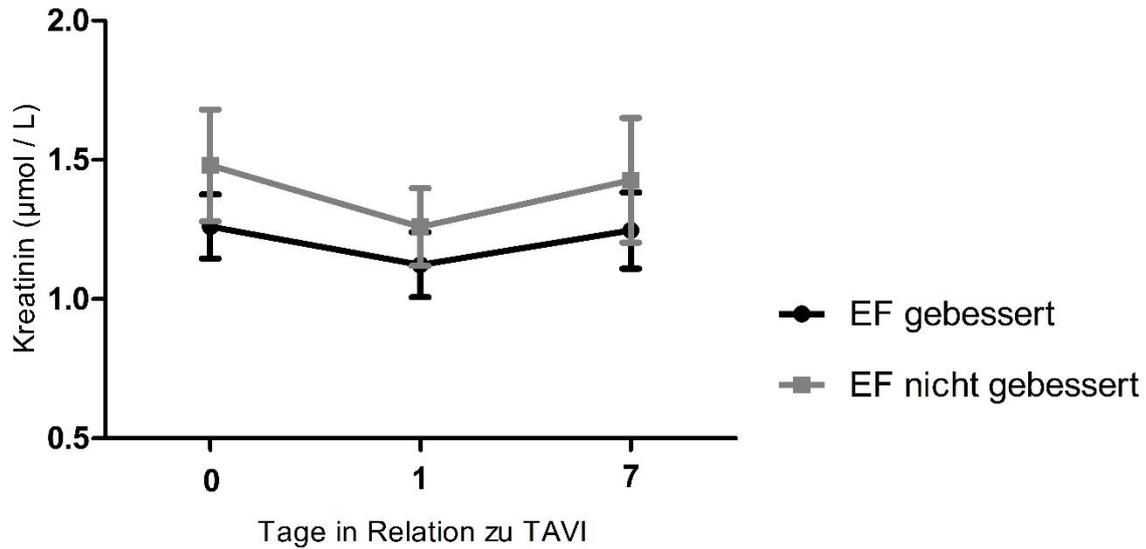


Abb. 7: Kreatinin

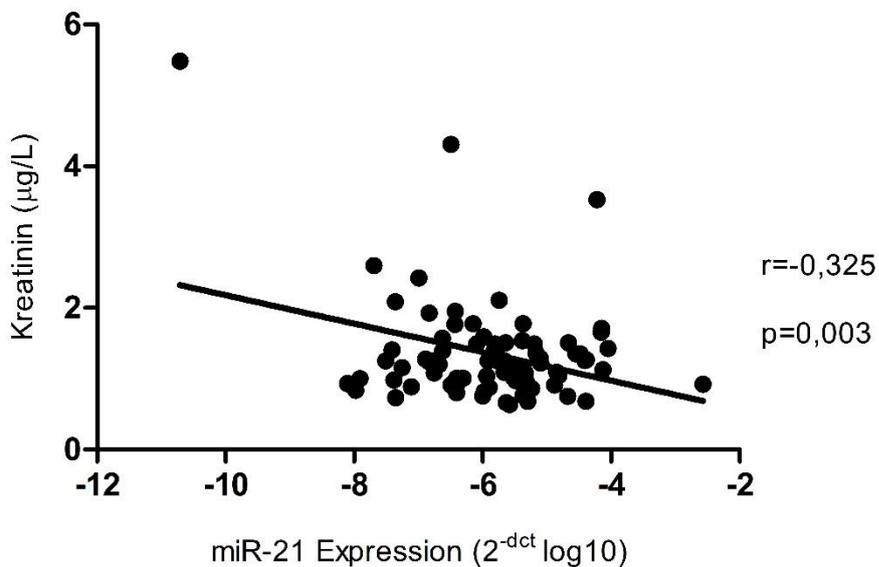


Abb. 7.1: miR-21 und Kreatinin

Alter

Des weiteren findet sich eine negative Korrelation des Patientenalters mit dem prä-interventionellen miR-21-Spiegel ($r=-0,249$; $p=0,013$).

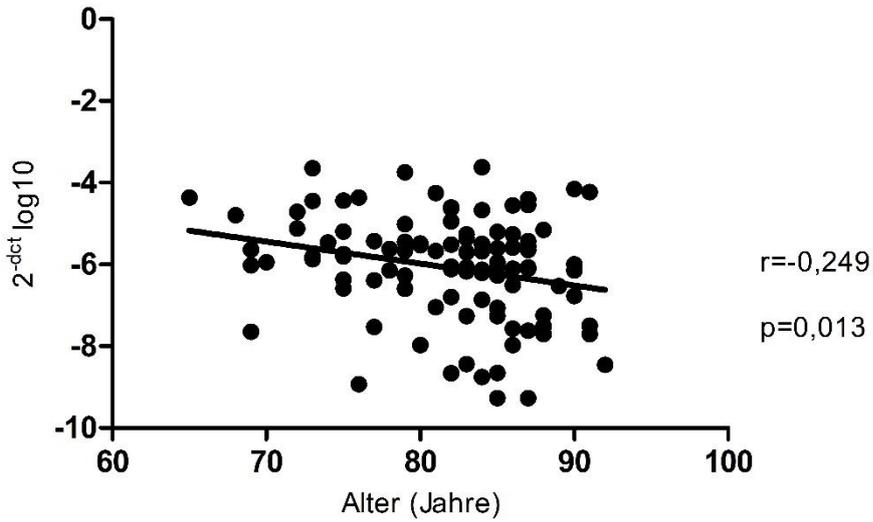


Abb. 8: miR-21 und das Patientenalter

Body-Mass-Index

Außerdem sehen wir in unserem Patientenkollektiv eine positive Korrelation des BMI mit höheren präoperativen Plasmaspiegeln von miR-622 ($r=0,243$; $p=0,020$).

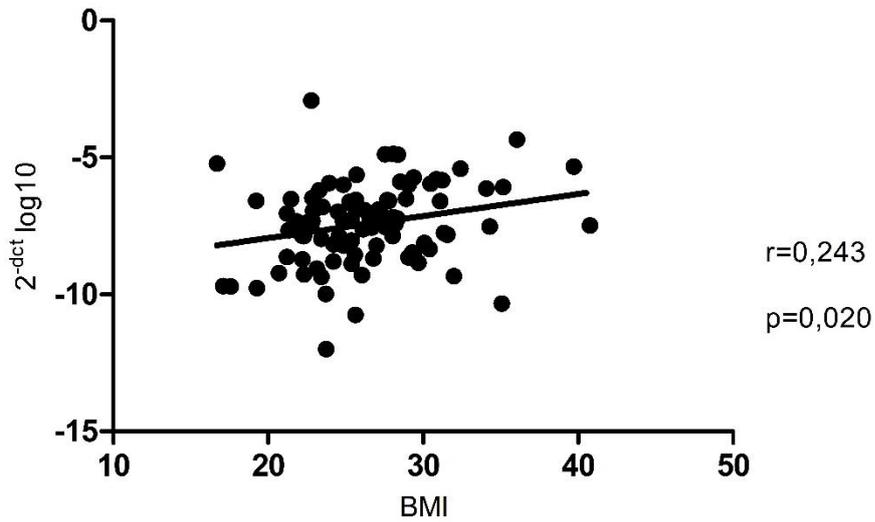


Abb. 9: miR-21 und der BMI

3.6 Darstellung der gemessenen Ct-Werte

Tab: 2.1: cel-miR-39 vor TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	18,176	18,291	18,008	0,082	18,158	134	19,437	19,429	19,455	0,008	19,440
6	21,285	21,553	21,417	0,077	21,418	138	17,047	17,061	17,107	0,018	17,072
7	23,140	23,058	23,094	0,024	23,097	139	22,753	22,741	22,637	0,037	22,710
13						142	19,892	19,972	20,045	0,044	19,970
17	21,698	21,697	21,675	0,008	21,690	146	20,258	20,231	20,243	0,008	20,244
19	20,883	20,955	20,860	0,029	20,899	147	22,491	22,396	22,359	0,039	22,415
20	19,614	19,579	19,577	0,012	19,590	148	27,252	27,111	26,140	0,350	26,834
23	22,223	22,250	22,235	0,008	22,236	150	14,625	14,646	14,704	0,024	14,658
25	25,314	25,289	25,265	0,014	25,289	155	20,053	20,082	20,105	0,015	20,080
29	26,605	26,522	26,676	0,045	26,601	164	13,944	13,909	13,908	0,012	13,920
31	21,052	21,059	21,110	0,018	21,074	166	22,840	22,775	22,778	0,021	22,798
36	19,027	18,991	18,972	0,016	18,997	167	23,147	23,164	23,205	0,017	23,172
39	26,186	26,057	26,170	0,041	26,138	168	14,977	14,984	14,994	0,005	14,985
44	15,031	15,054	15,094	0,019	15,060	169	14,778	14,753	14,705	0,021	14,745
46	26,407	26,438	26,533	0,038	26,460	170	22,065	22,026	22,028	0,013	22,039
47						172	14,520	14,514	14,494	0,008	14,509
48	18,101	18,155	18,165	0,020	18,140	173	16,522	16,563	16,488	0,021	16,524
51	24,080	24,082	24,108	0,009	24,090	176	15,509	15,530	15,610	0,031	15,550
56	32,953	33,193	33,482	0,153	33,209	177	18,099	18,083	18,080	0,006	18,087
57	25,570	25,583	25,647	0,024	25,600	185	22,804	22,873	22,921	0,034	22,866
58	20,342	20,288	20,280	0,019	20,303	187	22,328	22,281	22,316	0,014	22,308
59	23,149	23,080	23,102	0,020	23,110	189	16,880	16,821	16,781	0,029	16,827
62	17,607	17,622	17,702	0,029	17,643	190					
63	14,929	14,929	14,895	0,011	14,918	192	15,936	15,960	16,023	0,026	15,973
68	25,876	25,830	25,893	0,019	25,866	193	16,173	16,146	16,107	0,019	16,142
69	19,407	19,441	19,463	0,016	19,437	202	21,404	21,386	21,466	0,024	21,419
72	26,013	26,049	26,079	0,019	26,047	203	17,802	17,820	17,861	0,017	17,827
73	25,524	25,531	25,504	0,008	25,519	204	25,844	25,734	25,732	0,037	25,770
76	19,365	19,362	19,325	0,013	19,351	205	15,567	15,592	15,663	0,029	15,607
77	15,109	15,084	15,059	0,014	15,084	206	17,275	17,225	17,139	0,040	17,213
78	20,088	20,052	20,054	0,012	20,065	207	17,926	17,959	18,024	0,029	17,970
80	14,712	14,741	14,785	0,021	14,746	211	15,757	15,718	15,694	0,018	15,723
82	26,481	26,591	26,440	0,045	26,504	212	17,014	16,973	16,927	0,025	16,971
83	15,348	15,371	15,387	0,011	15,369	214	21,278	21,238	21,218	0,017	21,245
86	19,116	19,129	19,165	0,015	19,137	227	18,245	18,277	18,333	0,026	18,285
87	17,774	17,814	17,706	0,032	17,765	229	15,421	15,365	15,364	0,019	15,383
89	23,984	24,021	24,106	0,036	24,037	230	17,872	17,934	18,030	0,046	17,945
91	24,692	24,809	24,752	0,034	24,751	234	15,889	15,825	15,817	0,023	15,844
93	22,879	22,822	22,796	0,025	22,833	238	14,290	14,328	14,357	0,019	14,325
94	22,468	22,546	22,605	0,040	22,540	249	17,429	17,386	17,415	0,012	17,410
98	22,393	22,395	22,367	0,009	22,385	250	14,434	14,464	14,528	0,028	14,475
99	14,098	14,133	14,151	0,016	14,127	253	22,087	22,082	22,032	0,018	22,067
100	24,287	24,314	24,419	0,040	24,340	256	19,446	19,414	19,404	0,013	19,421
104	21,945	21,897	21,860	0,025	21,900	259					
105	25,460	25,541	25,509	0,024	25,503	264	23,050	23,100	23,079	0,015	23,076
106	25,742	25,719	25,728	0,007	25,730	275	23,883	23,902	23,880	0,007	23,888
108	19,443	19,476	19,510	0,019	19,476	281	18,365	18,393	18,445	0,023	18,401
112	23,184	23,149	23,190	0,013	23,174	282	15,648	15,617	15,648	0,010	15,637
114	15,278	15,264	15,257	0,006	15,266	287	15,870	15,876	15,957	0,028	15,901
115	17,779	17,752	17,882	0,040	17,804	288	17,843	17,860	17,784	0,023	17,829
116	15,276	15,264	15,251	0,007	15,263	289	14,488	14,494	14,539	0,016	14,507
117	22,275	22,261	22,200	0,023	22,246	290	16,321	16,325	16,322	0,001	16,323
120	20,192	20,174	20,146	0,013	20,171	291	14,222	14,235	14,277	0,016	14,245
122	19,503	19,549	19,625	0,035	19,559	292	15,020	14,969	15,009	0,016	14,999
126	20,395	20,350	20,404	0,017	20,383	298	15,419	15,463	15,465	0,015	15,449
127	19,131	19,113	19,101	0,009	19,115	309	18,674	18,666	18,700	0,010	18,680
129	22,723	22,721	22,751	0,010	22,732	310	15,927	15,966	16,041	0,033	15,978
130	15,628	15,585	15,567	0,018	15,593	329	17,504	17,473	17,421	0,024	17,466
133	25,619	25,658	25,754	0,040	25,677						

Tab. 2.2: cel-miR-39 einen Tag nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	21,724	21,745	21,692	0,015	21,721	134	17,353	17,246	17,282	0,031	17,294
6	19,859	19,938	18,661	0,413	19,486	138	14,410	14,379	14,381	0,010	14,390
7	20,825	20,882	20,952	0,037	20,887	139	27,637	25,434	25,546	0,717	26,205
13						142	18,622	18,558	18,598	0,019	18,593
17	14,584	14,581	14,631	0,016	14,599	146	19,370	19,316	19,270	0,029	19,319
19						147	18,210	18,143	18,189	0,020	18,181
20	20,557	20,545	20,570	0,007	20,557	148	20,862	20,795	20,759	0,030	20,805
23	16,794	16,757	16,734	0,018	16,762	150	15,376	15,349	15,334	0,012	15,353
25	24,247	24,265	24,312	0,019	24,275	155					
29	27,299	27,151	27,276	0,046	27,242	164	14,455	14,467	14,496	0,012	14,473
31	23,017	23,012	23,016	0,002	23,015	166	16,019	16,041	16,077	0,017	16,046
36	19,410	19,486	19,485	0,025	19,460	167					
39	21,009	21,047	21,075	0,019	21,044	168	18,520	18,478	18,438	0,024	18,479
44	17,097	17,029	17,067	0,020	17,064	169	14,906	14,943	14,948	0,013	14,932
46	15,494	15,488	15,486	0,002	15,489	170	20,203	20,297	20,324	0,037	20,275
47						172	14,922	14,946	15,002	0,023	14,957
48	17,318	17,289	17,259	0,017	17,289	173					
51	16,506	16,465	16,443	0,018	16,471	176	20,102	20,081	20,059	0,012	20,081
56	21,583	21,598	21,679	0,030	21,620	177	14,478	14,434	14,487	0,016	14,466
57	21,319	21,265	21,245	0,022	21,276	185	15,752	15,727	15,720	0,010	15,733
58	19,197	19,201	19,228	0,010	19,209	187	18,341	18,343	18,418	0,025	18,367
59	22,302	22,288	22,320	0,009	22,303	189	17,048	17,066	17,141	0,029	17,085
62	14,696	14,683	14,655	0,012	14,678	190					
63	14,333	14,387	14,397	0,020	14,372	192	15,088	15,057	15,032	0,016	15,059
68	15,080	15,088	15,125	0,014	15,098	193	14,889	14,919	15,005	0,035	14,938
69	33,138	33,314	33,197	0,052	33,216	202	15,168	15,137	15,117	0,015	15,141
72	13,828	13,806	13,814	0,006	13,816	203	19,143	19,132	19,095	0,014	19,123
73	27,567	27,475	27,550	0,028	27,531	204	21,585	21,619	21,657	0,021	21,620
76	15,541	15,568	15,626	0,025	15,578	205	16,386	16,338	16,302	0,024	16,342
77	22,835	22,918	22,966	0,038	22,906	206	16,280	16,266	16,308	0,012	16,285
78	18,895	18,866	19,004	0,042	18,922	207	14,753	14,687	14,707	0,019	14,716
80	16,521	16,506	16,446	0,023	16,491	211	15,154	15,183	15,222	0,020	15,186
82	14,564	14,593	14,623	0,017	14,593	212	25,001	25,046	25,141	0,041	25,063
83	17,853	17,816	17,781	0,021	17,816	214	22,454	22,503	22,544	0,026	22,500
86	16,161	16,133	16,104	0,016	16,133	227	18,340	18,274	18,275	0,022	18,296
87	17,226	17,243	17,267	0,012	17,245	229	15,620	15,652	15,703	0,024	15,658
89	29,948	30,082	29,976	0,041	30,002	230	14,100	14,079	14,128	0,014	14,102
91	14,429	14,411	14,398	0,009	14,412	234	13,986	14,033	14,053	0,020	14,024
93	23,482	23,502	23,592	0,034	23,525	238	14,071	14,047	14,038	0,010	14,052
94	19,463	19,461	19,446	0,005	19,457	249	15,796	15,838	15,877	0,023	15,837
98	26,034	26,032	26,090	0,019	26,052	250	14,586	14,564	14,541	0,013	14,564
99	14,004	13,998	13,979	0,008	13,994	253	21,512	21,567	21,594	0,024	21,558
100	20,473	20,438	20,435	0,012	20,449	256	14,471	14,494	14,522	0,015	14,496
104	19,402	19,444	19,488	0,025	19,445	259					
105	15,836	15,796	15,791	0,014	15,808	264	26,520	26,488	26,428	0,027	26,479
106	14,562	14,587	14,617	0,016	14,589	275	14,421	14,438	14,465	0,013	14,441
108	19,673	19,659	19,682	0,007	19,671	281	14,647	14,608	14,597	0,015	14,618
112	19,822	19,863	19,919	0,028	19,868	282	14,188	14,202	14,245	0,017	14,212
114	15,447	15,491	15,528	0,023	15,489	287	16,098	16,070	16,102	0,010	16,090
115	20,911	20,879	20,907	0,010	20,899	288	15,177	15,201	15,259	0,024	15,212
116	22,554	22,522	22,622	0,030	22,566	289	14,810	14,779	14,779	0,010	14,790
117	16,181	16,195	16,232	0,015	16,203	290	15,794	15,826	15,896	0,030	15,839
120	15,755	15,753	15,806	0,017	15,771	291	14,250	14,240	14,255	0,005	14,248
122						292	18,784	18,827	18,914	0,038	18,841
126	16,507	16,505	16,594	0,029	16,535	298	18,419	18,410	18,384	0,010	18,404
127	16,331	16,375	16,395	0,019	16,367	309	20,400	20,436	20,490	0,026	20,442
129	22,441	22,360	22,332	0,033	22,378	310	21,060	20,869	20,919	0,057	20,949
130						329	20,709	20,767	20,773	0,020	20,750
133	14,213	14,237	14,288	0,022	14,246						

Tab. 2.3: cel-miR-39 sieben Tage nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	19,730	20,212	20,045	0,141	19,996	134	14,575	14,566	14,550	0,007	14,564
6	18,595	18,630	18,448	0,056	18,558	138					
7	28,213	28,180	28,265	0,025	28,219	139	18,855	18,815	18,820	0,013	18,830
13						142	16,146	16,159	16,230	0,026	16,178
17	15,600	15,563	15,557	0,014	15,573	146	15,521	15,531	15,575	0,017	15,542
19	19,311	19,367	19,358	0,017	19,345	147	15,681	15,640	15,653	0,012	15,658
20	29,276	29,128	29,138	0,048	29,181	148	25,189	25,290	25,247	0,029	25,242
23	28,299	28,361	28,426	0,037	28,362	150	16,252	16,301	16,380	0,037	16,311
25						155					
29						164					
31	24,709	23,798	23,832	0,298	24,113	166	18,318	18,303	18,214	0,032	18,278
36	22,023	21,896	21,909	0,040	21,943	167	19,894	19,852	19,795	0,029	19,847
39	14,881	14,852	14,841	0,012	14,858	168	16,465	16,496	16,556	0,027	16,506
44						169					
46	16,021	16,031	16,052	0,009	16,035	170	22,065	22,026	22,028	0,013	22,039
47						172					
48	19,294	19,327	19,373	0,023	19,331	173					
51	19,897	19,951	20,012	0,033	19,953	176	21,800	21,808	21,903	0,033	21,837
56	24,766	24,733	24,707	0,017	24,735	177	19,764	19,721	19,697	0,020	19,728
57	20,828	20,837	20,874	0,014	20,846	185	15,123	15,129	15,183	0,019	15,145
58						187					
59	18,501	18,506	18,475	0,010	18,494	189	19,642	19,586	19,578	0,020	19,602
62	20,484	20,511	20,580	0,029	20,525	190					
63	13,790	13,778	13,786	0,004	13,785	192	16,103	16,117	16,196	0,029	16,139
68	27,670	27,719	27,608	0,032	27,666	193	21,645	21,631	21,499	0,046	21,592
69						202	22,173	22,227	22,288	0,033	22,229
72	17,882	17,894	17,958	0,024	17,912	203	21,957	22,020	22,038	0,025	22,005
73	27,423	27,418	27,376	0,015	27,406	204	16,228	16,198	16,181	0,014	16,202
76	19,830	19,831	19,798	0,011	19,820	205	16,156	16,201	16,172	0,013	16,176
77	18,624	18,623	18,589	0,011	18,612	206	16,465	16,314	16,248	0,064	16,342
78	22,003	21,984	21,988	0,006	21,992	207	16,054	16,085	16,138	0,025	16,092
80	26,214	26,222	26,251	0,011	26,229	211					
82	14,834	14,862	14,777	0,025	14,824	212					
83						214	20,789	20,767	20,691	0,030	20,749
86	15,657	15,637	15,657	0,007	15,650	227	17,301	17,369	17,432	0,038	17,367
87	23,205	23,213	23,214	0,003	23,211	229	17,338	17,293	17,274	0,019	17,301
89	30,442	30,369	30,845	0,148	30,552	230	14,848	14,879	14,884	0,011	14,870
91	18,719	18,729	18,789	0,022	18,745	234	14,246	14,236	14,237	0,003	14,240
93	29,253	29,226	29,167	0,026	29,215	238	15,912	15,954	15,987	0,022	15,951
94	20,490	20,554	20,596	0,031	20,547	249	16,071	16,066	16,020	0,016	16,052
98	19,207	19,206	19,199	0,003	19,204	250	16,504	16,532	16,573	0,020	16,536
99	14,349	14,374	14,403	0,016	14,375	253					
100	19,550	19,593	19,641	0,026	19,594	256	22,262	22,238	22,212	0,015	22,238
104	14,152	14,137	14,127	0,007	14,138	259					
105	26,629	26,668	26,714	0,025	26,671	264	16,438	16,469	16,511	0,021	16,473
106	19,456	19,443	19,441	0,005	19,447	275	25,315	25,326	25,248	0,024	25,296
108	26,618	26,568	26,682	0,033	26,623	281	14,276	14,300	14,388	0,034	14,321
112	21,500	21,468	21,456	0,013	21,475	282	15,642	15,832	Undet.	0,095	15,737
114	24,821	24,969	24,927	0,044	24,905	287	17,934	17,925	18,028	0,033	17,962
115	19,245	19,294	19,334	0,026	19,291	288	17,920	17,885	17,858	0,018	17,888
116	16,357	16,325	16,330	0,010	16,337	289	17,167	17,187	17,235	0,020	17,196
117	21,189	21,099	21,122	0,027	21,137	290	15,567	15,560	15,528	0,012	15,552
120	20,095	20,069	20,063	0,010	20,076	291	14,035	14,051	14,084	0,014	14,057
122						292	20,039	20,031	20,033	0,003	20,034
126						298	16,967	17,006	17,032	0,019	17,002
127	18,321	18,322	18,333	0,004	18,325	309	17,908	17,908	17,902	0,002	17,906
129	24,125	24,164	24,222	0,028	24,170	310	18,282	18,312	18,384	0,030	18,326
130						329					
133	16,727	16,673	16,683	0,016	16,694						

Tab. 3.1: miR-21 vor TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	42,480	43,622	45,113	0,762	43,738	134	37,411	39,217	40,178	0,811	38,935
6	Undet.	Undet.	40,246		40,246	138	36,875	37,619	38,194	0,382	37,563
7	49,875	53,855	Undet.	1990,000	51,865	139	Undet.	Undet.	Undet.		
13						142	37,860	Undet.	38,347	0,243	38,103
17		40,540	Undet.	0,908	40,540	146	39,059	36,376	37,171	0,795	37,535
19	39,764	Undet.	38,636	0,564	39,200	147	45,667	38,491	39,363	2,261	41,174
20	Undet.	Undet.	37,627		37,627	148	Undet.	Undet.	Undet.		
23	53,962	41,145	Undet.	6,409	47,554	150	29,351	29,477	29,382	0,038	29,403
25	39,440	38,092	42,208	1,212	39,913	155	51,998	43,213	44,436	2,747	46,549
29	42,776	51,651	Undet.	4,437	47,213	164	29,109	29,348	29,161	0,072	29,206
31	Undet.	49,100	Undet.		49,000	166	37,088	36,811	39,917	0,992	37,939
36	39,394	39,169	Undet.	0,113	39,282	167	41,342	43,187	Undet.	0,922	42,264
39	48,910	Undet.	40,248	4,331	44,579	168	42,643	38,844	53,176	4,287	44,887
44	33,238	32,540	32,796	0,204	32,858	169	29,304	29,186	29,210	0,036	29,233
46	Undet.	54,536	Undet.		54,536	170	43,205	38,528	45,655	2,091	42,463
47						172	37,188	36,688	37,393	0,209	37,089
48	35,538	36,948	36,004	0,415	36,163	173	38,822	49,307	53,806	4,439	47,312
51	36,163	36,804	35,636	0,338	36,201	176	35,562	35,312	35,047	0,149	35,307
56	Undet.	53,658	49,274	2,192	51,466	177	38,836	Undet.	37,153	0,842	37,995
57	Undet.	54,952	46,572	4,190	50,762	185	Undet.	Undet.	53,665		53,665
58	38,610	39,667	39,924	0,402	39,400	187	37,750	Undet.	45,424	3,837	41,587
59	Undet.	47,183	Undet.		47,183	189	33,749	33,838	33,908	0,046	33,832
62	33,488	33,036	33,365	0,135	33,296	190					
63	32568,000	32,554	32,117	0,148	32,413	192	38,959	38,803	37,635	0,418	38,465
68	Undet.	Undet.	Undet.			193	40,516	38,263	39,848	0,668	39,542
69	34,462	34,049	34,117	0,128	34,209	202	38,036	39,199	38,761	0,339	38,665
72	38,120	45,843	Undet.	3,862	41,981	203	Undet.	Undet.	Undet.		
73	Undet.	Undet.	37,953		37,953	204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	49,588	49,449	45,274	1,415	48,104	205	39,316	39,591	40,291	0,290	39,733
77	41,597	40,756	39,662	0,560	40,672	206	39,485	39,023	38,836	0,193	39,115
78	Undet.	Undet.	40,224		40,224	207	38,800	38,755	39,833	0,352	39,129
80	37,257	40,300	39,080	0,884	38,879	211	44,027	45,582	Undet.	0,777	44,804
82	Undet.	Undet.	Undet.			212	36,358	38,350	36,270	0,679	36,993
83	33,472	33,519	33,357	0,048	33,449	214	39,348	38,221	38,615	0,330	38,728
86	37,700	43,637	41,750	1,751	41,029	227	41,688	Undet.	40,484	0,602	41,086
87	Undet.	Undet.	Undet.			229	36,426	36,656	36,756	0,098	36,613
89	Undet.	37,921	46,618	4,349	42,269	230	36,879	36,562	36,594	0,101	36,679
91	Undet.	43361,000	Undet.		43361,000	234	37,517	36,818	37,530	0,006	37,523
93	Undet.	Undet.	46,160		46,160	238	37,362	38,927	37,079	0,575	37,789
94	Undet.	Undet.	Undet.			249	34,000	33,244	34,306	0,316	33,850
98	38,667	Undet.	44,470	2,902	41,569	250	28,613	28,613	28,616	0,001	28,614
99	36,921	35,332	35,753	0,476	36,002	253	Undet.	48,661	38,667	4,997	43,664
100	Undet.	Undet.	Undet.			256	38,178	38,165	38,476	0,101	38,273
104	45,531	48,100	48,285	0,889	47,305	259					
105	Undet.	Undet.	Undet.			264	37,448	37,703	Undet.	0,127	37,575
106	40,518	39,152	53,511	4,576	44,394	275	37,641	44,318	50,080	3,594	44,013
108	Undet.	39,894	Undet.		39,894	281	43,401	Undet.	Undet.		43,401
112	Undet.	Undet.	Undet.			282	Undet.	45,307	Undet.		45,307
114	37,517	44,623	38,507	2222,000	40,216	287	35,791	36,000	35,897	0,060	35,896
115	37,573	38,845	37,806	0,391	38,075	288	43,113	42,347	Undet.	0,383	42,730
116	Undet.	Undet.	Undet.			289	33,106	33,262	33,607	0,148	33,325
117	37,616	Undet.	Undet.		37,616	290	33,612	33,396	33,323	0,087	33,444
120	40,969	42,087	38,558	1,041	40,538	291	28,166	28,329	28,352	0,058	28,282
122	37,592	41,860	40,130	1,239	39,861	292	30,011	30,141	30,157	0,046	30,103
126	34,081	34,042	34,453	0,131	34,192	298	33,973	34,098	33,921	0,052	33,997
127	Undet.	Undet.	Undet.			309	36,010	35,311	35,327	0,008	35,319
129	38,469	38,221	38,064	0,118	38,251	310	36,248	35,740	36,461	0,214	36,150
130	34,979	34,430	34,191	0,233	34,533	329	35,789	36,316	38,202	0,732	36,769
133	34,423	35,206	34,511	0,248	34,713						

Tab. 3.2: miR-21 einen Tag nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	41,809	40,179	40,159	0,546	40,716	134	33,576	32,875	33,023	0,213	33,158
6	Undet.	Undet.	Undet.			138	28,296	28,317	28,320	0,008	28,311
7	53,084	52,228	49,290	1,149	51,534	139	49,285	Undet.	Undet.		49,285
13						142	33,538	33,631	33,283	0,104	33,484
17	35,509	36,184	36,626	0,325	36,106	146	35,041	36,193	35,085	0,377	35,440
19						147	32,681	33,240	33,137	0,172	33,019
20	38,342	47,196	37,882	3,031	41,140	148	38,266	54,318	50,667	4,858	47,750
23	42,876	39,544	37,628	1,533	40,016	150	31,428	31,576	31,688	0,075	31,564
25	48,586	52,753	Undet.	2,083	50,669	155					
29	53,637	Undet.	Undet.		53,637	164	37,724	42,290	41,494	1,408	40,503
31	39,340	52,219	39,396	0,028	39,368	166	39,645	38,784	38,202	0,419	38,877
36	43,365	41,149	44,033	0,872	42,849	167					
39	50,554	43,054	Undet.	3,750	46,804	168	Undet.	52,259	47,877	2,191	50,068
44	38,468	38,143	37,148	0,397	37,920	169	31,433	31,378	31,468	0,026	31,426
46	34,519	34,229	34,518	0,097	34,422	170	46,528	39,419	42,024	2,076	42,657
47						172	Undet.	42,007	43,452	0,723	42,729
48	34,059	34,099	33,957	0,042	34,038	173					
51	38,714	38,924	38,375	0,160	38,671	176	28,130	28,109	28,189	0,024	28,143
56						177	33,140	33,294	34,021	0,272	33,485
57	38,219	41,233	37,334	1,180	38,929	185	34,674	35,016	34,282	0,212	34,657
58	35,753	36,070	37,108	0,409	36,310	187	34,436	34,301	33,648	0,243	34,129
59	38,665	46,277	38,610	0,028	38,637	189	29,465	29,407	29,426	0,017	29,432
62	39,140	41,756	36,833	1,422	39,243	190					
63	29,795	29,758	29,970	0,065	29,841	192	37,911	37,452	39,158	0,509	38,174
68	33,303	34,006	33,431	0,216	33,580	193	32,129	32,181	32,123	0,019	32,144
69	Undet.	38,847	Undet.		38,847	202	33,784	33,616	33,505	0,081	33,635
72	29,288	29,371	29,460	0,049	29,373	203	Undet.	Undet.	Undet.		
73	37,877	Undet.	49,067	5,595	43,472	204	39,919	39,284	46,446	2,289	41,883
76	32,052	31,676	31,804	0,110	31,844	205	37,707	36,733	36,460	0,378	36,967
77	43,010	37,273	38,161	1,783	39,481	206	41,131	41,093	40,703	0,137	40,976
78	43,261	40,782	41,731	0,722	41,925	207	31,385	31,281	31,390	0,035	31,352
80	47,665	38,079	37,276	3,337	41,007	211	33,652	33,681	33,871	0,069	33,735
82	33,362	33,304	33,005	0,111	33,224	212	37,527	45,549	Undet.	4,011	41,538
83	38,567	40,282	38,467	0,589	39,106	214	41,499	39,877	38,972	0,739	40,116
86	33,957	33,304	33,580	0,189	33,614	227	37,239	37,265	38,284	0,013	37,252
87	Undet.	Undet.	Undet.			229	36,139	35,385	36,064	0,240	35,863
89	Undet.	Undet.	45,770		45,770	230	34,080	33,275	33,168	0,288	33,508
91	32,082	32,310	32,032	0,085	32,141	234	25,972	26,052	26,066	0,029	26,030
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	24,809	24,711	24,759	0,028	24,760
94	36,209	36,222	35,055	0,006	36,215	249	34,666	35,050	34,339	0,205	34,685
98	53,067	Undet.	Undet.		53,067	250	34,276	34,157	34,105	0,051	34,179
99	33,031	32,689	32,740	0,107	32,820	253	Undet.	Undet.	Undet.		
100	Undet.	Undet.	Undet.			256	35,715	36,366	36,095	0,189	36,059
104	45,214	42,021	37,819	2,141	41,685	259					
105	38,394	38,249	35,968	0,786	37,537	264	Undet.	54,478	Undet.		54,478
106	Undet.	Undet.	48,220		48,220	275	36,019	35,627	36,087	0,143	35,911
108	Undet.	Undet.	53,113		53,113	281	31,898	32,086	31,836	0,075	31,940
112	37,004	36,660	37,485	0,239	37,050	282	30,339	30,684	30,645	0,109	30,556
114	44,093	Undet.	38,350	2,872	41,222	287	33,131	33,150	33,139	0,006	33,140
115	35,099	34,641	34,912	0,133	34,884	288	48,337	37,497	39,149	3,372	41,661
116	36,700	43,969	37,148	2,352	39,272	289	29,968	29,741	30,004	0,082	29,904
117	36,507	37,058	36,762	0,159	36,776	290	37,980	36,131	35,747	0,689	36,619
120	37,516	38,101	38,281	0,231	37,966	291	30,168	30,160	30,225	0,020	30,184
122						292	36,502	35,311	35,764	0,347	35,859
126	34,171	34,226	34,063	0,048	34,153	298	Undet.	37,250	37,617	0,184	37,433
127	47,369	48,304	Undet.	0,468	47,837	309	37,669	38,088	42,054	1,397	39,270
129	38,071	39,289	Undet.	0,609	38,680	310	41,089	42,819	36,295	1,951	40,068
130						329	36,028	35,781	34,552	0,456	35,453
133	29,253	29,334	29,222	0,033	29,270						

Tab. 3.3: miR-21 sieben Tage nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	38,707	Undet.	Undet.		38,707	134	34,516	34,359	33,774	0,226	34,216
6	43,691	42,389	39,281	1,308	41,787	138					
7	43,066	Undet.	52,035	4,484	47,551	139	46,688	42,257	Undet.	2,215	44,473
13						142	31,187	31,005	30,911	0,081	31,034
17	38,440	40,681	38,456	0,008	38,448	146	28,993	29,008	28,947	0,018	28,983
19	38,773	48,799	37,854	3,505	41,809	147	39,256	38,664	38,968	0,171	38,963
20	50,455	45,571	Undet.	2,442	48,013	148	Undet.	47,617	48,299	0,341	47,958
23	Undet.	Undet.	Undet.			150	40,576	36,853	38,047	1,097	38,492
25						155					
29						164					
31	39,408	41,152	Undet.	0,872	40,280	166	39,277	45,454	Undet.	3,089	42,365
36	45,208	50,082	43,873	1,887	46,388	167	43,131	45,553	41,125	1,280	43,270
39	31,064	30,985	31,163	0,051	31,071	168	38,438	36,144	44,132	2,375	39,571
44						169					
46	34,253	34,476	33,984	0,142	34,238	170					
47						172					
48	33,993	34,213	33,509	0,208	33,905	173					
51	40,465	39,099	Undet.	0,683	39,782	176	36,637	37,132	36,414	0,212	36,728
56						177	37,326	51,627	37,571	0,122	37,448
57	53,962	52,537	51,269	0,778	52,589	185	35,841	35,608	36,805	0,366	36,085
58						187					
59	35,712	36,646	36,111	0,271	36,156	189	36,330	38,017	38,072	0,572	37,473
62	36,322	36,124	35,745	0,169	36,064	190					
63	28,375	28,403	28,327	0,022	28,369	192	39,456	38,359	38,646	0,328	38,820
68	Undet.	Undet.	Undet.			193	46,560	40,011	42,213	1,924	42,928
69						202	39,451	40,439	46,359	2,157	42,083
72	38,023	36,230	35,683	0,707	36,645	203	Undet.	Undet.	Undet.		
73	35,657	36,129	36,015	0,142	35,934	204	42,551	40,247	39,387	0,944	40,729
76	34,824	34,775	34,859	0,024	34,820	205	35,476	36,092	35,743	0,179	35,770
77	Undet.	46,559	40,555	3,002	43,557	206	37,370	37,612	37,852	0,139	37,611
78	Undet.	Undet.	Undet.			207	38,591	37,027	37,377	0,474	37,665
80	51,781	Undet.	Undet.		51,781	211					
82	32,106	32,074	32,071	0,011	32,084	212					
83	Undet.	Undet.	Undet.			214	38,990	38,595	38,159	0,240	38,581
86	Undet.	Undet.	51,222		51,222	227	41,487	38,347	43,135	1,404	40,990
87	47,397	51,578	Undet.	2,091	49,488	229	38,014	36,222	37,292	0,521	37,176
89	Undet.	Undet.	44,320		44,320	230	34,451	34,634	34,663	0,067	34,583
91	40460,000	39580,000	Undet.	0,440	40,020	234	36,942	37,127	35,954	0,364	36,674
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	31,326	31,469	31,537	0,062	31,444
94	34,392	34,201	34,412	0,067	34,335	249	33,471	33,662	34,041	0,168	33,724
98	39,037	40,467	37,878	0,749	39,127	250	34,735	35,760	34,300	0,433	34,932
99	31,994	32,256	31,672	0,169	31,974	253					
100	Undet.	Undet.	Undet.			256	41,916	38,750	39,229	0,985	39,965
104	36,503	35,720	36,187	0,228	36,137	259					
105	41,315	Undet.	Undet.		41,315	264	40,775	36,214	38,452	1,317	38,481
106	36,595	35,902	36,641	0,239	36,379	275	43,281	43,328	37,558	1,915	41,389
108	Undet.	Undet.	Undet.			281	30,335	30,190	30,404	0,063	30,310
112	Undet.	Undet.	Undet.			282	34,328	33,842	34,062	0,141	34,078
114	38,943	38,256	Undet.	0,344	38,600	287	35,685	35,110	35,273	0,171	35,356
115	33,318	33,139	33,482	0,099	33,313	288	38,280	38,213	38,420	0,061	38,305
116	36,599	36,557	38,377	0,021	36,578	289	35,121	34,805	35,196	0,120	35,041
117	Undet.	37,088	39,523	1,217	38,305	290	33,277	33,159	33,237	0,035	33,224
120	38,472	38,698	38,676	0,072	38,615	291	32,830	32,734	33,039	0,090	32,868
122						292	Undet.	Undet.	Undet.		
126						298	35,792	35,135	35,083	0,228	35,337
127	42,110	40,518	37,066	1,489	39,898	309	35,977	37,977	37,287	0,587	37,080
129	39,280	Undet.	Undet.		39,280	310	39,939	38,576	40,557	0,585	39,691
130						329					
133	35,636	35,542	36,784	0,399	35,987						

Tab. 4.1: miR-29 vor TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	Undet.	Undet.	Undet.			134	37,907	38,347	38,996	0,316	38,417
6	38,158	42,674	37,250	1,677	39,361	138	35,635	37,518	36,025	0,574	36,393
7	28,582	28,487	28,652	0,048	28,574	139	Undet.	39,566	Undet.		39,566
13						142	34,334	35,263	34,636	0,274	34,744
17	37,610	39,233	37,821	0,510	38,221	146	33,579	33,728	33,688	0,045	33,665
19	37,595	Undet.	54,029	8,217	45,812	147	35,595	36,429	35,422	0,311	35,815
20	38,332	Undet.	52,968	7,318	45,650	148	35,327	37,147	37,979	0,783	36,818
23	Undet.	Undet.	39,823		39,823	150	34,420	34,812	33,743	0,312	34,325
25	Undet.	Undet.	Undet.			155	41,454	42,968	36,641	1,907	40,355
29	Undet.	Undet.	Undet.			164	36,558	35,461	37,885	0,701	36,635
31	28,343	28,487	28,520	0,054	28,450	166	Undet.	41,609	Undet.		41,609
36	Undet.	Undet.	Undet.			167	40,312	52,893	39,938	4,258	44,381
39	43,274	52,222	36,614	4,522	44,036	168	37,077	37,843	37,317	0,226	37,412
44	35,610	34,859	34,757	0,269	35,075	169	35,615	36,207	34,377	0,539	35,399
46	Undet.	Undet.	Undet.			170	39,387	38,210	37,703	0,499	38,433
47						172	38,755	37,218	36,702	0,617	37,558
48	41,826	49,271	46,586	2,177	45,894	173	37,095	37,396	35,805	0,488	36,765
51	35,740	37,536	37,550	0,007	37,543	176	39,380	41,033	48,932	2,947	43,115
56	40,539	44,632	40,609	0,035	40,574	177	39,518	35,842	36,716	1,109	37,359
57	41,943	40,587	47,485	2,110	43,339	185	37,257	44,074	44,416	2,332	41,916
58	Undet.	Undet.	Undet.			187	37,331	39,087	38,177	0,507	38,198
59	48,221	Undet.	44,133	2,044	46,177	189	41,336	Undet.	37,682	1,827	39,509
62	50,142	38,426	36,786	4,206	41,785	190					
63	35,166	35,822	37,483	0,689	36,157	192	35,448	34,492	34,855	0,279	34,932
68	Undet.	Undet.	49,340		49,340	193	35,423	36,221	34,664	0,449	35,436
69	Undet.	54,300	Undet.		54,300	202	39,872	41,392	47,375	2,290	42,880
72	54,046	39,143	46,952	4,304	46,714	203	37,818	40,630	37,476	0,999	38,641
73	43,558	Undet.	53,455	4,949	48,506	204	41,498	44,138	49,232	2,270	44,956
76	40,348	37,301	37,341	0,020	37,321	205	34,235	33,891	34,466	0,167	34,197
77	36,725	39,458	36,735	0,005	36,730	206	33,774	33,929	33,327	0,181	33,677
78	Undet.	42,750	52,268	4,759	47,509	207	33,641	34,007	33,553	0,139	33,734
80	39,803	44,913	51,609	3,418	45,441	211	34,064	33,869	34,464	0,175	34,132
82	39,873	40,717	38,822	0,548	39,804	212	34,000	34,229	34,409	0,118	34,213
83	36,757	37,147	36,386	0,220	36,763	214	33,587	34,251	33,979	0,193	33,939
86	36,657	36,572	41,531	0,042	36,614	227	35,368	34,419	34,401	0,009	34,410
87	40,656	36,945	38,273	1,086	38,625	229	37,345	38,917	37,856	0,463	38,039
89	36,607	40,951	37,401	1,335	38,320	230	35,192	35,423	35,865	0,197	35,493
91	41,757	44,205	37,288	2,025	41,083	234	31,451	31,348	31,612	0,077	31,470
93	47,521	44,592	46,389	0,853	46,167	238	31,747	32,257	32,249	0,004	32,253
94	52,150	Undet.	45,063	3,544	48,606	249	33,227	33,106	33,120	0,038	33,151
98	49,123	49,004	43,441	0,059	49,063	250	34,140	34,731	34,558	0,175	34,476
99	37,325	37,447	37,715	0,115	37,496	253	36,484	36,758	35,287	0,452	36,176
100	48,840	38,402	46,350	3,148	44,531	256	42,195	37,050	39,510	1,486	39,585
104	48,948	43,189	42,765	1,994	44,968	259					
105	42,110	37,922	42,406	1,448	40,813	264	46,607	41,152	44,819	1,606	44,193
106	40,693	39,981	40,926	0,284	40,533	275	Undet.	Undet.	Undet.		
108	43,758	44,030	45,015	0,382	44,268	281	38,778	Undet.	38,149	0,315	38,464
112	50,134	47,300	44,500	1,626	47,311	282	35,635	36,885	35,640	0,416	36,054
114	37,922	37,140	39,317	0,636	38,126	287	35,187	36,315	35,306	0,358	35,603
115	35,536	36,545	36,056	0,291	36,046	288	35,750	36,913	35,954	0,359	36,205
116	37,349	36,778	44,094	2,349	39,407	289	36,124	35,592	35,280	0,246	35,665
117	37,967	40,948	38,807	0,887	39,241	290	36,614	35,565	36,109	0,303	36,096
120	33,690	33,501	34,319	0,247	33,837	291	34,572	33,993	34,496	0,181	34,354
122	35,510	35,419	35,879	0,141	35,603	292	35,310	34,831	35,446	0,187	35,196
126	35,271	36,684	36,429	0,435	36,128	298	36,241	36,346	36,522	0,082	36,369
127	36,110	34,357	34,438	0,571	34,968	309	36,184	35,019	36,181	0,001	36,183
129	38,362	Undet.	38,988	0,313	38,675	310	Undet.	Undet.	Undet.		
130	36,327	35,363	36,815	0,427	36,168	329	35,116	34,092	34,848	0,307	34,685
133	36,167	39,107	37,696	0,849	37,657						

Tab. 4.2: miR-29 einen Tag nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	Undet.	38,073	Undet.		38,073	134	33,641	33,706	34,067	0,132	33,805
6	Undet.	Undet.	Undet.			138	34,955	35,572	35,253	0,178	35,260
7	29,537	29,445	29,518	0,028	29,500	139	Undet.	39,810	40,463	0,326	40,137
13						142	36,142	35,344	35,387	0,259	35,624
17	32,614	32,674	32,218	0,143	32,502	146	35,330	37,997	36,509	0,772	36,612
19						147	35,991	37,769	37,276	0,530	37,012
20	Undet.	Undet.	Undet.			148	36,719	36,288	40,091	1,202	37,699
23	Undet.	Undet.	48,234		48,234	150	36,181	36,320	35,559	0,234	36,020
25	Undet.	39,656	41,917	1,131	40,787	155					
29	Undet.	Undet.	50,928		50,928	164	38,981	37,178	36,500	0,740	37,553
31	29,224	29,140	29,248	0,033	29,204	166	43,090	37,668	39,759	1,579	40,173
36	Undet.	Undet.	43,262		43,262	167					
39	38,140	45,359	37,235	2,571	40,244	168	39,294	Undet.	Undet.		39,294
44	Undet.	Undet.	Undet.			169	35,755	37,398	36,043	0,507	36,399
46	Undet.	Undet.	Undet.			170	38,667	38,732	37,049	0,551	38,150
47						172	37,093	35,896	38,119	0,642	37,036
48	39,048	38,594	36,749	0,703	38,130	173					
51	36,184	34,716	35,257	0,429	35,386	176	37,287	40,911	36,555	1,347	38,251
56	40,385	40,826	41,010	0,185	40,740	177	36,904	38,671	37,602	0,514	37,726
57	43,098	43,565	42,846	0,211	43,170	185	46,745	37,199	36,712	3,266	40,219
58	39,697	42,701	Undet.	1,502	41,199	187	38,112	37,033	38,318	0,399	37,821
59	44,150	Undet.	44,725	0,287	44,438	189	36,365	36,634	36,033	0,174	36,344
62	44,549	41,524	42,910	0,874	42,994	190					
63	39,488	40,049	40,677	0,343	40,071	192	36,264	35,219	34,972	0,396	35,485
68	Undet.	42,483	43,826	0,672	43,154	193	35,745	34,891	34,895	0,002	34,893
69	Undet.	Undet.	Undet.			202	35,504	35,585	36,268	0,242	35,786
72	36,480	36,928	37,364	0,255	36,924	203	36,936	36,117	36,413	0,239	36,489
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	41,553	44,510	41,339	1,023	42,467
76	41,114	41,583	43,635	0,774	42,111	205	33,980	34,465	34,437	0,157	34,294
77	37,854	40,753	40,120	0,880	39,576	206	33,226	33,167	33,349	0,054	33,247
78	37,158	48,579	43,092	3,298	42,943	207	33,910	34,327	33,510	0,236	33,916
80	36,889	36,050	35,918	0,304	36,286	211	36,180	36,494	37,671	0,454	36,781
82	37,085	35,740	36,172	0,396	36,332	212	34,171	34,034	34,153	0,043	34,119
83	36,542	44,309	37,901	2,395	39,584	214	35,495	34,818	35,544	0,234	35,286
86	37,950	37,448	35,869	0,627	37,089	227	34,166	34,272	34,512	0,103	34,317
87	36,948	38,205	41,269	1,283	38,807	229	34,451	34,337	34,957	0,190	34,582
89	37,581	38,976	37,743	0,440	38,100	230	35,317	35,140	35,059	0,076	35,172
91	Undet.	48,728	37,395	5,667	43,061	234	33,273	33,464	32,661	0,242	33,132
93	45,626	42,847	43,916	0,809	44,130	238	29,808	29,773	29,673	0,040	29,751
94	45,903	42,376	45,498	1,114	44,592	249	35,141	34,606	34,548	0,189	34,765
98	38,185	46,364	42,950	2,372	42,500	250	39,036	37,330	37,339	0,005	37,334
99	36,201	36,019	34,913	0,403	35,711	253	44,077	Undet.	43,516	0,280	43,797
100	45,213	43,677	Undet.	0,768	44,445	256	39,479	39,216	39,925	0,207	39,540
104	44,391	43,527	42,134	0,657	43,351	259					
105	37,970	37,835	43,691	0,067	37,903	264	40,652	45,079	44,576	1,400	43,436
106	41,004	52,329	42,521	3,549	45,285	275	44,431	50,408	43,699	2,125	46,180
108	48,273	37,527	52,382	4,429	46,061	281	39,165	Undet.	38,708	0,228	38,937
112	38,069	42,180	36,589	1,672	38,946	282	34,401	34,559	34,412	0,051	34,457
114	38,523	42,736	51,440	3,803	44,233	287	35,511	35,472	35,627	0,047	35,537
115	Undet.	48,068	Undet.		48,068	288	34,724	36,786	36,932	0,713	36,147
116	46,357	Undet.	48,797	1,220	47,577	289	35,296	34,186	33,989	0,407	34,490
117	37,851	42,168	37,863	0,006	37,857	290	35,550	35,223	34,962	0,170	35,245
120	36,255	36,087	37,536	0,458	36,626	291	33,117	33,962	33,391	0,249	33,490
122						292	36,195	35,160	36,393	0,382	35,916
126	35,543	36,163	37,467	0,567	36,391	298	35,447	35,209	34,778	0,196	35,145
127	36,782	36,657	35,722	0,335	36,387	309	36,552	36,737	37,387	0,253	36,892
129	45,731	41,169	Undet.	2,281	43,450	310	34,939	34,970	35,319	0,122	35,076
130						329	35,863	38,001	35,736	0,735	36,533
133	36,184	36,866	44,444	2,647	39,165						

Tab. 4.3: miR-29 sieben Tage nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	Undet.	Undet.	Undet.			134	35,022	35,905	36,271	0,370	35,733
6	Undet.	Undet.	Undet.			138					
7	28,698	28,734	28,770	0,021	28,734	139	42,725	38,976	38,839	1,273	40,180
13						142	32,835	33,094	32,746	0,104	32,892
17	33,660	33,177	33,078	0,180	33,305	146	35,961	35,644	35,310	0,188	35,638
19	Undet.	Undet.	Undet.			147	36,707	35,907	37,644	0,502	36,753
20	40,070	Undet.	Undet.		40,070	148	38,678	37,222	38,395	0,446	38,098
23	Undet.	Undet.	37,420		37,420	150	14,881	15,172	Undet.	0,145	15,027
25						155					
29						164					
31	37,634	37,244	37,586	0,123	37,488	166	37,249	38,868	38,228	0,471	38,115
36	44,368	44,095	Undet.	0,137	44,232	167	38,569	38,690	41,256	0,876	39,505
39	37,193	37,061	34,759	0,790	36,338	168	36,711	35,478	36,386	0,369	36,191
44						169					
46	Undet.	Undet.	Undet.			170					
47						172					
48	51,505	38,051	52,182	4,601	47,246	173					
51	36,269	36,376	35,857	0,158	36,167	176	36,094	37,099	36,883	0,305	36,692
56	51,352	41,363	44,089	2,981	45,601	177	36,237	37,487	42,544	1,928	38,756
57	43,519	42,362	45,257	0,842	43,713	185	37,959	37,962	37,012	0,002	37,960
58						187					
59	38,121	Undet.	43,676	2,777	40,898	189	38,226	37,777	40,655	0,894	38,886
62	Undet.	44,950	Undet.		44,950	190					
63	37,474	37,598	38,357	0,276	37,810	192	36,438	36,470	36,576	0,042	36,495
68	52,042	45,023	Undet.	3,509	48,532	193	38,494	24,935	45,944	6,150	36,457
69						202	44,713	41,624	38,611	1,761	41,650
72	47,978	48,792	47,399	0,404	48,057	203	39,863	41,795	Undet.	0,966	40,829
73	Undet.	47,525	Undet.		47,525	204	34,925	34,831	35,071	0,070	34,942
76	40,978	41,530	41,821	0,247	41,443	205	34,135	33,942	34,100	0,059	34,059
77	35,262	36,126	35,734	0,250	35,708	206	33,628	33,235	33,707	0,146	33,523
78	40,126	38,081	39,850	0,641	39,353	207	33,879	33,427	34,095	0,197	33,800
80	37,232	40,115	36,772	1,046	38,039	211					
82	37,018	37,480	36,547	0,269	37,015	212					
83						214	33,937	34,155	34,529	0,173	34,207
86	38,149	43,414	36,588	2,065	39,384	227	34,216	34,733	34,002	0,217	34,317
87	35,774	36,360	38,661	0,881	36,932	229	38,321	40,088	38,741	0,533	39,050
89	38,290	40,325	41,922	1,051	40,179	230	33,749	33,555	34,073	0,151	33,792
91	37,953	41,716	41,819	0,051	41,767	234	32,194	32,290	32,049	0,070	32,178
93	48,194	50,758	44,406	1,845	47,786	238	32,454	32,454	32,261	0,064	32,390
94	38,306	37,202	37,527	0,327	37,678	249	37,790	36,326	38,022	0,531	37,379
98	54,124	43,750	43,114	3,569	46,996	250	36,564	37,847	38,279	0,515	37,564
99	34,497	34,885	35,119	0,181	34,833	253					
100	44,758	49,627	Undet.	2,434	47,193	256	Undet.	Undet.	Undet.		
104	Undet.	44,741	40,396	2,173	42,568	259					
105	Undet.	Undet.	Undet.			264	Undet.	54,606	Undet.		54,606
106	42,335	45,075	37,627	2,175	41,679	275	43,529	39,352	40,119	1,284	41,000
108	41,017	43,562	45,004	1,166	43,194	281	Undet.	52,332	Undet.		52,332
112	Undet.	45,734	47,250	0,758	46,492	282	36,649	36,151	35,003	0,487	35,934
114	Undet.	Undet.	Undet.			287	35,572	41,401	35,862	1,897	37,612
115	47,651	41,573	44,945	1,758	44,723	288	34,985	35,097	34,832	0,077	34,971
116	54,730	Undet.	Undet.		54,730	289	35,049	35,307	35,519	0,136	35,292
117	37,738	36,895	36,507	0,363	37,047	290	34,873	35,599	35,167	0,211	35,213
120	35,742	36,154	34,730	0,423	35,542	291	35,638	34,633	34,607	0,013	34,620
122						292	34,057	34,808	33,781	0,307	34,215
126						298	36,957	37,107	35,440	0,532	36,501
127	34,850	34,765	34,902	0,040	34,839	309	36,516	36,016	37,902	0,564	36,811
129	37,349	Undet.	40,170	1,411	38,760	310	35,459	35,847	35,705	0,113	35,671
130						329					
133	36,754	36,160	36,020	0,225	36,311						

Tab. 5.1: miR-126 vor TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	37,940	38,839	38,881	0,307	38,553	134	40,982	39,411	40,517	0,466	40,303
6	53,455	43,859	38,199	4,453	45,171	138	37,968	37,701	37,304	0,193	37,657
7	34,957	34,987	35,208	0,079	35,051	139	50,989	Undet.	Undet.		50,989
13						142	37,519	37,928	38,547	0,299	37,998
17	Undet.	Undet.	39,907		39,907	146	38,280	37,318	36,091	0,634	37,230
19						147	40,044	39,922	40,900	0,308	40,289
20	43,381	39,202	54,319	4,507	45,634	148	43,036	41,830	45,756	11,610	43,541
23	39,042	38,992	45,363	0,025	39,017	150	30,889	31,118	31,162	0,085	31,057
25	41,744	46,998	39,661	2,183	42,801	155	39,992	40,441	37,832	0,805	39,422
29	38,435	39,998	38,730	0,480	39,054	164	31,502	31,163	31,211	0,106	31,292
31	38,655	39,163	39,005	0,150	38,941	166	41,272	39,993	39,808	0,460	40,358
36	37,342	35,833	36,453	0,438	36,542	167	Undet.	Undet.	Undet.		
39	37,947	38,022	41,410	0,037	37,985	168	38,983	39,818	39,023	0,272	39,274
44	32,123	31,937	32,064	0,055	32,041	169	30,326	30,321	30,413	0,030	30,353
46	37,380	39,405	39,188	0,642	38,658	170	38,939	40,651	38,827	0,590	39,472
47						172	31,287	31,089	31,017	0,081	31,131
48	36,806	37,815	37,427	0,294	37,349	173	38,698	38,801	38,221	0,179	38,574
51	36,220	36,177	36,014	0,063	36,137	176	35,291	35,583	36,089	0,233	35,654
56	39,850	39,326	37,628	0,670	38,935	177	37,349	37,291	38,423	0,368	37,688
57	39,173	37,329	37,209	0,636	37,903	185	38,780	38,759	39,393	0,208	38,977
58	37,401	38,501	54,115	5,397	43,339	187	40,200	40,689	43,709	1,097	41,532
59	38,044	38,075	38,446	0,129	38,188	189	34,094	34,004	33,939	0,045	34,012
62	38,892	37,771	38,080	0,334	38,248	190					
63	33,830	34,297	34,346	0,164	34,158	192	41,460	40,328	44,912	1,378	42,233
68	40,248	38,948	36,242	1,180	38,480	193	42,217	41,359	51,642	3,294	45,073
69	35,768	35,667	35,953	0,084	35,796	202	43,203	46,010	42,933	0,984	44,049
72	34,196	34,122	34,629	0,158	34,316	203	40,727	40,562	41,955	0,440	41,081
73	36,738	38,432	37,078	0,517	37,416	204	40,913	42,282	40,291	0,588	41,162
76	37,300	38,635	38,066	0,387	38,000	205	39,351	38,893	39,694	0,232	39,312
77	38,339	37,242	37,386	0,344	37,656	206	37,717	36,008	36,796	0,494	36,840
78	34,223	34,003	34,206	0,071	34,144	207	35,655	37,314	36,581	0,480	36,517
80	38,277	37,938	37,686	0,171	37,967	211	46,106	50,327	49,486	1,290	48,640
82	54,398	40,751	42,440	4,295	45,863	212	35,927	36,242	36,932	0,297	36,367
83						214	36,567	37,465	35,417	0,593	36,483
86	38,590	38,650	38,399	0,076	38,546	227	37,651	36,533	36,250	0,428	36,811
87	37,654	37,217	36,745	0,262	37,205	229	36,998	35,898	36,201	0,328	36,366
89	36,443	36,356	36,365	0,028	36,388	230	35,733	35,454	35,731	0,093	35,639
91	34,114	34,513	34,413	0,120	34,347	234	35,493	34,546	34,796	0,283	34,945
93	37,859	36,658	38,360	0,505	37,626	238	35,146	34,536	35,218	0,216	34,967
94	36,311	36,215	36,490	0,081	36,338	249	33,999	33,615	33,321	0,196	33,645
98	37,278	39,098	41,386	1,189	39,254	250	27,942	27,946	28,007	0,021	27,965
99	45,578	37,194	37,433	0,119	37,313	253	37,682	36,643	36,026	0,483	36,784
100	35,580	35,480	36,375	0,283	35,812	256	35,966	35,830	36,445	0,187	36,081
104	37,317	35,783	37,024	0,470	36,708	259					
105	38,174	37,700	39,635	0,582	38,503	264	35,682	35,538	36,274	0,225	35,831
106	35,881	35,574	36,507	0,274	35,987	275	38,134	37,972	37,650	0,142	37,919
108	38,485	36,758	37,905	0,507	37,716	281	40,030	38,907	39,948	0,362	39,628
112	38,219	37,718	41,256	1,105	39,064	282	40,476	37,455	38,609	0,880	38,847
114	34,685	35,190	35,571	0,257	35,149	287	36,302	36,287	37,822	0,509	36,804
115	37,858	38,910	39,748	0,547	38,838	288	Undet.	Undet.	47,442		47,442
116						289	33,687	34,267	33,850	0,173	33,935
117	46,676	53,628	41,869	3,413	47,391	290	32,476	32,521	32,919	0,141	32,638
120	38,929	41,675	40,970	0,823	40,525	291	27,705	27,826	27,813	0,038	27,781
122	40,638	38,525	37,833	0,844	38,999	292	29,638	29,559	29,598	0,023	29,598
126	33,630	37,184	36,654	1,107	35,822	298	34,936	35,039	34,567	0,143	34,847
127	38,080	38,464	37,763	0,203	38,102	309	43,297	50,900	40,271	3,162	44,823
129	Undet.	40,461	39,825	0,318	40,143	310	38,370	38,284	37,350	0,327	38,001
130	38,411	37,428	37,033	0,410	37,624	329	36,700	35,898	35,771	0,291	36,123
133	39,454	39,815	41,239	0,545	40,169						

Tab. 5.3: miR-126 sieben Tage nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	38,393	37,879	47,778	3,218	41,350	134	32,234	32,557	32,751	0,151	32,514
6	38,557	41,681	38,430	1,063	39,556	138					
7	34,111	33,982	34,131	0,047	34,075	139	Undet.	39,002	40,566	0,782	39,784
13						142	33,408	33,515	33,681	0,080	33,535
17	Undet.	39,873	43,082	1,604	41,478	146	34,584	34,385	35,063	0,201	34,678
19	47,930	47,475	38,458	3,084	44,621	147	37,112	38,324	35,714	0,754	37,050
20	39,704	39,108	38,209	0,434	39,007	148	41,907	38,838	41,435	0,954	40,727
23	39,303	38,273	43,949	1,746	40,509	150	41,534	37,801	39,094	1,094	39,476
25						155					
29						164					
31	40,725	36,529	41,107	1,466	39,454	166	48,466	47,385	51,330	1,177	49,060
36	37,619	37,868	39,106	0,460	38,198	167	38,816	39,733	39,245	0,265	39,265
39	34,059	34,650	34,270	0,173	34,327	168	38,348	38,341	37,442	0,301	38,043
44						169					
46	36,444	35,270	35,305	0,017	35,288	170					
47						172					
48	36,227	36,746	36,387	0,153	36,454	173					
51	33,702	33,907	33,814	0,059	33,808	176	30,677	30,587	30,704	0,035	30,656
56	37,367	36,789	36,941	0,173	37,032	177	38,357	37,226	37,546	0,337	37,710
57	37,537	53,382	37,281	0,128	37,409	185	33,494	33,450	33,580	0,038	33,508
58						187					
59	37,329	37,314	37,181	0,047	37,275	189	42,188	Undet.	39,474	1,357	40,831
62	38,343	37,054	45,053	2,480	40,150	190					
63	27,600	27,720	27,665	0,035	27,662	192	38,862	39,163	39,213	0,110	39,079
68	47,447	37,838	38,250	3,137	41,178	193	41,198	41,164	42,492	0,017	41,181
69						202	42,359	41,995	41,356	0,293	41,903
72	34,187	34,226	34,130	0,028	34,181	203	Undet.	39,358	43,077	1,860	41,217
73	38,376	38,363	38,091	0,093	38,277	204	46,874	39,457	39,946	2,395	42,092
76	35,855	36,246	36,434	0,171	36,178	205	38,409	37,088	36,816	0,492	37,437
77	37,233	36,706	36,976	0,152	36,971	206	36,156	36,572	35,455	0,326	36,061
78	34,172	33,851	33,860	0,106	33,961	207	39,876	39,310	39,914	0,195	39,700
80	38,036	38,330	36,875	0,444	37,747	211					
82	35,969	36,575	36,058	0,189	36,201	212					
83	34,434	34,519	34,229	0,086	34,394	214	36,211	36,091	37,695	0,516	36,665
86	37,182	37,240	37,512	0,102	37,311	227	37,372	37,170	37,802	0,186	37,448
87	37,179	37,381	36,914	0,135	37,158	229	34,660	35,493	35,011	0,242	35,054
89	36,745	36,409	35,304	0,435	36,153	230	35,772	36,126	36,714	0,275	36,204
91	34,674	34,889	35,228	0,161	34,930	234	35,017	35,302	35,626	0,176	35,315
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	32,313	32,396	32,480	0,048	32,396
94	38,924	36,645	37,534	0,663	37,701	249	33,130	33,149	33,052	0,030	33,110
98	39,178	Undet.	49,723	5,272	44,450	250	33,388	33,765	34,656	0,376	33,937
99	32,737	32,842	32,680	0,048	32,753	253					
100	36,981	37,115	36,200	0,285	36,766	256	36,008	36,405	35,799	0,178	36,071
104	36,806	37,226	35,285	0,589	36,439	259					
105	37,331	37,121	36,292	0,317	36,914	264	37,672	35,660	37,671	0,001	37,672
106	37,126	37,809	37,536	0,199	37,490	275	40,092	39,196	38,489	0,464	39,259
108	36,652	37,316	38,232	0,458	37,400	281	28,151	28,285	28,282	0,044	28,239
112	36,112	37,099	36,296	0,303	36,502	282	33,979	33,347	33,831	0,191	33,719
114	36,634	35,904	36,405	0,216	36,314	287	Undet.	Undet.	Undet.		
115	38,143	37,530	36,069	0,615	37,247	288	38,912	39,806	Undet.	0,447	39,359
116	36,515	36,557	35,539	0,333	36,204	289	35,300	34,973	34,405	0,261	34,893
117	53,043	39,636	38,477	46,740	43,719	290	31,685	31,681	31,532	0,050	31,632
120	37,804	38,508	38,560	0,244	38,291	291	31,641	31,492	31,682	0,058	31,605
122						292	36,673	36,267	36,747	0,149	36,562
126						298	38,093	38,872	38,086	0,003	38,090
127	41,261	37,950	41,293	0,016	41,277	309	39,753	38,311	39,079	0,417	39,048
129	47,470	41,444	43,238	17,870	44,051	310	Undet.	38,631	39,790	0,580	39,211
130						329					
133	38,493	37,318	37,465	0,370	37,758						

Tab. 6.1: miR-133 vor TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2						134	43,068	42,107	42,539	0,278	42,571
6	Undet.	54,369	47,760	3,305	51,065	138	40,202	39,872	39,805	0,123	39,960
7	34,765	34,544	34,735	0,069	34,681	139	48,134	47,431	Undet.	0,351	47,782
13						142	41,698	41,850	41,172	0,205	41,573
17	49,813	42,269	46,186	2,178	46,090	146	40,594	40,654	40,489	0,048	40,579
19	52,501	51,650	Undet.	0,426	52,075	147	42,033	41,840	41,952	0,056	41,942
20	40,686	52,741	50,096	3,658	47,841	148	46,941	48,177	45,521	0,767	46,880
23	Undet.	41,591	53,089	5,749	47,340	150	42,923	43,460	43,417	0,172	43,266
25	46,775	40,191	52,637	3,595	46,534	155	44,817	46,264	46,485	0,523	45,855
29	42,732	40,399	45,559	1,492	42,897	164	41,657	42,256	42,469	0,243	42,127
31	39,766	39,221	39,388	0,161	39,458	166	43,031	45,834	43,083	0,926	43,983
36	42,886	43,995	41,963	0,588	42,948	167	45,661	47,104	48,191	0,733	46,985
39	Undet.	51,849	46,862	2,493	49,355	168	48,146	46,379	48,900	0,747	47,808
44	34,779	35,400	35,836	0,307	35,339	169	50,473	52,391	49,831	0,769	50,899
46	Undet.	Undet.	54,995		54,995	170	49,084	41,997	47,499	2,147	46,193
47						172	39,313	39,002	38,921	0,120	39,079
48	Undet.	Undet.	47,918		47,918	173	45,475	46,085	44,221	0,549	45,260
51	41,926	42,111	42,167	0,073	42,068	176	48,949	49,279	46,895	0,746	48,374
56	47,509	45,744	40,533	2,094	44,595	177	44,317	41,825	42,701	0,730	42,948
57	Undet.	49,555	40,910	4,322	45,233	185	47,605	46,618	44,357	0,961	46,193
58	39,077	39,710	41,308	0,664	40,032	187	50,553	54,327	47,473	1,982	50,785
59	Undet.	Undet.	Undet.			189	43,960	44,327	42,659	0,506	43,649
62	Undet.	49,514	Undet.		49,514	190					
63	36,301	36,020	36,304	0,094	36,208	192	Undet.	Undet.	50,272		50,272
68	Undet.	Undet.	40,015		40,015	193	Undet.	Undet.	Undet.		
69	39,813	46,166	Undet.	3,177	42,990	202	Undet.	Undet.	Undet.		
72	44,052	45,293	44,328	0,376	44,557	203	Undet.	54,374	Undet.		54,374
73	42,329	48,336	Undet.	3,003	45,332	204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	53,459	47,938	50,488	1,595	50,628	205	Undet.	Undet.	Undet.		
77	40,340	41,551	41,173	0,358	41,022	206	51,110	Undet.	Undet.		51,110
78	41,855	42,764	43,173	0,389	42,597	207	53,039	50,048	54,681	1,356	52,589
80	39,933	39,287	40,258	0,285	39,826	211	52,015	46,010	52,449	2,078	50,158
82	41,255	42,319	41,605	0,313	41,726	212	Undet.	52,335	51,335	0,500	51,835
83	41,186	40,055	40,310	0,343	40,517	214					
86	Undet.	Undet.	Undet.			227	49,145	Undet.	Undet.		49,145
87	40,748	40,291	40,013	0,214	40,350	229	39,924	40,397	40,086	0,139	40,136
89	47,757	Undet.	50,007	1,125	48,882	230	38,525	38,181	42,330	1,329	39,679
91	41,481	43,285	42,803	0,539	42,523	234	36,525	36,546	36,376	0,054	36,482
93	Undet.	51,528	Undet.		51,528	238	40,240	40,185	40,351	0,049	40,259
94	47,055	44,965	48,008	0,899	46,676	249	39,245	39,637	40,057	0,234	39,646
98	46,280	Undet.	50,662	2,191	48,471	250	42,669	42,791	41,700	0,345	42,387
99	48,421	48,645	47,236	0,437	48,101	253	51,508	46,129	52,838	2,051	50,158
100	48,660	48,794	44,678	1,350	47,378	256	44,733	48,015	45,491	0,992	46,080
104	48,170	47,916	49,279	0,419	48,455	259					
105	46,184	45,253	44,396	0,516	45,278	264	Undet.	Undet.	Undet.		
106	45,439	43,005	52,212	2,755	46,885	275	Undet.	52719,000	Undet.		52,719
108	46,566	Undet.	46,263	0,151	46,414	281	51,440	Undet.	Undet.		51,440
112	Undet.	Undet.	Undet.			282	49,551	50,002	50,447	0,259	50,000
114	43,096	53,582	46,962	30,610	47,880	287	50,611	49,546	46,166	13,400	48,775
115	Undet.	52,988	Undet.		52,988	288	49,477	43,161	43,968	1,985	45,535
116	52,971	Undet.	Undet.		52,971	289	38,772	39,373	38,444	0,272	38,863
117	47,605	45,582	43,512	1,182	45,566	290	36,011	36,027	37,308	0,008	36,019
120	43,236	43,827	43,948	0,220	43,670	291	37,489	38,200	37,695	0,211	37,795
122	40,859	40,583	40,470	0,115	40,637	292	39,698	40,031	40,425	0,210	40,051
126	42,023	41,718	41,685	0,108	41,808	298	42,837	43,954	41,921	0,588	42,904
127	43,415	42,901	42,473	0,273	42,930	309	47,521	45,992	45,239	0,671	46,251
129	52,230	46,788	47,811	1,670	48,943	310	45,602	44,669	46,739	0,598	45,670
130	44,192	43,851	Undet.	0,170	44,021	329	43,083	44,747	45,855	0,806	44,562
133	42,701	41,874	42,800	0,294	42,458						

Tab. 6.2: miR-133 einen Tag nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	48,403	51,901	45,328	1,899	48,544	134	40,699	41,474	41,137	0,224	41,103
6	45,296	46,561	44,426	0,620	45,428	138	45,062	46,192	46,222	0,015	46,207
7	Undet.	Undet.	Undet.			139	53,269	Undet.	44,853	4,208	49,061
13						142	44,233	44,876	43,048	0,535	44,052
17	38,884	37,989	37,986	0,002	37,987	146	40,944	41,027	41,220	0,082	41,064
19						147	44,205	44,124	44,032	0,050	44,120
20	45,995	40,226	42,913	1,667	43,045	148	46,657	42,019	40,449	1,864	43,042
23	37,250	37,312	36,625	0,219	37,062	150	36,649	45,358	43,952	2,700	41,986
25	47,849	54,463	Undet.	3,307	51,156	155					
29	50,172	40,671	45,589	2,743	45,477	164	40,612	41,072	40,595	0,156	40,760
31	37,138	37,013	37,017	0,041	37,056	166	43,569	41,595	42,466	0,571	42,543
36	48,440	53,691	43,715	2,881	48,615	167					
39	41,424	41,116	41,969	0,249	41,503	168	46,401	Undet.	48,747	1,173	47,574
44	40,103	Undet.	46,044	2,970	43,073	169	52,756	52,722	54,753	0,671	53,410
46	36,737	39,195	38,277	0,717	38,070	170	46,018	47,815	52,032	1,782	48,622
47						172	41,829	42,170	42,768	0,274	42,256
48	33,631	33,999	33,710	0,112	33,780	173					
51	46,940	47,248	53,538	2,150	49,242	176	48,842	52,246	49,658	1,026	50,249
56	46,308	39,533	43,486	1,965	43,109	177	42,473	42,386	42,391	0,028	42,417
57	Undet.	Undet.	43,054		43,054	185	46,556	50,004	50,903	1,325	49,154
58	Undet.	50,648	49,134	0,757	49,891	187	45,009	47,237	46,368	0,648	46,205
59	Undet.	Undet.	41,206		41,206	189	41,210	42,615	42,884	0,519	42,236
62	41,640	39,572	37,455	1,208	39,556	190					
63	40,164	40,290	40,489	0,095	40,314	192	52,060	Undet.	Undet.		52,060
68	38,214	36,779	38,127	0,465	37,707	193	Undet.	Undet.	Undet.		
69	Undet.	Undet.	Undet.			202	Undet.	Undet.	Undet.		
72						203	Undet.	48,517	47,588	0,464	48,053
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	42,169	42,941	42,858	0,244	42,656	205	46,505	Undet.	Undet.		46,505
77	43,508	43,693	42,275	0,445	43,159	206	Undet.	44,789	54,111	4,661	49,450
78	42,689	41,124	43,366	0,664	42,393	207	39,636	38,678	40,882	0,638	39,732
80	41,006	43,801	41,887	0,825	42,231	211	45,550	49,678	48,613	1,237	47,947
82	40,022	41,206	40,552	0,343	40,593	212	52,481	44,617	Undet.	3,932	48,549
83	47,456	Undet.	51,100	1,822	49,278	214	Undet.	Undet.	Undet.		
86	51,556	46,511	47,057	1,598	48,375	227	Undet.	Undet.	Undet.		
87	49,316	45,748	51,518	1,681	48,861	229	39,632	37,979	37,643	0,615	38,418
89	Undet.	Undet.	Undet.			230	36,876	37,140	37,139	0,088	37,052
91	45,517	42,750	42,796	0,023	42,773	234	36,808	37,030	36,977	0,067	36,939
93	Undet.	Undet.	54,035		54,035	238	32,219	31,969	32,188	0,079	32,125
94	43,399	49,359	54,044	3,080	48,934	249	40,254	40,769	41,762	0,442	40,928
98	Undet.	47,831	48,346	0,257	48,089	250	44,069	43,919	44,139	0,065	44,042
99	37,935	39,447	38,243	0,461	38,541	253	50,976	46,084	51,396	1,705	49,485
100	Undet.	Undet.	Undet.			256	43,033	43,193	45,309	0,734	43,845
104	Undet.	Undet.	43,965		43,965	259					
105	43,616	46,345	45,130	0,789	45,031	264	Undet.	Undet.	52,224		52,224
106	40,907	41,829	41,385	0,266	41,374	275	51,335	52,018	52,247	0,274	51,867
108	Undet.	Undet.	Undet.			281	48,753	45,376	36,122	3,775	43,417
112	45,462	51,342	41,198	2,941	46,001	282	36,608	36,665	37,346	0,237	36,873
114	49,574	45,717	51,474	1,694	48,922	287	48,410	45,587	44,240	1,229	46,079
115	45,004	52,335	47,205	2,172	48,181	288	45,224	44,748	48,177	1,072	46,050
116	Undet.	Undet.	Undet.			289	34,657	34,856	34,790	0,058	34,768
117	41,891	44,337	42,600	0,726	42,943	290	35,807	36,462	35,868	0,209	36,046
120	40,267	40,991	40,496	0,214	40,585	291	37,475	37,834	37,399	0,134	37,569
122						292	41,766	42,849	43,566	0,523	42,727
126	40,707	40,779	41,544	0,268	41,010	298	42,323	41,494	41,692	0,250	41,837
127	43,759	44,008	45,256	0,463	44,341	309	40,200	39,340	39,904	0,252	39,815
129	49,905	44,144	53,946	2,844	49,332	310	44,126	44,009	45,077	0,338	44,404
130						329	48,355	47,387	46,096	0,654	47,279
133	40,846	40,641	40,792	0,061	40,760						

Tab. 6.3: miR-133 sieben Tage nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	Undet.	51,538	Undet.		51,538	134	40,142	39,982	40,625	0,193	40,250
6	48,509	48,034	44,716	1,193	47,086	138					
7	42,034	42,385	42,272	0,103	42,230	139	45,275	46,229	Undet.	0,477	45,752
13						142	40,037	40,783	40,299	0,219	40,373
17	43,873	41,185	41,214	0,015	41,199	146	42,619	42,549	42,561	0,022	42,576
19	47,500	48,590	Undet.	0,545	48,045	147	43,324	42,483	42,551	0,270	42,786
20	Undet.	38,861	39,036	0,087	38,948	148	46,178	52,361	42,949	2,761	47,162
23	44,054	47,646	46,557	1,063	46,086	150	44,672	45,587	43,534	0,594	44,598
25						155					
29						164					
31	49,154	42,148	47,266	2,093	46,190	166	47,562	46,795	44,312	0,981	46,223
36	44,977	47,467	44,648	0,890	45,697	167	46,403	43,833	46,247	0,832	45,494
39	32,959	32,791	32,924	0,051	32,892	168	44,766	48,570	45,088	1,218	46,141
44						169					
46	38,017	37,859	38,171	0,090	38,016	170					
47						172					
48	51,970	46,962	54,334	2,173	51,089	173					
51	40,955	40,854	40,720	0,068	40,843	176	45,573	45,200	44,809	0,220	45,194
56	42,702	Undet.	43,904	0,601	43,303	177	42,912	44,997	43,708	0,607	43,872
57	Undet.	49,060	Undet.		49,060	185	43,899	46,087	43,698	0,765	44,561
58						187					
59	39,127	39,949	Undet.	0,411	39,538	189	Undet.	Undet.	Undet.		
62	43,248	Undet.	Undet.		43,248	190					
63	42,901	42,121	42,394	0,229	42,472	192	Undet.	53,385	Undet.		53,385
68	Undet.	Undet.	Undet.			193	Undet.	Undet.	Undet.		
69						202	Undet.	Undet.	Undet.		
72	40,996	41,885	40,665	0,364	41,182	203	Undet.	54,421	52,025	1,198	53,223
73	Undet.	47,179	46,359	0,410	46,769	204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	44,059	47,956	47,823	1,277	46,613	205	Undet.	54,932	49,969	2,482	52,450
77	40,060	40,441	40,647	0,172	40,383	206	Undet.	47,544	Undet.		47,544
78	43,027	41,043	44,184	0,917	42,751	207	44,187	50,598	44,336	0,074	44,262
80	41,903	41,756	41,883	0,046	41,847	211					
82	38,557	38,511	38,823	0,097	38,630	212					
83						214	52,876	Undet.	53,442	0,283	53,159
86	45,892	46,089	48,555	0,857	46,845	227	Undet.	Undet.	46,825		46,825
87	Undet.	Undet.	Undet.			229	34,625	34,996	34,639	0,121	34,753
89	Undet.	Undet.	Undet.			230	37,152	37,340	37,285	0,056	37,259
91	52,704	47,255	48,183	1,683	49,381	234	36,969	36,153	36,514	0,236	36,546
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	39,784	40,498	40,325	0,215	40,202
94	43,135	44,423	43,901	0,374	43,820	249	39,168	39,304	38,889	0,122	39,120
98	53,323	53,818	Undet.	0,247	53,571	250	49,343	54,210	53,184	1,482	52,246
99	37,397	37,047	36,251	0,339	36,898	253					
100	Undet.	Undet.	50,106		50,106	256	Undet.	Undet.	47,094		47,094
104	44,717	44,860	46,898	0,704	45,492	259					
105	46,825	43,957	46,273	0,879	45,685	264	49,056	Undet.	Undet.		49,056
106	Undet.	47,417	Undet.		47,417	275	42,907	54,989	48,497	3,491	48,798
108	52,492	Undet.	Undet.		52,492	281	47,408	47,363	48,871	0,495	47,881
112	Undet.	Undet.	47,206		47,206	282	50,042	47,624	44,271	1,673	47,313
114	52,296	Undet.	54,299	1,002	53,297	287	45,974	47,681	48,144	0,660	47,266
115	45,290	44,775	Undet.	0,257	45,032	288	42,422	42,557	40,715	0,593	41,898
116	48,838	46,431	44,943	1,135	46,737	289	36,051	34,839	35,529	0,351	35,473
117	41,273	47,050	46,905	0,072	46,978	290	35,699	34,305	36,367	0,607	35,457
120	40,702	40,808	41,012	0,091	40,841	291	43,325	Undet.	Undet.		43,325
122						292	44,774	42,304	44,303	0,757	43,794
126						298	47,489	51,411	47,224	1,354	48,708
127	41,719	40,810	41,689	0,298	41,406	309	46,155	49,502	51,445	1,545	49,034
129	46,130	43,639	45,208	0,727	44,992	310	42,624	41,539	41,980	0,315	42,047
130						329					
133	41,164	41,587	42,836	0,502	41,862						

Tab. 7.2: miR-199 einen Tag nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	49,178	46,483	47,357	0,794	47,673	134	41,167	41,692	40,750	0,273	41,203
6	48,671	Undet.	51,261	1,295	49,966	138	41,697	39,039	41,954	0,932	40,897
7	Undet.	Undet.	Undet.			139	Undet.	Undet.	46,535		46,535
13						142	41,090	Undet.	47,511	3,210	44,301
17						146	Undet.	Undet.	Undet.		
19						147	43,846	48,121	44,634	1,314	45,534
20	44,395	43,548	43,990	0,245	43,978	148	44,772	Undet.	51,127	3,177	47,949
23	Undet.	Undet.	Undet.			150	43,975	40,511	42,426	1,002	42,304
25	48,012	46,445	50,636	1,223	48,364	155					
29	45,260	43,004	47,248	1,226	45,171	164	Undet.	Undet.	Undet.		
31	39,283	41,055	40,402	0,517	40,247	166	Undet.	Undet.	Undet.		
36	47,154	45,906	49,237	0,972	47,432	167					
39	46,233	47,468	46,563	0,369	46,755	168	Undet.	49,787	Undet.		49,787
44	51,266	46,615	38,296	3,794	45,392	169	39,587	41,786	42,515	0,880	41,296
46	Undet.	50,253	44,782	2,735	47,517	170	Undet.	48,314	52,545	2,116	50,429
47						172	41,723	39,216	43,717	1,302	41,552
48	41,352	42,168	40,790	0,400	41,437	173					
51	49,451	Undet.	43,784	2,833	46,618	176	Undet.	49,939	Undet.		49,939
56	42,143	45,240	43,733	0,894	43,706	177	Undet.	45,349	46,345	0,498	45,847
57	42,554	42,043	39,061	1,089	41,219	185	41,895	Undet.	Undet.		41,895
58	44,799	45,229	47,197	0,738	45,742	187	Undet.	Undet.	Undet.		
59	50,068	44,081	51,156	2,200	48,435	189	Undet.	50,335	43,311	3,512	46,823
62	40,672	38,261	42,587	1,252	40,507	190					
63	41,061	42,738	40,688	0,630	41,496	192	Undet.	Undet.	Undet.		
68	42,806	50,587	46,680	2,246	46,691	193	Undet.	Undet.	Undet.		
69	50,005	53,963	45,995	2,300	49,988	202	Undet.	Undet.	Undet.		
72	48,443	48,644	40,443	0,101	48,543	203	43,964	43,919	48,946	0,023	43,942
73	51,808	44,976	Undet.	3,416	48,392	204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	47,078	40,666	41,071	3,206	43,872	205	53,157	Undet.	Undet.		53,157
77	47,155	Undet.	45,330	0,912	46,243	206	Undet.	47,051	47,047	0,002	47,049
78	Undet.	51,057	Undet.		51,057	207	Undet.	Undet.	Undet.		
80	52,692	Undet.	46,187	3,252	49,440	211	Undet.	Undet.	Undet.		
82	45,653	45,251	43,631	0,618	44,845	212	Undet.	Undet.	44,665		44,665
83	46,583	Undet.	48,118	0,767	47,350	214	50,791	45,161	Undet.	2,815	47,976
86	40,304	37,373	44,785	2,155	40,821	227	42,632	47,969	43,077	1,710	44,559
87	47,626	40,798	52,900	3,503	47,108	229	44,412	Undet.	49,717	2,653	47,064
89	48,532	47,548	Undet.	0,492	48,040	230	48,165	42,431	Undet.	2,867	45,298
91	39,832	43,739	48,944	2,639	44,172	234	31,437	31,929	31,762	0,145	31,709
93	54,035	39,004	53,513	4,926	48,851	238	31,810	31,968	31,766	0,061	31,848
94	54,919	41,651	47,269	3,845	47,947	249	Undet.	44,303	48,268	1,983	46,286
98	53,344	47,248	45,637	2,347	48,743	250	37,429	38,468	37,755	0,307	37,884
99	38,452	40,102	Undet.	0,825	39,277	253	43,624	Undet.	Undet.		43,624
100	47,167	40,522	42,842	1,947	43,510	256	40,854	40,585	39,923	0,277	40,454
104	42,015	53,050	45,022	3,294	46,696	259					
105	47,489	38,675	43,426	4,407	43,082	264	50,799	53,589	Undet.	1,395	52,194
106	50,893	47,010	52,939	1,739	50,280	275	43,091	41,923	39,371	1,098	41,462
108	50,113	50,234	53,274	1,034	51,207	281	41,080	40,865	41,070	0,070	41,005
112	53,853	51,500	Undet.	1,177	52,676	282	38,875	39,173	40,480	0,493	39,510
114	44,498	Undet.	Undet.		44,498	287	41,664	40,942	44,850	1,201	42,485
115	Undet.	43,174	47,296	2,061	45,235	288	Undet.	Undet.	Undet.		
116	39,274	38,700	37,491	0,525	38,488	289	38,531	42,940	Undet.	2,205	40,736
117	44,518	43,599	42,209	0,671	43,442	290	46,505	Undet.	Undet.		46,505
120	47,088	Undet.	Undet.		47,088	291	37,903	37,102	37,293	0,241	37,433
122						292	Undet.	Undet.	Undet.		
126	Undet.	Undet.	Undet.			298	43,681	53,608	47,498	2,891	48,262
127	Undet.	Undet.	Undet.			309	Undet.	Undet.	Undet.		
129	50,713	Undet.	44,593	3,060	47,653	310	Undet.	Undet.	Undet.		
130						329	Undet.	Undet.	Undet.		
133	40,051	38,674	38,980	0,417	39,235						

Tab. 7.3: miR-199 sieben Tage nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	49,053	52,317	47,334	1,461	49,568	134	41,095	37,524	42,298	1,434	40,306
6	47,211	45,570	49,275	1,072	47,352	138					
7	43,284	41,552	44,130	0,759	42,989	139	Undet.	Undet.	42,100		42,100
13						142	41,875	38,088	40,138	1,094	40,034
17	49,955	43,637	Undet.	3,159	46,796	146	49,628	Undet.	Undet.		49,628
19	46,212	47,709	46,950	0,432	46,957	147	Undet.	Undet.	40,973		40,973
20	44,740	40,526	41,949	1,238	42,405	148	42,671	52,706	Undet.	5,017	4,769
23						150	Undet.	Undet.	Undet.		
25						155					
29						164					
31	Undet.	Undet.	Undet.			166	43,118	47,925	42,943	1,632	44,662
36	51,004	42,528	47,601	2,463	47,044	167	Undet.	Undet.	Undet.		
39	37,420	38,187	42,494	1,579	39,367	168	46,567	Undet.	51,334	2,383	48,951
44						169					
46	48,490	48,267	Undet.	0,112	48,378	170					
47						172					
48	43,382	42,850	43,139	0,154	43,124	173					
51	44,214	46,827	44,141	0,037	44,178	176	42,159	41,967	40,742	0,444	41,623
56	48,835	41,524	42,446	2,299	44,268	177	Undet.	49,935	47,378	1,278	48,656
57	42,717	41,415	41,794	0,387	41,975	185	38,926	42,340	41,894	1,072	41,053
58						187					
59	50,157	51,079	Undet.	0,461	50,618	189	Undet.	Undet.	Undet.		
62	44,628	43,495	45,809	0,668	44,644	190					
63	40,680	40,446	39,386	0,398	40,171	192	Undet.	Undet.	Undet.		
68	47,265	47,838	46,059	0,524	47,054	193	Undet.	Undet.	Undet.		
69						202	Undet.	Undet.	Undet.		
72	14,189	26,089	15,066	3,829	18,448	203	Undet.	Undet.	Undet.		
73	Undet.	Undet.	41,597		41,597	204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	52,020	43,295	45,422	2,627	46,912	205	Undet.	41,646	43,275	0,814	42,461
77	42,725	Undet.	Undet.		42,725	206	51,733	51,745	49,966	0,006	51,739
78	Undet.	Undet.	Undet.			207	44,795	Undet.	Undet.		44,795
80	46,846	52,515	51,162	1,709	50,174	211					
82	47,696	49,585	53,851	1,820	50,378	212					
83						214	Undet.	44,578	Undet.		44,578
86	Undet.	Undet.	52,234		52,234	227	48,560	Undet.	Undet.		48,560
87	50,728	46,914	47,726	1,160	48,456	229	46,243	Undet.	48,007	0,882	47,125
89	52,099	46,987	45,384	2,025	48,157	230	Undet.	48,003	43,065	2,469	45,534
91	Undet.	Undet.	Undet.			234	51,628	Undet.	Undet.		51,628
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	42,846	47,831	44,129	1,494	44,935
94	54,822	50,119	46,588	2,385	50,510	249	48,758	41,904	40,606	2,529	43,756
98	51,374	48,421	43,598	2,266	47,798	250	Undet.	Undet.	Undet.		
99	36,746	36,433	40,279	1,233	37,819	253					
100	41,594	45,573	52,515	3,191	46,561	256	Undet.	47,758	42,579	2,589	45,169
104	49,340	50,790	48,138	0,767	49,423	259					
105	45,578	Undet.	43,601	0,989	44,590	264	Undet.	Undet.	41,873		41,873
106	53,114	Undet.	50,368	1,373	51,741	275	Undet.	Undet.	46,583		46,583
108	Undet.	Undet.	Undet.			281	35,235	35,784	37,419	0,656	36,146
112	Undet.	49,882	Undet.		49,882	282	Undet.	Undet.	Undet.		
114	Undet.	Undet.	Undet.			287	40,583	Undet.	Undet.		40,583
115	Undet.	Undet.	Undet.			288	42,953	48,732	Undet.	2,890	45,842
116	Undet.	52,865	49,145	1,860	51,005	289	Undet.	Undet.	Undet.		
117	Undet.	45,015	50,028	2,507	47,522	290	52,682	Undet.	43,902	4,390	48,292
120	45,322	49,024	49,710	1,363	48,019	291	Undet.	Undet.	Undet.		
122						292	Undet.	43,304	Undet.		43,304
126						298	Undet.	Undet.	38,251		38,251
127	Undet.	Undet.	Undet.			309	Undet.	Undet.	Undet.		
129	Undet.	50,261	Undet.		50,261	310	49,458	47,501	Undet.	0,978	48,480
130						329					
133	51,405	Undet.	Undet.		51,405						

Tab. 8.1: miR-208a vor TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	50,279	40,168	45,422	2,919	45,289	134	35,833	35,887	35,357	0,168	35,692
6	45,356	39,064	46,286	2,268	43,569	138	34,032	34,138	32,907	0,394	33,692
7	Undet.	Undet.	Undet.			139	53,951	53,975	54,511	0,183	54,145
13						142	Undet.	Undet.	Undet.		
17	Undet.	Undet.	Undet.			146	46,337	44,626	45,758	0,502	45,574
19	52,955	53,667	46,772	2,189	51,131	147	39,320	Undet.	47,724	4,202	43,522
20	Undet.	Undet.	Undet.			148	52,332	Undet.	Undet.		52,332
23	Undet.	Undet.	Undet.			150	45,825	45,945	39,253	0,060	45,885
25	54,347	51,994	Undet.	1,177	53,170	155	Undet.	48,735	Undet.		48,735
29	Undet.	Undet.	54,985		54,985	164	38,296	37,061	37,253	0,384	37,537
31	Undet.	Undet.	Undet.			166	48,370	46,092	49,151	0,918	47,871
36	41,702	52,465	50,573	3,318	48,246	167	Undet.	Undet.	Undet.		
39	Undet.	Undet.	Undet.			168	50,464	46,801	45,393	1,511	47,553
44	48,228	47,212	48,496	0,391	47,979	169	47,325	38,486	49,268	3,318	45,026
46	Undet.	Undet.	Undet.			170	Undet.	Undet.	Undet.		
47						172	33,572	33,248	33,268	0,105	33,362
48	52,306	48,416	Undet.	1,945	50,361	173	Undet.	50,429	Undet.		50,429
51	Undet.	Undet.	Undet.			176	Undet.	Undet.	Undet.		
56	Undet.	Undet.	45,924		45,924	177	Undet.	41,803	51,637	4,917	46,720
57	50,738	47,519	44,087	1,920	47,448	185	Undet.	Undet.	Undet.		
58	45,672	44,709	43,338	0,677	44,573	187	Undet.	Undet.	Undet.		
59	51,490	45,449	49,220	1,762	48,720	189	Undet.	Undet.	Undet.		
62	48,276	46,709	46,188	0,627	47,057	190					
63	Undet.	Undet.	Undet.			192	Undet.	53,038	Undet.		53,038
68	Undet.	50,429	Undet.		50,429	193	Undet.	Undet.	51,200		51,200
69	53,985	54,044	52,552	0,488	53,527	202	Undet.	Undet.	Undet.		
72	Undet.	Undet.	Undet.			203	Undet.	Undet.	Undet.		
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	47,254	48,238	49,165	0,552	48,219	205	Undet.	Undet.	Undet.		
77	48,795	52,049	48,889	0,047	48,842	206	49,024	51,874	Undet.	1,425	50,449
78	Undet.	Undet.	Undet.			207	Undet.	Undet.	Undet.		
80	40,482	36,288	40,490	0,004	40,486	211	Undet.	Undet.	46,431		46,431
82	45,954	Undet.	Undet.		45,954	212	35,414	35,565	35,928	0,153	35,636
83	36,339	36,921	39,578	0,997	37,613	214	40,525	40,371	40,719	0,101	40,539
86	38,025	40,683	37,218	1,047	38,642	227	33,013	32,947	32,956	0,020	32,972
87	36,635	36,270	37,209	0,273	36,704	229	33,552	33,544	33,402	0,049	33,499
89	47,775	44,252	48,132	1,238	46,720	230	35,471	35,420	35,008	0,146	35,299
91	Undet.	Undet.	Undet.			234	33,505	33,416	33,945	0,164	33,622
93	54,235	53,972	53,088	0,347	53,765	238	34,326	35,075	35,498	0,342	34,966
94	50,844	53,871	50,064	1,161	51,593	249	40,002	35,919	36,209	1,315	37,377
98	Undet.	Undet.	50,919		50,919	250	29,471	29,241	29,287	0,070	29,333
99	44,148	44,669	42,937	0,513	43,918	253	48,723	47,221	47,738	0,440	47,894
100	48,570	49,553	50,020	0,427	49,381	256	40,638	40,228	40,214	0,139	40,360
104	Undet.	51,096	44,285	3,405	47,690	259					
105	Undet.	Undet.	Undet.			264	Undet.	Undet.	Undet.		
106	52,286	50,574	51,213	0,500	51,357	275	Undet.	54,242	54,256	0,007	54,249
108	47,329	46,481	46,690	0,255	46,833	281	41,066	40,668	40,486	0,171	40,740
112	Undet.	Undet.	Undet.			282	37,852	39,427	39,084	0,478	38,788
114	Undet.	Undet.	Undet.			287	35,251	35,922	35,330	0,212	35,501
115	43,963	44,162	49,112	1,684	45,746	288	38,011	37,791	36,760	0,385	37,521
116	41,507	38,066	39,614	0,995	39,729	289	31,571	31,294	30,156	0,433	31,007
117	50,155	39,343	52,975	4,154	47,491	290	33,870	33,719	33,718	0,051	33,769
120	45,287	44,625	49,494	1,525	46,468	291	29,086	28,704	27,630	0,436	28,473
122	44,945	45,501	42,981	0,764	44,476	292	33,522	32,845	33,815	0,287	33,394
126	47,358	46,609	45,944	0,408	46,637	298	41,779	37,136	40,909	1,425	39,941
127	Undet.	Undet.	Undet.			309	43,416	46,865	47,693	1,310	45,992
129	48,223	48,828	48,741	0,189	48,597	310	49,355	39,899	39,942	0,022	39,921
130	37,527	37,461	37,391	0,039	37,460	329	44,960	49,380	42,787	1,940	45,709
133	35,433	35,276	35,611	0,097	35,440						

Tab. 8.2: miR-208a einen Tag nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	Undet.	47,551	Undet.		47,551	134	52,488	52,376	50,907	0,509	51,923
6	50,318	51,950	45,109	2,063	49,126	138	27,674	27,269	27,475	0,117	27,473
7	47,086	41,915	47,378	1,774	45,460	139	54,701	38,584	36,380	5,775	43,222
13						142	Undet.	Undet.	Undet.		
17	44,236	45,326	37,755	2,363	42,439	146	47,288	46,843	43,516	1,190	45,882
19						147	48,654	48,527	46,917	0,559	48,033
20	Undet.	Undet.	53,935		53,935	148	49,781	49,560	49,734	0,067	49,692
23	49,462	44,540	44,170			150	40,763	50,305	50,156	0,074	50,230
25	Undet.	Undet.	Undet.			155					
29	Undet.	53,432	Undet.		53,432	164	38,381	Undet.	51,624	6,622	45,003
31	Undet.	Undet.	Undet.			166	44,670	44,763	47,864	1,050	45,766
36	54,112	Undet.	Undet.		54,112	167					
39	Undet.	Undet.	Undet.			168	Undet.	Undet.	Undet.		
44	Undet.	45,165	51,220	3,027	48,192	169	43,071	42,978	Undet.	0,047	43,024
46	47,952	43,773	53,389	2,784	48,371	170	Undet.	41,419	Undet.		41,419
47						172	37,516	37,609	36,897	0,223	37,341
48	43,510	44,760	44,838	0,430	44,369	173					
51	46,441	37,879	38,046	0,083	37,963	176	Undet.	39,368	Undet.		39,368
56	Undet.	Undet.	Undet.			177	46,539	46,797	Undet.	0,129	46,668
57	53,138	51,779	49,032	1,207	51,316	185	45,360	Undet.	Undet.		45,360
58	Undet.	54,769	39,097	7,836	46,933	187	Undet.	Undet.	Undet.		
59	Undet.	Undet.	Undet.			189	41,529	42,476	Undet.	0,474	42,003
62	48,539	40,374	48,076	2,648	45,663	190					
63	Undet.	Undet.	Undet.			192	49,009	Undet.	Undet.		49,009
68	46,438	Undet.	45,141	0,648	45,789	193	52,700	Undet.	Undet.		52,700
69	53,829	47,894	Undet.	2,968	50,861	202	42,065	50,313	52,148	3,101	48,176
72	Undet.	Undet.	Undet.			203	Undet.	Undet.	51,138		51,138
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	43,782	39,104	42,840	2,339	41,443	205	Undet.	Undet.	Undet.		
77	Undet.	Undet.	Undet.			206	Undet.	44,832	Undet.		44,832
78	Undet.	Undet.	Undet.			207	Undet.	Undet.	Undet.		
80	43,211	41,522	38,656	1,329	41,130	211	Undet.	Undet.	Undet.		
82	35,099	36,241	35,720	0,330	35,687	212	47,214	46,486	46,567	0,230	46,755
83	42,240	41,993	44,278	0,724	42,837	214	43,175	43,436	42,631	0,237	43,081
86	31,427	31,044	31,215	0,111	31,229	227	30,931	31,237	31,322	0,119	31,163
87	37,864	37,749	37,587	0,080	37,733	229	29,246	29,242	28,964	0,093	29,151
89	47,219	47,430	47,087	0,100	47,245	230	29,965	30,076	29,925	0,045	29,989
91	Undet.	Undet.	Undet.			234	28,905	28,957	28,157	0,259	28,673
93	43,864	43,597	43,594	0,089	43,685	238	30,167	29,747	29,712	0,146	29,875
94	45,192	43,753	43,553	0,516	44,166	249	36,959	39,188	37,048	0,729	37,732
98	Undet.	Undet.	Undet.			250	36,388	39,131	39,247	0,934	38,255
99	48,153	49,368	47,057	0,667	48,193	253	49,899	49,985	49,852	0,039	49,912
100	46,859	39,185	42,085	2,237	42,710	256	46,094	45,879	44,238	0,586	45,404
104	44,673	44,455	40,658	1,303	43,262	259					
105	49,228	46,090	49,861	1,166	48,393	264	Undet.	Undet.	Undet.		
106	33,320	32,824	32,151	0,339	32,765	275	38,945	39,685	39,412	0,216	39,348
108	52,925	53,675	49,803	1,185	52,134	281	49,970	48,238	48,187	0,586	48,798
112	50,586	49,818	49,271	0,381	49,892	282	34,354	33,770	34,008	0,170	34,044
114	52,002	51,558	Undet.	0,222	51,780	287	34,990	34,127	34,888	0,272	34,668
115	53,227	Undet.	41,839	5,694	47,533	288	34,925	34,221	34,949	0,239	34,698
116	42,388	43,105	39,862	0,983	41,785	289	37,354	47,128	45,528	3,027	43,337
117	36,891	45,443	44,546	2,714	42,293	290	33,429	33,717	33,280	0,128	33,475
120	40,382	40,461	40,346	0,034	40,396	291	30,199	29,982	30,382	0,115	30,188
122						292	40,887	40,228	40,441	0,194	40,519
126	Undet.	Undet.	Undet.			298	39,128	43,895	45,598	1,936	42,874
127	Undet.	Undet.	Undet.			309	13,763	12,596	14,574	0,574	13,645
129	47,757	47,980	47,930	0,068	47,889	310	39,276	Undet.	50,947	5,835	45,112
130						329	50,044	51,615	52,512	0,721	51,390
133	33,504	33,260	32,961	0,157	33,242						

Tab. 8.3: miR-208a sieben Tage nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	46,014	49,828	48,126	1,103	47,989	134	35,717	37,193	35,568	0,519	36,159
6	Undet.	50,624	50,507	0,059	50,566	138					
7	Undet.	Undet.	Undet.			139	54,057	54,809	49,949	1,510	52,938
13						142	47,428	47,233	39,052	0,098	47,331
17	43,934	37,190	37,069	0,060	37,129	146	47,430	43,811	53,285	2,760	48,176
19	47,666	Undet.	Undet.		47,666	147	38,158	41,919	48,202	2,930	42,760
20	47,117	54,350	54,838	2,496	52,102	148	51,403	49,670	48,381	0,876	49,818
23	Undet.	Undet.	Undet.			150	Undet.	Undet.	Undet.		
25						155					
29						164					
31	51,223	38,190	Undet.	6,517	44,707	166	43,212	48,421	45,866	1,504	45,833
36	Undet.	Undet.	Undet.			167	53,499	Undet.	Undet.		53,499
39	43,694	41,380	41,431	0,025	41,406	168	40,034	Undet.	39,972	0,031	40,003
44						169					
46	48,100	53,035	51,499	1,458	50,878	170					
47						172					
48	50,245	51,841	52,506	0,671	51,531	173					
51	Undet.	Undet.	Undet.			176	40,354	Undet.	42,881	1,263	41,618
56	Undet.	Undet.	Undet.			177	Undet.	Undet.	Undet.		
57	Undet.	49,223	Undet.		49,223	185	38,031	37,872	37,451	0,173	37,785
58						187					
59	Undet.	Undet.	Undet.			189	Undet.	Undet.	Undet.		
62	53,211	52,980	Undet.	0,115	53,096	190					
63	Undet.	Undet.	Undet.			192	Undet.	Undet.	Undet.		
68	Undet.	Undet.	Undet.			193	Undet.	45,463	Undet.		45,463
69						202	Undet.	Undet.	Undet.		
72	Undet.	Undet.	Undet.			203	Undet.	54,723	Undet.		54,723
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	Undet.	Undet.	Undet.			205	Undet.	Undet.	48,649		48,649
77	44,892	38,214	38,405	0,095	38,309	206	Undet.	Undet.	41,318		41,318
78	Undet.	Undet.	Undet.			207	Undet.	Undet.	Undet.		
80	39,871	50,750	54,695	4,433	48,439	211					
82	37,677	38,497	40,715	0,908	38,963	212					
83						214	35,897	35,471	35,542	0,132	35,637
86	37,226	37,660	37,615	0,138	37,500	227	27,269	27,245	27,273	0,008	27,262
87	Undet.	Undet.	44,774		44,774	229	27,526	27,508	27,202	0,105	27,412
89	46,991	46,073	45,443	0,449	46,169	230	31,552	31,343	31,608	0,081	31,501
91	Undet.	Undet.	Undet.			234	31,908	31,373	31,806	0,164	31,696
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	Undet.	Undet.	Undet.		
94	39,347	39,039	40,532	0,455	39,639	249	33,628	33,561	33,510	0,034	33,566
98	Undet.	Undet.	Undet.			250	39,020	38,938	38,780	0,071	38,912
99	40,170	38,394	39,652	0,527	39,405	253					
100	Undet.	53,965	53,132	0,416	53,548	256	Undet.	Undet.	Undet.		
104	41,096	39,137	41,312	0,692	40,515	259					
105	Undet.	Undet.	Undet.			264	41,996	41,131	40,331	0,481	41,153
106	45,788	45,466	45,521	0,100	45,592	275	Undet.	Undet.	Undet.		
108	53,298	Undet.	Undet.		53,298	281	47,098	45,604	47,600	0,600	46,767
112	51,696	50,471	51,440	0,373	51,202	282	33,176	32,430	33,265	0,265	32,957
114	Undet.	Undet.	Undet.			287	41,725	37,289	41,597	1,458	40,204
115	Undet.	51,031	Undet.		51,031	288	40,103	41,235	37,633	1,063	39,657
116	49,521	44,204	48,627	1,644	47,451	289	35,692	35,850	35,680	0,055	35,741
117	39,773	40,602	44,883	1,583	41,753	290	33,135	33,152	33,128	0,007	33,138
120	41,194	42,418	44,683	1,022	42,765	291	45,457	45,466	44,523	0,004	45,462
122						292	39,253	Undet.	38,718	0,268	38,986
126						298	37,897	37,951	44,927	0,027	37,924
127	49,336	Undet.	48,981	0,177	49,158	309	Undet.	40,241	54,994	7,377	47,617
129	51,090	49,851	51,265	0,445	50,735	310	48,920	51,429	44,374	2,065	48,241
130						329					
133	46,808	46,834	46,653	0,056	46,765						

Tab. 9.2: miR-208b einen Tag nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	53,389	52,784	53,892	0,320	53,355	134	Undet.	Undet.	Undet.		
6	Undet.	Undet.	Undet.			138	Undet.	Undet.	Undet.		
7	Undet.	Undet.	Undet.			139	Undet.	Undet.	Undet.		
13						142	36,864	Undet.	Undet.		36,864
17	Undet.	Undet.	Undet.			146	Undet.	Undet.	Undet.		
19						147	Undet.	Undet.	Undet.		
20	53,165	Undet.	Undet.		53,165	148	Undet.	Undet.	Undet.		
23	Undet.	Undet.	51,091		51,091	150	Undet.	Undet.	Undet.		
25	Undet.	Undet.	53,594		53,594	155					
29	Undet.	Undet.	Undet.			164	46,017	45,309	Undet.	0,354	45,663
31	35,674	37,593	36,681	0,554	36,649	166	41,001	53,487	Undet.	6,243	47,244
36	43,219	44,468	43,322	0,400	43,670	167					
39	Undet.	49,235	Undet.		49,235	168	Undet.	Undet.	38,743		38,743
44	54,432	Undet.	53,769	0,331	54,101	169	Undet.	Undet.	45,730		45,730
46	Undet.	Undet.	Undet.			170	38,990	Undet.	Undet.		38,990
47						172	Undet.	Undet.	Undet.		
48	46,504	44,453	44,121	0,745	45,026	173					
51	Undet.	Undet.	Undet.			176	Undet.	Undet.	Undet.		
56	Undet.	47,339	Undet.		47,339	177	Undet.	Undet.	Undet.		
57	54,815	53,631	36,345	5,969	48,263	185	Undet.	Undet.	Undet.		
58	54,426	Undet.	53,412	0,507	53,919	187	38,622	38,943	Undet.	0,161	38,783
59	Undet.	Undet.	Undet.			189	40,433	Undet.	48,152	3,860	44,293
62	43,161	42,515	42,134	0,300	42,603	190					
63	37,440	39,547	38,171	0,618	38,386	192	Undet.	Undet.	Undet.		
68	Undet.	Undet.	Undet.			193	44,779	Undet.	Undet.		44,779
69	Undet.	54,965	Undet.		54,965	202	Undet.	Undet.	Undet.		
72	53,558	50,048	48,202	1,571	50,603	203	Undet.	Undet.	Undet.		
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	41,057	44,521	44,397	1,732	42,789	205	Undet.	Undet.	Undet.		
77	Undet.	Undet.	Undet.			206	Undet.	Undet.	Undet.		
78	Undet.	Undet.	Undet.			207	Undet.	45,107	Undet.		45,107
80	Undet.	37,837	Undet.		37,837	211	Undet.	Undet.	Undet.		
82	38,925	Undet.	38,779	0,073	38,852	212	39,127	Undet.	Undet.		39,127
83	Undet.	Undet.	Undet.			214	Undet.	Undet.	Undet.		
86	Undet.	Undet.	Undet.			227	Undet.	Undet.	Undet.		
87	Undet.	Undet.	Undet.			229	37,634	34,297	37,039	1,028	36,323
89	Undet.	Undet.	Undet.			230	45,798	44,680	37,908	2,465	42,795
91	Undet.	Undet.	Undet.			234	33,481	33,216	33,862	0,188	33,520
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	34,835	35,008	34,849	0,056	34,897
94	54,167	Undet.	50,976	1,596	52,572	249	Undet.	Undet.	Undet.		
98	Undet.	52,210	Undet.		52,210	250	Undet.	49,819	Undet.		49,819
99	36,539	48,014	48,130	0,058	48,072	253	Undet.	Undet.	Undet.		
100	Undet.	Undet.	Undet.			256	51,240	48,740	37,428	4,249	45,803
104	43,941	43,609	44,173	0,164	43,908	259					
105	Undet.	Undet.	Undet.			264	Undet.	Undet.	Undet.		
106	51,327	Undet.	54,741	1,707	53,034	275	Undet.	Undet.	Undet.		
108	Undet.	Undet.	Undet.			281	Undet.	Undet.	Undet.		
112	Undet.	Undet.	Undet.			282	Undet.	Undet.	Undet.		
114	Undet.	Undet.	Undet.			287	Undet.	Undet.	Undet.		
115	Undet.	Undet.	Undet.			288	Undet.	Undet.	Undet.		
116	Undet.	Undet.	38,389		38,389	289	Undet.	Undet.	Undet.		
117	Undet.	Undet.	Undet.			290	Undet.	Undet.	Undet.		
120	50,867	Undet.	Undet.		50,867	291	54,048	Undet.	48,776	2,636	51,412
122						292	Undet.	Undet.	Undet.		
126	Undet.	36,117	37,633	0,758	36,875	298	Undet.	Undet.	Undet.		
127	Undet.	Undet.	37,490		37,490	309	Undet.	Undet.	Undet.		
129	Undet.	Undet.	Undet.			310	Undet.	Undet.	Undet.		
130						329	Undet.	Undet.	Undet.		
133	Undet.	Undet.	43,431		43,431						

Tab. 9.3: miR-208b sieben Tage nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.,-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.,-Abw.	Durschn.
2	48,747	Undet.	Undet.		48,747	134	Undet.	Undet.	Undet.		
6	Undet.	Undet.	Undet.			138					
7	37,123	36,613	36,601	0,006	36,607	139	Undet.	Undet.	Undet.		
13						142	53,660	Undet.	43,792	4,934	48,726
17	Undet.	Undet.	Undet.			146	Undet.	Undet.	Undet.		
19	Undet.	Undet.	Undet.			147	Undet.	37,974	Undet.		37,974
20	Undet.	Undet.	Undet.			148	Undet.	Undet.	Undet.		
23	54,070	Undet.	Undet.		54,070	150	Undet.	Undet.	Undet.		
25						155					
29						164					
31	Undet.	Undet.	Undet.			166	Undet.	Undet.	Undet.		
36	Undet.	51,431	52,650	0,609	52,041	167	Undet.	40,455	Undet.		40,455
39	Undet.	Undet.	52,929		52,929	168	52,982	Undet.	Undet.		52,982
44						169					
46	Undet.	Undet.	Undet.			170					
47						172					
48	49,654	51,830	49,911	0,686	50,465	173					
51	35,507	36,524	37,967	0,714	36,666	176	42,049	Undet.	Undet.		42,049
56	37,223	52,694	Undet.	7,736	44,958	177	Undet.	38,261	Undet.		38,261
57	Undet.	Undet.	Undet.			185	Undet.	53,577	Undet.		53,577
58						187					
59	Undet.	53,543	44,190	4,676	48,866	189	Undet.	Undet.	Undet.		
62	54,606	Undet.	Undet.		54,606	190					
63	35,706	35,864	35,826	0,048	35,798	192	Undet.	Undet.	Undet.		
68	Undet.	48,518	41,224	3,647	44,871	193	Undet.	Undet.	Undet.		
69						202	Undet.	Undet.	Undet.		
72	51,543	Undet.	37,185	7,179	44,364	203	Undet.	Undet.	Undet.		
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	48,372	Undet.	Undet.		48,372
76	45,059	41,289	40,548	1,397	42,299	205	Undet.	Undet.	Undet.		
77	36,995	39,038	39,154	0,701	38,395	206	Undet.	Undet.	Undet.		
78	38,635	Undet.	Undet.		38,635	207	Undet.	53,928	Undet.		53,928
80	40,321	49,522	49,954	3,141	46,599	211					
82	Undet.	Undet.	Undet.			212					
83						214	Undet.	Undet.	Undet.		
86	Undet.	44,244	Undet.		44,244	227	40,914	Undet.	Undet.		40,914
87	Undet.	Undet.	Undet.			229	50,654	36,752	50,110	4,546	45,839
89	Undet.	Undet.	Undet.			230	Undet.	Undet.	Undet.		
91	Undet.	Undet.	Undet.			234	46,535	38,889	47,081	2,644	44,168
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	46,496	36,802	46,450	0,023	46,473
94	38,014	37,187	39,096	0,553	38,099	249	43,030	Undet.	37,178	2,926	40,104
98	51,409	48,417	40,312	3,315	46,713	250	Undet.	Undet.	Undet.		
99	51,032	51,133	50,100	0,329	50,755	253					
100	Undet.	Undet.	Undet.			256	Undet.	Undet.	Undet.		
104	Undet.	Undet.	Undet.			259					
105	Undet.	Undet.	54,812		54,812	264	Undet.	Undet.	Undet.		
106	Undet.	Undet.	Undet.			275	Undet.	Undet.	Undet.		
108	Undet.	Undet.	Undet.			281	Undet.	Undet.	Undet.		
112	Undet.	Undet.	Undet.			282	Undet.	Undet.	54,297		54,297
114	37,971	Undet.	Undet.		37,971	287	Undet.	Undet.	Undet.		
115	Undet.	Undet.	Undet.			288	Undet.	Undet.	Undet.		
116	Undet.	Undet.	Undet.			289	Undet.	Undet.	Undet.		
117	Undet.	Undet.	Undet.			290	Undet.	Undet.	Undet.		
120	Undet.	Undet.	44,017		44,017	291	Undet.	Undet.	49,802		49,802
122						292	Undet.	Undet.	Undet.		
126						298	51,315	54,684	Undet.	1,685	53,000
127	Undet.	Undet.	Undet.			309	Undet.	Undet.	Undet.		
129	Undet.	Undet.	Undet.			310	Undet.	Undet.	Undet.		
130						329					
133	Undet.	Undet.	36,741		36,741						

Tab. 10.1: miR-423-5p vor TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	37,046	36,947	36,458	0,182	36,817	134	38,607	Undet.	43,466	2,430	41,036
6	48,062	43,964	41,016	2,043	44,347	138	34,286	34,129	35,270	0,357	34,561
7	42,023	41,066	39,395	0,768	40,828	139	Undet.	Undet.	Undet.		
13						142	36,313	35,318	35,385	0,321	35,672
17	Undet.	Undet.	Undet.			146	35,048	35,205	34,884	0,093	35,046
19	Undet.	38,019	37,202	0,409	37,610	147	39,013	43,188	37,949	1,599	40,050
20	38,116	39,042	37,366	0,485	38,175	148	Undet.	Undet.	Undet.		
23	44,450	Undet.	Undet.		44,450	150	31,143	31,443	31,436	0,099	31,341
25	Undet.	Undet.	Undet.			155	Undet.	48,006	39,258	4,374	43,632
29	53,292	Undet.	Undet.		53,292	164	30,392	30,377	30,399	0,007	30,389
31	39,136	37,716	40,051	0,679	38,968	166	53,218	40,055	37,596	4,850	43,623
36	36,793	50,553	37,044	0,126	36,919	167	39,596	Undet.	Undet.		39,596
39	Undet.	Undet.	Undet.			168	41,668	36,000	37,460	1,699	38,376
44	30,017	29,952	29,929	0,026	29,966	169	30,941	30,870	30,887	0,022	30,899
46	Undet.	41,551	Undet.		41,551	170	47,664	Undet.	Undet.		47,664
47						172	33,161	33,331	33,094	0,070	33,195
48	36,103	39,406	37,490	0,958	37,666	173	42,705	43,257	Undet.	0,276	42,981
51	37,597	Undet.	41,232	1,818	39,414	176	35,091	34,998	34,438	0,204	34,843
56	38,086	36,373	36,564	0,542	37,007	177	38,663	Undet.	Undet.		38,663
57	49,018	37,941	37,577	3,754	41,512	185	40,384	40,955	37,856	0,952	39,732
58	37,984	36,379	36,462	0,522	36,942	187	Undet.	Undet.	Undet.		
59	45,154	38,016	38,526	2,299	40,565	189	33,610	33,667	33,688	0,023	33,655
62	37,905	38,039	36,375	0,534	37,440	190					
63	31,229	31,513	31,323	0,083	31,355	192	36,098	35,867	36,313	0,129	36,093
68	39,108	38,543	39,563	0,295	39,071	193	36,789	37,048	36,085	0,288	36,641
69	Undet.	37,625	39,077	0,726	38,351	202	44,929	Undet.	Undet.		44,929
72	40,459	38,069	38,636	0,721	39,055	203	Undet.	Undet.	40,080		40,080
73	Undet.	39,212	47,678	4,233	43,445	204	40,200	Undet.	Undet.		40,200
76	38,335	42,237	44,005	1,675	41,526	205	34,856	35,112	34,828	0,091	34,932
77	32,818	33,217	33,051	0,116	33,028	206	34,750	34,945	34,380	0,166	34,692
78	51,607	50,838	45,328	1,977	49,258	207	37,487	36,657	35,936	0,448	36,693
80	35,154	36,950	34,971	0,631	35,692	211	36,540	36,771	37,307	0,227	36,873
82	Undet.	47,455	40,361	3,547	43,908	212	35,616	35,696	36,019	0,123	35,777
83	31,229	31,223	31,139	0,029	31,197	214	38,416	38,620	42,827	1,437	39,954
86	43,200	39,272	37,377	1,715	39,950	227	42,192	39,237	37,027	1,496	39,485
87	39,681	36,448	38,091	0,933	38,073	229	36,069	37,044	35,856	0,366	36,323
89	38,223	38,923	36,503	0,719	37,883	230	36,025	36,614	36,326	0,170	36,322
91	Undet.	Undet.	Undet.			234	33,590	34,003	33,639	0,130	33,744
93	Undet.	Undet.	39,348		39,348	238	34,765	34,571	35,177	0,179	34,838
94	44,025	41,107	45,781	1,363	43,637	249	32,635	33,119	32,600	0,168	32,785
98	53,197	Undet.	54,377	0,590	53,787	250	29,238	29,285	29,344	0,031	29,289
99	32,122	32,166	32,435	0,098	32,241	253	38,817	39,139	38,142	0,294	38,699
100	Undet.	44,962	Undet.		44,962	256	Undet.	38,086	37,793	0,146	37,940
104	47,044	49,119	45,481	1,053	47,215	259					
105	Undet.	Undet.	51,087		51,087	264	37,264	Undet.	38,142	0,439	37,703
106	Undet.	54,576	Undet.		54,576	275	Undet.	Undet.	47,375		47,375
108	Undet.	Undet.	38,836		38,836	281	Undet.	Undet.	Undet.		
112	Undet.	42,462	Undet.		42,462	282	35,883	35,378	35,558	0,148	35,606
114	34,354	34,042	34,353	0,104	34,249	287	35,061	34,617	34,354	0,206	34,677
115	37,229	36,775	36,887	0,137	36,964	288	35,736	36,360	37,369	0,476	36,488
116	39,703	Undet.	Undet.		39,703	289	Undet.	Undet.	Undet.		
117	Undet.	Undet.	Undet.			290	Undet.	Undet.	Undet.		
120	36,759	38,496	Undet.	0,868	37,628	291	28,887	28,838	29,112	0,084	28,946
122	35,533	14,340	36,613	7,251	28,829	292	30,657	30,592	30,709	0,034	30,653
126	37,853	38,160	37,346	0,237	37,786	298	34,426	34,336	33,968	0,140	34,243
127	41,056	37,854	36,386	1,379	38,432	309	37,395	35,657	37,831	0,664	36,961
129	Undet.	Undet.	Undet.			310	33,527	33,645	33,093	0,168	33,422
130	41,989	36,504	37,087	1,739	38,526	329	34,196	35,945	35,183	0,506	35,108
133	36,172	35,332	36,116	0,271	35,874						

Tab. 10.2: miR-423-5p einen Tag nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	50,750	47,765	51,071	1,053	49,862	134	34,106	34,318	33,954	0,105	34,126
6	41,641	Undet.	40,216	0,712	40,928	138	30,044	30,257	30,080	0,066	30,127
7	37,315	37,620	38,494	0,353	37,810	139	Undet.	Undet.	Undet.		
13						142	32,439	32,630	32,605	0,060	32,558
17	36,563	36,460	36,435	0,039	36,486	146	36,848	35,882	35,385	0,429	36,038
19						147	32,495	32,516	32,155	0,117	32,389
20	41,821	37,673	43,687	1,777	41,060	148	38,629	Undet.	Undet.		38,629
23	31,313	31,106	31,417	0,091	31,279	150	32,566	33,002	32,861	0,128	32,810
25	41,711	44,171	44,043	0,800	43,308	155					
29	39,080	Undet.	Undet.		39,080	164	39,159	37,863	38,381	0,377	38,467
31	39,114	46,018	37,124	2,695	40,752	166	40,582	39,940	39,045	0,446	39,856
36	30,404	30,191	30,434	0,076	30,343	167					
39	39,189	38,754	38,639	0,167	38,861	168	40,058	Undet.	39,440	0,309	39,749
44	31,401	31,197	31,468	0,081	31,356	169	32,118	31,962	32,011	0,046	32,031
46	36,057	36,049	36,261	0,069	36,122	170	Undet.	44,138	Undet.		44,138
47						172	Undet.	Undet.	Undet.		
48	33,754	33,642	33,953	0,091	33,783	173					
51	35,750	38,033	36,923	0,659	36,902	176	36,108	36,348	37,187	0,327	36,548
56	36,439	37,347	37,723	0,381	37,170	177	33,535	33,134	33,456	0,123	33,375
57	35,254	36,511	35,966	0,364	35,910	185	35,335	35,094	35,016	0,096	35,148
58	38,018	37,276	40,154	0,863	38,483	187	37,440	37,525	37,912	0,145	37,626
59	Undet.	38,153	37,587	0,283	37,870	189	33,135	33,052	33,357	0,091	33,182
62	31,919	31,754	32,112	0,103	31,928	190					
63	29,395	29,448	29,458	0,019	29,433	192	33,280	33,180	33,158	0,038	33,206
68	33,465	33,469	33,507	0,014	33,480	193	31,898	31,913	31,867	0,014	31,893
69	37,448	Undet.	37,837	0,195	37,643	202	42,098	Undet.	40,146	0,976	41,122
72	27,969	28,140	28,054	0,049	28,054	203	40,000	37,853	38,391	0,645	38,748
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	Undet.	40,737	39,424	0,657	40,080
76	36,194	36,037	35,840	0,078	36,116	205	35,395	35,610	34,801	0,242	35,269
77	39,083	39,039	Undet.	0,022	39,061	206	35,540	35,850	35,185	0,192	35,525
78	39,647	38,333	Undet.	0,657	38,990	207	30,043	30,048	30,093	0,016	30,061
80	39,961	35,772	38,721	1,242	38,151	211	31,611	31,653	31,801	0,058	31,688
82	30,002	30,060	29,981	0,024	30,014	212	47,986	49,260	Undet.	0,637	48,623
83	35,334	34,337	34,282	0,342	34,651	214	52,971	48,873	38,675	4,250	46,840
86	31,123	31,283	30,694	0,176	31,034	227	35,345	35,794	35,470	0,134	35,536
87	35,206	36,242	34,702	0,453	35,383	229	36,988	36,795	36,793	0,065	36,859
89	Undet.	Undet.	Undet.			230	33,156	33,110	32,912	0,075	33,059
91	33,822	34,215	34,155	0,122	34,064	234	28,032	27,985	27,985	0,016	28,001
93	36,251	53,277	39,087	5,267	42,872	238	26,259	26,279	26,308	0,014	26,282
94	38,539	37,788	37,676	0,271	38,001	249	32,527	32,324	32,517	0,066	32,456
98	39,568	41,550	39,265	0,716	40,128	250	30,563	30,840	30,775	0,084	30,726
99	29,730	30,024	30,043	0,101	29,932	253	Undet.	39,231	Undet.		39,231
100	36,329	36,175	37,392	0,382	36,632	256	32,513	34,047	32,958	0,456	33,173
104	36,829	38,279	38,156	0,464	37,755	259					
105	32,014	32,303	32,186	0,084	32,167	264	44,395	Undet.	Undet.		44,395
106	33,533	34,505	33,781	0,292	33,940	275	36,594	37,668	36,579	0,360	36,947
108	38,385	39,477	Undet.	0,546	38,931	281	34,395	34,348	34,095	0,093	34,279
112	40,265	Undet.	Undet.		40,265	282	30,441	30,386	30,287	0,045	30,371
114	34,170	36,218	34,951	0,597	35,113	287	31,259	31,307	31,200	0,031	31,256
115	36,405	36,271	36,995	0,222	36,557	288	36,005	35,145	35,628	0,249	35,593
116	40,022	42,682	Undet.	1,330	41,352	289	31,937	32,310	31,931	0,125	32,059
117	35,492	35,204	35,778	0,166	35,491	290					
120	34,369	33,864	35,648	0,531	34,627	291	29,874	29,917	29,532	0,122	29,774
122						292	33,776	33,396	33,433	0,121	33,535
126	36,952	38,317	37,061	0,438	37,443	298	36,072	36,211	36,429	0,104	36,237
127	41,183	36,648	39,926	1,352	39,253	309	36,612	36,110	50,297	4,648	41,006
129						310	37,290	37,543	39,536	0,710	38,123
130						329	35,462	34,980	34,920	0,172	35,121
133	31,113	31,446	31,243	0,097	31,267						

Tab. 10.3: miR-423-5p sieben Tage nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	Undet.	37,009	48,322	5,657	42,666	134	31,833	31,919	32,137	0,091	31,963
6	35,822	36,560	37,346	0,440	36,576	138					
7	42,432	44,167	43,225	0,501	43,275	139	Undet.	Undet.	Undet.		
13						142	31,400	31,278	31,318	0,036	31,332
17	39,198	Undet.	Undet.		39,198	146	33,342	33,109	33,104	0,078	33,185
19	36,932	35,887	37,334	0,431	36,718	147	32,369	32,244	32,292	0,036	32,302
20	Undet.	Undet.	53,688		53,688	148	Undet.	Undet.	Undet.		
23	Undet.	46,128	43,026	1,551	44,577	150	35,570	37,143	36,989	0,501	36,567
25						155					
29						164					
31	Undet.	Undet.	Undet.			166	39,296	49,336	54,204	4,389	47,612
36	37,983	39,676	38,073	0,550	38,577	167	46,568	Undet.	Undet.		46,568
39	30,780	30,450	30,536	0,099	30,589	168	44,043	Undet.	40,594	1,725	42,319
44						169					
46	32,729	32,290	32,761	0,152	32,594	170					
47						172					
48	33,551	33,399	33,356	0,059	33,435	173					
51	36,978	37,736	38,321	0,389	37,678	176	34,800	34,157	35,093	0,276	34,683
56	Undet.	40,860	41,528	0,334	41,194	177	Undet.	Undet.	39,370		39,370
57	38,453	37,452	37,556	0,318	37,820	185	36,403	36,681	37,804	0,428	36,962
58						187					
59	37,201	37,186	37,456	0,088	37,281	189	Undet.	Undet.	Undet.		
62	37,502	41,938	36,829	1,603	38,757	190					
63	27,112	27,187	27,128	0,023	27,142	192	34,796	34,395	34,224	0,169	34,472
68	36,776	Undet.	43,023	3,124	39,899	193	Undet.	Undet.	42,079		42,079
69						202	32,447	32,457	32,578	0,042	32,494
72	Undet.	38,291	38,759	0,234	38,525	203	Undet.	Undet.	Undet.		
73	39,167	Undet.	37,851	0,658	38,509	204	35,019	35,389	35,898	0,255	35,435
76	41,359	38,289	38,512	0,988	39,387	205	32,629	32,838	32,646	0,067	32,704
77	42,631	40,839	39,893	0,803	41,121	206	32,404	32,480	32,487	0,027	32,457
78	39,346	53,128	54,628	4,863	49,034	207	35,053	34,844	34,846	0,069	34,914
80	43,917	44,178	39,427	1,542	42,507	211					
82	31,790	32,080	31,988	0,086	31,953	212					
83						214	35,292	36,074	38,009	0,808	36,458
86	33,970	34,482	33,807	0,203	34,086	227	36,465	37,140	36,953	0,201	36,853
87	41,378	41,074	41,069	0,102	41,174	229	35,998	35,495	35,577	0,156	35,690
89	Undet.	Undet.	51,874		51,874	230	35,057	34,960	36,000	0,332	35,339
91	Undet.	Undet.	Undet.			234	33,453	33,980	33,342	0,197	33,592
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	30,608	30,587	30,505	0,031	30,567
94	32,321	32,315	32,442	0,041	32,359	249	32,007	31,748	31,748	0,086	31,835
98	38,357	54,436	43,406	4,747	45,400	250	33,504	33,512	33,510	0,002	33,508
99	29,708	29,508	29,670	0,061	29,629	253					
100	33,833	33,083	32,917	0,282	33,278	256	Undet.	Undet.	Undet.		
104	32,735	33,102	33,010	0,110	32,949	259					
105	Undet.	48,921	Undet.		48,921	264	36,246	36,561	35,242	0,398	36,016
106	Undet.	52,642	37,904	7,369	45,273	275	Undet.	Undet.	Undet.		
108	Undet.	Undet.	Undet.			281	33,655	33,690	33,401	0,091	33,582
112	Undet.	Undet.	Undet.			282	31,880	31,575	31,623	0,095	31,693
114	Undet.	Undet.	Undet.			287	33,620	33,464	33,784	0,092	33,623
115	36,200	36,169	36,306	0,041	36,225	288	39,074	36,884	37,423	0,659	37,794
116	36,126	37,072	36,598	0,273	36,599	289	33,227	33,138	33,507	0,111	33,291
117	Undet.	Undet.	Undet.			290	30,648	30,361	30,355	0,097	30,455
120	37,562	37,091	35,836	0,515	36,829	291	31,451	31,446	31,292	0,052	31,396
122						292	37,008	36,757	38,018	0,385	37,261
126						298	32,630	33,056	33,370	0,215	33,019
127	36,509	47,747	38,588	3,452	40,948	309	34,291	34,712	35,097	0,233	34,700
129						310	38,881	38,167	35,656	0,978	37,568
130						329					
133	Undet.	37,943	Undet.		37,943						

Tab. 11.1: miR-622 vor TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.,-Abw,	Durschn,	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.,-Abw,	Durschn,
2	Undet.	Undet.	48,915		48,915	134	44,570	47,259	38,575	2,567	43,468
6	48,945	Undet.	40,963	3,991	44,954	138	37,971	38,088	41,358	1,110	39,139
7	40,955	41,198	45,119	13,490	42,424	139	54,717	38,353	43,372	4,840	45,481
13						142	Undet.	41,601	49,563	3,981	45,582
17	38,798	39,141	Undet.	0,172	38,970	146	44,007	38,466	37,666	1,994	40,046
19	Undet.	Undet.	51,786		51,786	147	38,414	Undet.	Undet.		38,414
20	Undet.	47,011	Undet.		47,011	148	38,421	39,934	Undet.	0,757	39,177
23	41,307	Undet.	Undet.		41,307	150	39,734	40,962	42,638	0,841	41,111
25	Undet.	53,029	Undet.		53,029	155	46,973	40,891	Undet.	3,041	43,932
29	Undet.	Undet.	Undet.			164	39,798	42,796	Undet.	1,499	41,297
31	41,864	41,551	42,397	0,247	41,937	166	45,252	36,964	43,487	2,521	41,901
36	39,530	39,097	39,773	0,198	39,467	167	38,746	45,934	37,569	2,614	40,750
39	51,184	Undet.	Undet.		51,184	168	39,338	39,177	39,489	0,090	39,335
44	36,233	36,336	35,274	0,338	35,948	169	43,883	44,157	44,628	0,218	44,223
46	39,655	Undet.	54,938	7,642	47,296	170	40,423	Undet.	39,448	0,488	39,935
47						172	Undet.	39,188	41,173	0,992	40,180
48	Undet.	Undet.	47,733		47,733	173	42,019	41,183	39,327	0,796	40,843
51	37,609	39,448	39,828	0,685	38,961	176	Undet.	41,231	38,347	1,442	39,789
56	Undet.	Undet.	40,954		40,954	177	44,242	42,779	50,472	2,359	45,831
57	19,155	20,787	3,764	5,423	14,569	185	50,385	40,667	50,729	3,298	47,260
58	Undet.	Undet.	47,073		47,073	187	Undet.	45,487	42,763	1,362	44,125
59	Undet.	Undet.	Undet.			189	41,414	41,874	40,129	0,522	41,139
62	48,167	39,213	42,002	2,645	43,127	190					
63	36,443	36,977	38,095	0,487	37,171	192	51,625	Undet.	Undet.		51,625
68	41,837	39,565	Undet.	1,136	40,701	193	41,645	Undet.	Undet.		41,645
69	48,255	52,393	40,194	3,582	46,947	202	Undet.	Undet.	Undet.		
72	36,697	36,860	Undet.	0,082	36,778	203	41,374	39,171	40,854	0,665	40,466
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	Undet.	42,756	46,836	2,040	44,796	205	Undet.	Undet.	Undet.		
77	41,718	54,421	40,616	4,429	45,585	206	39,089	Undet.	Undet.		39,089
78	Undet.	37,173	37,166	0,004	37,169	207	Undet.	Undet.	39,464		39,464
80	53,052	38,438	Undet.	7,307	45,745	211	Undet.	Undet.	Undet.		
82	39,091	Undet.	Undet.		39,091	212	47,983	Undet.	Undet.		47,983
83	37,080	39,158	Undet.	1,039	38,119	214	47,689	45,655	47,731	0,021	47,710
86	38,583	47,431	36,432	3,366	40,815	227	42,243	Undet.	Undet.		42,243
87	37,931	44,470	38,903	2,037	40,434	229	Undet.	Undet.	52,570		52,570
89	39,611	37,304	49,810	3,842	42,242	230	43,581	Undet.	45,983	1,201	44,782
91	Undet.	53,010	Undet.		53,010	234	49,451	41,072	42,966	2,537	44,496
93	Undet.	38,117	Undet.		38,117	238	43,105	39,839	40,889	0,963	41,278
94	48,867	49,172	50,207	0,406	49,415	249	40,045	41,538	53,053	4,110	44,878
98	Undet.	48,117	40,874	3,621	44,496	250	47,995	Undet.	Undet.		47,995
99	38,984	41,137	38,920	0,032	38,952	253	39,588	37,621	Undet.	0,984	38,604
100	Undet.	Undet.	38,532		38,532	256	39,009	Undet.	Undet.		39,009
104	45,083	Undet.	Undet.		45,083	259					
105	Undet.	49,270	40,746	4,262	45,008	264	Undet.	Undet.	50,957		50,957
106	Undet.	Undet.	37,481		37,481	275	Undet.	Undet.	Undet.		
108	44,692	42,319	Undet.	1,186	43,506	281	38,920	39,311	Undet.	0,195	39,115
112	Undet.	Undet.	Undet.			282	Undet.	43,399	Undet.		43,399
114	44,633	37,149	46,370	2,829	42,717	287	Undet.	Undet.	47,664		47,664
115	38,290	Undet.	50,856	6,283	44,573	288	Undet.	37,680	Undet.		37,680
116	41,815	Undet.	46,334	2,259	44,074	289	Undet.	Undet.	Undet.		
117	38,784	39,020	42,291	1,132	40,031	290	Undet.	Undet.	Undet.		
120	46,631	Undet.	39,528	3,552	43,079	291	Undet.	Undet.	Undet.		
122	38,317	39,277	40,046	0,500	39,213	292	Undet.	Undet.	Undet.		
126	40,825	39,513	37,838	0,865	39,392	298	Undet.	Undet.	Undet.		
127	Undet.	44,650	Undet.		44,650	309	39,209	Undet.	Undet.		39,209
129	44,777	40,212	40,498	1,476	41,829	310	Undet.	Undet.	Undet.		
130	39,443	45,023	40,748	1,685	41,738	329	Undet.	Undet.	Undet.		
133	Undet.	Undet.	40,037		40,037						

Tab. 11.2: miR-622 einen Tag nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.,-Abw,	Durschn,	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.,-Abw,	Durschn,
2	Undet.	43,475	Undet.		43,475	134	Undet.	42,354	42,209	0,073	42,282
6	39,380	Undet.	Undet.		39,380	138	40,728	Undet.	40,976	0,124	40,852
7	48,876	39,477	47,209	2,896	45,187	139	48,066	37,041	42,479	3,183	42,529
13						142	39,274	41,441	Undet.	1,083	40,358
17	Undet.	38,643	42,838	2,098	40,740	146	40,766	38,176	39,677	0,751	39,540
19						147	43,128	41,448	Undet.	0,840	42,288
20	53,054	44,697	42,401	3,237	46,717	148	Undet.	46,421	Undet.		46,421
23	37,075	42,060	44,268	2,127	41,134	150	Undet.	47,591	Undet.		47,591
25	49,293	Undet.	Undet.		49,293	155					
29	42,170	40,230	42,670	0,744	41,690	164	49,192	42,691	39,725	2,795	43,869
31	39,955	40,577	40,534	0,200	40,355	166	40,669	46,719	41,659	1,874	43,015
36	38,554	39,859	39,326	0,379	39,246	167					
39	Undet.	45,699	40,208	2,745	42,953	168	44,747	Undet.	40,362	2,193	42,555
44	42,353	45,094	Undet.	1,371	43,723	169	39,344	40,599	42,180	0,820	40,708
46	54,992	40,398	Undet.	7,297	47,695	170	Undet.	Undet.	47,424		47,424
47						172	48,645	43,249	39,443	2,669	43,779
48	41,370	39,107	39,177	0,743	39,885	173					
51	40,283	49,889	40,280	0,002	40,281	176	38,493	38,084	50,521	4,079	42,366
56	Undet.	Undet.	Undet.			177	38,877	38,990	40,084	0,385	39,317
57	41,282	40,872	46,760	1,898	42,971	185	39,438	50,192	44,511	3,106	44,714
58	44,031	52,818	Undet.	4,394	48,425	187	39,875	40,096	40,092	0,073	40,021
59	Undet.	Undet.	Undet.			189	39,484	38,556	42,435	1,170	40,159
62	40,894	47,524	44,181	1,914	44,200	190					
63	36,945	36,177	35,564	0,399	36,229	192	Undet.	54,885	Undet.		54,885
68	41,084	39,270	43,178	1,129	41,177	193	Undet.	41,045	46,261	2,608	43,653
69	Undet.	Undet.	49,385		49,385	202	45,220	Undet.	Undet.		45,220
72	37,342	36,401	46,066	3,077	39,936	203	Undet.	40,793	40,663	0,065	40,728
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	41,343	Undet.	Undet.		41,343
76	Undet.	Undet.	Undet.			205	Undet.	Undet.	44,476		44,476
77	39,058	48,618	49,973	3,435	45,883	206	40,000	48,038	52,657	3,698	46,898
78	38,821	Undet.	Undet.		38,821	207	49,686	Undet.	44,686	2,500	47,186
80	42,026	38,675	Undet.	1,676	40,350	211	45,645	Undet.	41,567	2,039	43,606
82	37,999	35,009	36,725	0,866	36,578	212	Undet.	42,172	43,878	0,853	43,025
83	39,085	37,585	37,859	0,461	38,176	214	49,476	44,800	Undet.	2,338	47,138
86	44,503	40,168	36,845	2,217	40,505	227	38,834	38,653	41,949	1,070	39,812
87	36,882	38,743	Undet.	0,930	37,813	229	45,449	48,245	46,562	0,813	46,752
89	39,491	40,090	39,453	0,206	39,678	230	47,675	Undet.	46,841	0,417	47,258
91	38,270	40,231	38,724	0,593	39,075	234	39,831	41,940	42,249	0,760	41,340
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	40,061	39,702	38,733	0,396	39,499
94	45,374	44,172	40,711	1,398	43,419	249	Undet.	42,872	45,325	1,226	44,099
98	Undet.	42,264	Undet.		42,264	250	37,984	37,541	43,483	1,911	39,670
99	44,016	41,715	42,215	0,699	42,649	253	41,093	Undet.	Undet.		41,093
100	39,172	39,142	Undet.	0,015	39,157	256	39,672	42,310	53,893	4,368	45,292
104	Undet.	38,404	38,996	0,296	38,700	259					
105	44,668	51,385	44,016	2,355	46,690	264	Undet.	42,752	Undet.		42,752
106	Undet.	39,704	39,314	0,195	39,509	275	39,636	39,226	37,774	0,565	38,879
108	47,388	Undet.	Undet.		47,388	281	Undet.	Undet.	39,924		39,924
112	42,095	51,511	43,867	2,889	45,825	282	48,533	Undet.	Undet.		48,533
114	Undet.	39,304	Undet.		39,304	287	Undet.	Undet.	Undet.		
115	Undet.	Undet.	Undet.			288	Undet.	Undet.	Undet.		
116	Undet.	Undet.	Undet.			289	Undet.	Undet.	Undet.		
117	38,887	39,411	Undet.	0,262	39,149	290	Undet.	Undet.	51,547		51,547
120	Undet.	41,353	44,787	1,717	43,070	291	Undet.	Undet.	Undet.		
122						292	Undet.	Undet.	Undet.		
126	39,038	40,056	40,114	0,349	39,736	298	Undet.	Undet.	Undet.		
127	44,118	50,638	Undet.	3,260	47,378	309	Undet.	Undet.	Undet.		
129	38,462	36,953	44,851	2,421	40,088	310	Undet.	Undet.	Undet.		
130						329	Undet.	Undet.	Undet.		
133	40,579	39,303	39,685	0,378	39,856						

Tab. 11.3: miR-622 sieben Tage nach TAVI

Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.	Pat.-Nr	Ct 1	Ct 2	Ct 3	Std.-Abw.	Durschn.
2	42,155	Undet.	43,781	0,813	42,968	134	43,360	50,009	41,767	2,524	45,045
6	39,704	Undet.	41,796	1,046	40,750	138					
7	42,543	47,294	39,678	2,221	43,171	139	44,254	Undet.	Undet.		44,254
13						142	38,988	39,055	38,818	0,070	38,953
17	39,253	Undet.	Undet.		39,253	146	49,746	39,889	47,881	3,023	45,839
19	Undet.	Undet.	Undet.			147	Undet.	48,197	49,066	0,435	48,632
20	Undet.	42,396	47,469	2,536	44,933	148	Undet.	45,212	39,507	2,853	42,360
23	Undet.	Undet.	Undet.			150	Undet.	Undet.	42,516		42,516
25						155					
29						164					
31	38,752	40,581	39,824	0,531	39,719	166	Undet.	Undet.	51,120		51,120
36	49,194	37,976	52,553	4,407	46,575	167	40,362	44,123	47,077	1,943	43,854
39	37,892	38,093	36,381	0,540	37,455	168	Undet.	54,658	39,429	7,615	47,043
44						169					
46	Undet.	50,412	Undet.		50,412	170					
47						172					
48	Undet.	Undet.	40,750		40,750	173					
51	34,960	35,385	35,978	0,295	35,441	176	41,070	39,503	46,324	2,063	42,299
56	Undet.	Undet.	Undet.			177	45,302	42,941	Undet.	1,180	44,121
57	Undet.	Undet.	Undet.			185	Undet.	42,406	50,747	4,171	46,577
58						187					
59	Undet.	39,392	44,732	2,670	42,062	189	42,242	41,250	38,071	1,258	40,521
62	Undet.	42,341	Undet.		42,341	190					
63	37,288	37,219	36,132	0,374	36,879	192	Undet.	Undet.	Undet.		
68	Undet.	Undet.	Undet.			193	Undet.	Undet.	42,223		42,223
69						202	Undet.	Undet.	Undet.		
72	38,489	Undet.	Undet.		38,489	203	Undet.	Undet.	Undet.		
73	Undet.	Undet.	Undet.			204	Undet.	Undet.	Undet.		
76	37,867	43,219	43,766	1,882	41,617	205	Undet.	Undet.	42,907		42,907
77	45,802	37,965	37,308	2,729	40,359	206	Undet.	Undet.	42,748		42,748
78	38,734	39,649	Undet.	0,457	39,191	207	Undet.	40,902	44,088	1,593	42,495
80	Undet.	45,287	44,726	0,281	45,007	211					
82	36,686	37,690	36,360	0,400	36,912	212					
83						214	Undet.	39,936	Undet.		39,936
86	37,212	Undet.	38,063	0,426	37,637	227	Undet.	37,694	49,892	6,099	43,793
87	39,113	38,789	37,324	0,550	38,409	229	47,661	49,468	48,072	0,547	48,401
89	37,727	38,906	39,271	0,466	38,635	230	50,358	49,113	45,285	1,527	48,252
91	Undet.	Undet.	Undet.			234	Undet.	47,379	45,982	0,699	46,680
93	Undet.	Undet.	Undet.			238	41,445	52,718	47,879	3,265	47,347
94	33,394	33,449	33,544	0,044	33,462	249	Undet.	Undet.	45,604		45,604
98	45,475	Undet.	Undet.		45,475	250	53,343	39,160	39,485	0,162	39,322
99	46,475	42,782	46,796	1,288	45,351	253					
100	Undet.	38,053	Undet.		38,053	256	Undet.	Undet.	38,227		38,227
104	Undet.	43,295	46,411	1,558	44,853	259					
105	38,484	53,661	Undet.	7,589	46,072	264	Undet.	39,028	Undet.		39,028
106	44,880	Undet.	Undet.		44,880	275	Undet.	48,215	Undet.		48,215
108	Undet.	43,938	Undet.		43,938	281	Undet.	47,973	Undet.		47,973
112	Undet.	38,153	Undet.		38,153	282	Undet.	Undet.	Undet.		
114	40,485	Undet.	40,219	0,133	40,352	287	Undet.	Undet.	Undet.		
115	43,456	41,128	Undet.	1,164	42,292	288	Undet.	Undet.	Undet.		
116	Undet.	41,168	40,356	0,406	40,762	289	Undet.	Undet.	Undet.		
117	39,299	38,243	37,073	0,643	38,205	290	39,594	Undet.	Undet.		39,594
120	37,717	48,058	52,319	4,335	46,031	291	Undet.	Undet.	Undet.		
122						292	40,554	Undet.	Undet.		40,554
126						298	Undet.	Undet.	Undet.		
127	39,836	50,264	41,727	3,208	43,943	309	Undet.	Undet.	Undet.		
129	Undet.	48,218	Undet.		48,218	310	Undet.	53,757	Undet.		53,757
130						329					
133	Undet.	39,101	Undet.		39,101						

Wie oben erwähnt, wurden pro Patient für jeden Messzeitpunkt drei Proben untersucht, aus denen der Mittelwert gebildet wurde, um den Einfluss von Ausreißern zu verringern. In den Tabellen sind in den Spalten „Ct 1“ – „Ct 3“ die Ct-Werte der jeweiligen Probe (Cycle Threshold) aufgeführt. Diese stehen für die Anzahl von PCR-Zyklen, die nötig war, um genügend Replikate der zu vervielfältigen Gensequenz herzustellen, sodass diese im PCR-Gerät detektiert wurden. Je höher die angegebene Zahl ist, desto mehr Zyklen waren von Nöten, um die Detektionsschwelle, also den Ct, zu erreichen. Wenn in der betreffenden Zeile „Undet.“ steht, bedeutet dies, dass selbst nach der Maximalzahl von 55 Zyklen nicht ausreichend Replikate der Gensequenz vorhanden waren, um die Detektionsschwelle zu erreichen.

Fehlen Werte in einer Patientenzeile, bedeutet das, dass von diesem Patienten zum zugehörigen Messzeitpunkt keine Probe existierte. In der Spalte „Durchschn.“ sind die Mittelwerte der jeweils der Ct-Werte aufgeführt. In der Spalte „Std.-Abw.“ die dazugehörige Standardabweichung.

4. Diskussion

Wenn man die Ergebnisse unserer Studie betrachtet, fällt als erstes auf, dass die Patienten der Gruppe mit Verbesserung der EF nicht nur in Relation zum Ausgangswert eine Zunahme der EF aufweisen, was ja ein Kriterium für ihre Zuteilung zu dieser Gruppe war, sondern der Vergleichsgruppe 3 Monate nach TAVI auch hinsichtlich des absoluten Wertes der EF überlegen sind. Dieser Unterschied ist signifikant. Es hat also den Anschein, dass diese Patientengruppe, die vor der Intervention eine reduzierte EF aufweist, besonders vom nachlastsenkenden Effekt der Korrektur des Klappenvitiums profitiert hat.

Um diese Annahme genauer zu beleuchten, haben wir analysiert, ob eine Zunahme der EF sich in irgendeiner Form positiv auf das Auftreten klinischer Endpunkte bemerkbar macht.

Als solche Endpunkte hatten wir zuvor das Gesamtüberleben der dreijährigen Nachbeobachtungsphase, den Tod aus kardialer Ursache, die Wiederaufnahme im Krankenhaus aufgrund kardialer Ursache binnen eines Jahres nach TAVI, sowie die Krankenhausverweildauer nach der TAVI-Prozedur definiert.

Hier konnten wir nachweisen, dass die Gruppe der Patienten mit Besserung der EF im ersten Jahr nach TAVI signifikant seltener aufgrund von kardialer Ursache im Krankenhaus aufgenommen werden musste, als die Gruppe ohne Verbesserung der EF. Das Auftreten der übrigen Endpunkte unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht.

Die Erkenntnis, dass die Patienten mit Verbesserung der EF im ersten Jahr nach TAVI seltener aufgrund kardialer Ursache wieder im Krankenhaus aufgenommen werden mussten überrascht, da die Voraussetzung zur Einteilung in diese Gruppe, eine reduzierte EF vor TAVI war.

Es wäre naheliegend gewesen, anzunehmen, dass eine prä-interventionell eingeschränkte EF einen kardial kränkeren Patienten bedeutet, der demzufolge auch in

der post-interventionellen Phase dafür prädestiniert sei, aufgrund kardialer Probleme medizinische Leistungen in Anspruch nehmen zu müssen.

Interessanterweise konnten Kalogeropoulos et al. (2016) in ihrer Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz die gleiche Beobachtung machen. In ihrer retrospektiven Studie untersuchten sie den klinischen Verlauf von Patienten mit Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von 3 Jahren. Hierbei zeigte sich, dass Patienten, deren Pumpfunktion ehemals eingeschränkt war, sich bei Einschluss in die Studie aber wieder erholt hatte, signifikant seltener rehospitalisiert werden mussten, als Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (EF < 40 %) oder solche mit erhaltener Pumpfunktion ohne vorherige Einschränkung in der Vorgeschichte.

In der Analyse des Expressionsmusters der untersuchten miRs, fanden wir 5 miRs signifikant reguliert.

In der Gruppe mit gebesserter EF wird miR-21 nach TAVI hochreguliert und unterscheidet sich 7 Tage nach TAVI von der Gruppe ohne Besserung der EF.

miR-423-5p wird nach TAVI in der Gruppe ohne Besserung der EF runterreguliert und unterscheidet sich 7 Tage nach TAVI von den Patienten mit Besserung der EF.

Unabhängig von der Entwicklung der EF wird miR-29 nach TAVI vermindert exprimiert.

miR-622 wird in der Gruppe mit Besserung der EF nach TAVI runterreguliert.

miR-126 wird in der Gruppe mit Besserung der EF bereits vor TAVI verstärkt exprimiert.

Vor dem Hintergrund, dass wir zeigen konnten, dass die Patienten der Gruppe mit post-interventioneller Verbesserung der EF signifikant seltener aufgrund kardialer Ursachen rehospitalisiert werden mussten als solche ohne Verbesserung, analysierten wir, ob es Korrelationen zwischen dem Expressionsmuster einzelner miRs und der Entwicklung der EF gibt.

Solche Korrelationen fanden wir für miR-21 und miR-423-5p. In beiden Fällen korreliert eine vermehrte post-interventionelle Expression positiv mit der Zunahme der EF.

Um diese Beobachtung tiefergehend zu beleuchten, untersuchten wir, ob es Korrelationen dieser miRs mit bereits etablierten Parametern für Myokardbelastung, Inflammation oder Nierenfunktion gibt.

Tatsächlich gelang es uns nachzuweisen, dass eine verstärkte Expression von miR-21 mit niedrigeren Spiegeln dieser Parameter einhergeht, die einen Organschaden anzeigen.

Im Anschluss haben wir in der aktuellen Literatur nach Studien gesucht, die Thematiken ähnlich der unsrigen behandeln und helfen können die Unterschiede im Expressionsmuster der von uns untersuchten miRs einzuordnen.

Betrachtet man zuerst das Expressionsmuster von miR-21, fällt auf, dass diese in der Gruppe mit Verbesserung der EF vom prä-interventionellen Messpunkt zum ersten Tag nach dem Eingriff hochreguliert wird

Hierbei könnte es sich um einen Mechanismus der Zellen handeln, auf den durch den Eingriff hervorgerufenen Stress zu reagieren.

Jia et al. (2017) konnten in einem Tierexperiment zeigen, dass Mäuse nach temporärer, durch Abklemmen hervorgerufener, Ischämie der Nierenarterie zur ischämischen Präkonditionierung vor anschließender gezielter Infektion mit Lipopolysacchariden, vor Organschäden durch Sepsis besser geschützt waren, als ihre nicht vorbehandelten Artgenossen.

So zeigten sich histologisch in den untersuchten Organen weniger apoptotische Zellen und die Konzentrationen von Tumornekrosefaktor α und Interleukin-6 in Serum und untersuchten Organen sowie die Serumspiegel von Kreatinin waren geringer als bei den nicht vorbehandelten Tieren.

Die derart vorbehandelten Mäuse zeigten eine verstärkte Expression von miR-21 in Nieren, Serum, Herz, Lunge und Leber, außerdem war die echokardiografisch bestimmte EF des linken Ventrikels der vorbehandelten Tiere besser.

Nachfolgend wurde die Expression von miR-21 unter anderem durch gezieltes Ausschalten der kodierenden Gensequenz verhindert, was zu einem Ausbleiben des organoprotektiven Effekts der ischämischen Präkonditionierung führte.

Unsere Erkenntnis, dass eine verstärkte Expression von miR-21 signifikant mit niedrigeren Werten für Procalcitonin assoziiert ist, könnte ebenfalls für eine anti-inflammatorische Wirkung von miR-21 sprechen.

Außerdem konnten wir sieben Tage nach dem Eingriff eine Korrelation von höheren Spiegeln von miR-21 mit niedrigeren Werten für Kreatinin sowie NTproBNP nachweisen, was die These der organoprotektiven Wirkung von miR-21 ebenso stützt.

Auch unsere Beobachtung, dass höhere post-interventionelle Spiegel von miR-21 mit einer größeren Zunahme der EF über 3 Monate korrelieren, steht mit den echokardiografischen Erkenntnissen der Autoren im Einklang.

Jia et al. (2017) erklären die vermehrte Expression von miR-21 in ihrem Experiment durch die Aktivierung des Hypoxie-induzierten-Faktors-1-a in den Nieren.

Ihre Hypothese, dass die in Serum und entfernten Organen der so vorbehandelten Tiere, vermehrt exprimierte miR-21 ihren Ursprung in den Nieren hat und von dort in die systemische Zirkulation entlassen wird, untermauern die Autoren mit dem solitären Nachweis von pri-miR-21 in den Nieren.

Pri-miR-21 ist eine Vorstufe bei der Prozessierung zu miR-21. Das für miR-21 kodierende Gen wird im Zellkern durch RNA-Polymerase II zu pri-miR-21 transkribiert und durch die RNase III Drosha auf ein ungefähr 70 Basenpaare umfassendes Vorläuferprodukt gekürzt. Über das Enzym Exportin 5 wird pri-miR-21 anschließend aus dem Zellkern in das Zytoplasma exportiert. Hier wird pri-miR-21 von einer weiteren RNase, Dicer, in die reife, ungefähr 20-25 Basenpaare umfassende miR-21 umgewandelt (Krol et al., (2010).

Während Jia et al. (2017) reife miR-21 in der Gruppe der mit ischämischer Präkonditionierung vorbehandelten Tiere außer in den Nieren sowohl in Serum als auch Herz, Lunge und Leber, im Verhältnis zur Gruppe der unbehandelten Tiere, vermehrt nachweisen konnten, war der Vorläufer pri-miR-21 lediglich in den Nieren, also dem Ort der temporären Ischämie erhöht.

Dies deutet stark daraufhin, dass die Effekte der ischämischen Präkonditionierung nicht nur lokal begrenzt sind, sondern systemisch wirken.

Dass ischämische Präkonditionierung nicht nur lokal funktioniert, sondern auch entfernte Organe davon profitieren können, zeigten unter anderem Thielmann et al. (2013) in einer Studie an Patienten, die sich einer elektiven Koronararteriellen Bypass-Operation unterziehen mussten. In einer Gruppe wurde zuvor eine temporäre Ischämie eines Oberarmes mithilfe einer Blutdruckmanschette durchgeführt, in einer anderen nicht.

Die Patienten der Gruppe mit ischämischer Präkonditionierung wiesen perioperativ signifikant niedrigere Spiegel von Troponin I auf.

Bereits zuvor konnten Kharbanda et al. (2002) in einer Studie an Schweinen nachweisen, dass die Größe des Infarktareals im Myokard nach ischämischer Präkonditionierung geringer war als in der Kontrollgruppe ohne ischämische Präkonditionierung.

Ob den von uns beschriebenen Effekten derselbe Aktivierungsweg zugrunde liegt, oder lokale Mechanismen am Myokard auslösend sind, lässt sich bis dato nicht sagen, da hier weiterführende Untersuchungen nötig sind, für die unsere peripher entnommenen Blutproben nicht ausreichen. So müssten Messungen der lokalen Spiegel von pri-miR-21 und adulter miR-21 erfolgen, was eine histologische Untersuchung des Myokards, sowie weiterer Organe erforderlich macht.

Interessant ist des Weiteren die Beobachtung, dass miR-21 offenbar mit zunehmendem Alter der Patienten vermindert exprimiert wird, wie aus der Korrelation von höherem Patientenalter und niedrigerem präoperativem Spiegel von miR-21 zu vermuten ist. Diese Beobachtung bestätigt die Erkenntnisse früherer Arbeiten, die auf altersabhängige Unterschiede im Expressionsmuster verschiedener miRs hinweisen. So konnten zum Beispiel Hackl und Brunner (2010) zeigen, dass miR-17, miR-19b, miR-20a, sowie miR-206a im Alter vermindert exprimiert werden.

Neben miR-21 ist auch miR-423-5p signifikant mit der Veränderung der EF assoziiert. In der Gruppe der Patienten ohne Verbesserung der EF wird miR-423-5p sieben Tage nach TAVI im Vergleich zu den Patienten mit Verbesserung der EF signifikant runterreguliert.

Dieses Ergebnis überrascht, da Tijssen et al. (2010) berichteten, dass miR-423-5p zwischen Dyspnoe aufgrund pulmonaler und rein kardiologischer Ursachen zu

differenzieren imstande sei und somit als spezifischer Marker für Herzinsuffizienz dienen könnte.

Letztere Hypothese wurde durch die Erkenntnisse von Goren und Kushnir (2012) bestärkt, die miR-423-5p neben drei weiteren miRs (miR-320a, miR-22, und miR-92b) zur Berechnung eines Scores verwendeten, dessen Wert in einer Gruppe von Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe erhöht war.

Naheliegender wäre demnach, zu vermuten, dass miR-423-5p in der Gruppe mit gebesserter EF, als Zeichen des Rückgangs einer zuvor bestehenden Herzinsuffizienz, post-interventionell absinkt, während der Spiegel in der Gruppe ohne Besserung der EF tendenziell gleich bleiben, oder steigen sollte.

Außerdem konnten sowohl Tijssen et al. (2010), als auch Goren und Kushnir (2012) eine positive Korrelation von miR-423-5p mit NTproBNP nachweisen.

Diesen Zusammenhang konnten wir in unserem Patientenkollektiv aber ebenfalls nicht finden.

Vor diesem Hintergrund ist auch die Korrelation einer stärkeren Expression von miR-423-5p mit einer stärkeren Zunahme der EF über drei Monate verwunderlich.

Eryilmaz et al. (2016) konnten darüber hinaus in einer Studie zeigen, dass miR-423-5p bei Patienten mit STEMI im Vergleich zu Patienten mit Normalbefunden in der Koronarangiografie signifikant erhöht war und somit als Marker für myokardiale Schäden angesehen werden könnte.

Wenn man davon ausgeht, dass die TAVI-Prozedur, wenn auch nicht mit direkten Myokardschädigungen, so zumindest doch mit vermehrtem Stress für das Myokard einhergeht, könnte man erwarten, dass miR-423-5p hier ebenfalls vermehrt im Patientenserum zirkuliert und eher mit einem schlechteren Outcome der Patienten, gemessen an der Entwicklung der EF, einhergeht.

Stattdessen war miR-423-5p in unserer Studie in der Gruppe mit Verbesserung der EF gegenüber der Gruppe ohne Verbesserung der EF verstärkt exprimiert.

Eine Studie, die mit unseren Ergebnissen bezüglich der Häufigkeit einer erneuten Aufnahme aufgrund kardiologischer Ursache im Einklang steht, veröffentlichten jedoch Seronde et al. (2015).

Die Autoren konnten an Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen, dass niedrige, in der Akutphase bei stationärer Aufnahme gemessene Spiegel von miR-423-5p mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine erneute stationäre Aufnahme aufgrund kardialer Ursache im Verlauf assoziiert sind.

Betrachtet man miR-29a, so wird diese sowohl in der Gruppe der Patienten mit gebesserter EF ($p=0,042$), als auch der Patienten ohne Besserung der EF ($p=0,03$), zwischen dem Messzeitpunkt vor dem Eingriff zum Zeitpunkt einen Tag nach dem Eingriff signifikant runterreguliert.

Van Rooij et al. (2008) berichteten, dass miR-29a bei Mäusen nach induziertem Myokardinfarkt durch Verschluss der linken Koronararterie, in den Fibroblasten der infarzierten Region signifikant herunterreguliert war. Die Autoren konnten diese tierexperimentell gewonnenen Erkenntnisse auch auf die Situation am menschlichen Herzen übertragen. Patienten, die eine Herztransplantation erhalten und zuvor bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten, war Herzgewebe entnommen worden. Dieses Herzgewebe wurde im Anschluss auf das Vorhandensein der im Tierversuch signifikant veränderten miRs untersucht. Hierbei zeigte sich, dass, analog zum Tierversuch, miR-29a in den Fibroblasten der infarzierten Region im Vergleich zum weiter entfernten Myokard, signifikant runterreguliert war. Anschließend untersuchten die Autoren, ob miR-29a einen Einfluss auf Faktoren hat, die durch Regulation des Wachstums der extrazellulären Matrix, eine Rolle bei der Entstehung von kardialer Fibrose spielen, so zum Beispiel Elastin, Fibrillin 1 und die Kollagentypen $\alpha 1$ und $\alpha 2$ sowie III. Wie sich herausstellte, korrelierte eine verminderte Expression von miR-29a mit höheren Spiegeln der oben genannten Faktoren, mit Ausnahme von Elastin, das sich unbeeinträchtigt zeigte. Für Elastin konnte der gleiche Zusammenhang mit miR-29a allerdings in einer anderen Studie beschrieben werden (Zhang et al., 2012).

Die erhöhten Konzentrationen der genannten Faktoren, ließen sich ebenfalls bei gezielter Ausschaltung von miR-29a durch anti-miR-29a beobachten.

Die Autoren konnten überdies nachweisen, dass die Spiegel von miR-29a in Fibroblasten vermindert waren, nachdem diese TGF- β ausgesetzt waren, was die Vermutung nahelegt, dass TGF- β die Expression von miR-29a unterdrückt.

Diese Schlussfolgerung erscheint logisch, wenn man davon ausgeht, dass miR-29a die Entwicklung von fibrotischen Umbauprozessen hemmt, während TGF- β eine profibrotische Wirkung besitzt. Die bedeutende Rolle von TGF- β bei der Heilung von Wunden aber auch bei fibrotischen Prozessen wurde unter anderem von Border und Noble (1994) beschrieben.

Eine verstärkte Aktivität von TGF- β als Reaktion auf TAVI erscheint plausibel und könnte erklären, warum miR-29a in unserem Patientenkollektiv post-interventionell runterreguliert wird.

Die Ergebnisse zu miR-126 waren vor dem Hintergrund aktueller Studien zu dieser miR so nicht zu erwarten, da die Expression dieser miR in unserem Patientenkollektiv durch TAVI offenbar nicht beeinflusst wird.

Jansen et al. (2013), sowie Schober et al. (2014) konnten zuvor tierexperimentell nachweisen, dass miR-126 Reparaturvorgänge am Endothel fördert.

Die Vorstellung, dass die Neuimplantation einer Herzklappe via TAVI das Endothel schädigt, beziehungsweise unter Stress setzt, wirkt denkbar, sodass man als Schlussfolgerung der genannten Publikationen erwarten könnte, dass miR-126 tendenziell post-interventionell im Sinne eines Reparaturvorganges am Endothel, ansteigen sollte.

In unserer Studie können wir diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen.

Für miR-133 wird beschrieben, dass sie vor allem in Muskeln, sowohl Skelett-, als auch Herz- und Gefäßmuskel, vorkommt (Torella et al., 2011) und demzufolge bei Schädigungen dieser Gewebe vermehrt im Blut nachweisbar ist. Das vermehrte Auftreten von miR-133 im Blut von Patienten mit Myokardinfarkt konnten D'Alessandra et al. (2010) und Widera et al. (2011) nachweisen.

Bezüglich des Expressionsverhaltens zeigt sich zwischen den durch uns untersuchten Gruppen ein Unterschied, der jedoch nicht signifikant ist.

Präinterventionell ist der Spiegel von miR-133 in beiden Gruppen nahezu gleich. Am ersten Tag nach TAVI zeigt sich bei den Patienten mit Besserung der EF eine vermehrte Expression von miR-133, während die miR in der Gruppe der Patienten ohne Besserung der EF runterreguliert wird. Am Tag sieben nach dem Eingriff befindet sich der Spiegel von miR-133 in beiden Gruppen wieder nahezu auf dem gleichen Level.

Zu erwarten war dieser Verlauf unter Berücksichtigung der genannten Publikationen so nicht. Die Tatsache, dass sich miR-133 am ersten Tag nach dem Eingriff in den beiden Gruppen unterschiedlich verhält, überrascht, da alle Patienten eine TAVI erhalten haben und die Einwirkungen der Prozedur auf den Herzmuskel in beiden Gruppen gleich sein sollten. Außerdem verwundert die Tatsache, dass miR-133, wenn sie sich schon in beiden Gruppen entgegengesetzt verhält, in der Gruppe mit Besserung der EF ansteigt, während sie in der Gruppe ohne Besserung abfällt.

Da ihr in den genannten Studien eine Funktion als Marker für muskuläre Schädigung nachgesagt wird, würde man vermuten, dass miR-133 vor allem in der Gruppe ohne Besserung der EF vermehrt exprimiert wird. Es wäre naheliegend, wenn myokardiale Schädigung mit einem schlechteren Outcome, also keiner Besserung der EF assoziiert wäre.

Allerdings ist die Studienlage zum Expressionsverhalten von miR-133 bei Myokardinfarkt uneindeutig. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von D'Alessandra et al., stellten Bostjancic et al. (2010) in einer Studie an Autopsiepräparaten eine verminderte Expression von miR-133 in infarziertem Myokardgewebe fest.

Abgesehen von der teils widersprüchlichen Datenlage zum Expressionsmuster von miR-133 bei Myokardinfarkt, könnte eine andere Studie zur Expression verschiedener miRs bei Herzinsuffizienz, eine Erklärung für die verminderte Expression von miR-133 in der Gruppe ohne Besserung der EF liefern.

Van Rooij et al. (2006) gelang in einem Mausmodell zur hypertrophen Kardiomyopathie infolge einer Erhöhung der linksventrikulären Nachlast der Nachweis, dass miR-133 in der Gruppe der Tiere mit kardialer Hypertrophie, gegenüber der Kontrollgruppe vermindert exprimiert wurde. Die Hypertrophie war zuvor durch gezielte Verengung der Aorta hervorgerufen worden. Die Autoren gehen davon aus, dass miR-133 in physiologischem

Zustand eine übermäßige Proliferation des Herzmuskels verhindert, indem sie Serum response Faktor hemmt. Eine verminderte Expression von miR-133 wäre demzufolge eine Reaktion des Organismus auf den durch den erhöhten Pumpwiderstand gesteigerten Proliferationsdruck auf das Myokard.

Aufgrund der kardialen Hypertrophie als zugrunde liegende Pathologie, sind die Ergebnisse dieser Studie wahrscheinlich eher mit denen unseres Patientenkollektivs vergleichbar, bei dem es ja ebenfalls über Jahre durch die Entwicklung der Aortenklappenstenose zu einer Erhöhung der linksventrikulären Nachlast gekommen ist. Anders als zu erwarten, zeigt sich bezüglich des Expressionsmusters zwischen den durch uns untersuchten Gruppen jedoch kein signifikanter Unterschied.

Zu miR-199 berichteten Roncarati et al. (2014), dass diese mit kardialer Hypertrophie assoziiert sei. In ihrer Studie hatten sie das Blut von Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie auf das Vorhandensein verschiedener miRs untersucht und mit dem Blut von gesunden Kontrollpersonen verglichen. Hierbei stellten sie fest, dass miR-199 bei den Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen verstärkt exprimiert wird. Damit gelang es ihnen, Ergebnisse aus einer bereits zuvor von van Rooij et al. (2006) publizierten Studie an Mäusen auf den Menschen zu übertragen.

Ob miR-199 in unserem Kollektiv generell erhöht ist und möglicherweise mit der Aortenklappenstenose oder ihren Folgen im Sinne einer kardialen Hypertrophie korreliert, können wir in unserer Studie nicht nachvollziehen, da uns eine gesunde Kontrollgruppe fehlt.

Wir sehen jedoch, dass miR-199 in der Gruppe der Patienten, deren EF prä-interventionell eingeschränkt war und sich anschließend besserte, bereits prä-interventionell gegenüber der Gruppe ohne Besserung vermehrt exprimiert wird. Zum ersten Tag nach dem Eingriff wird miR-199 in beiden Gruppen runterreguliert, bevor sie in der Gruppe mit Besserung der EF an Tag sieben auf ein, gegenüber dem prä-interventionellen Wert erhöhtes, Level ansteigt. In der Gruppe ohne Besserung der EF fällt sie im Gegensatz dazu weiter ab.

Diese Beobachtungen in unserem Kollektiv sind aber nicht signifikant.

Wenn man sich den Verlauf des Spiegels der Mitglieder der miR-208-Familie ansieht, stellt man fest, dass sich die Spiegel von miR-208a und miR-208b in den untersuchten Gruppen prä-interventionell nahezu auf dem gleichen Level befinden. Signifikante Unterschiede im Expressionsmuster nach TAVI ergeben sich nicht. Das ist vor dem Hintergrund aktueller Studien überraschend, weil die Mitglieder der miR-208-Familie als Schlüsselregulatoren bei pathophysiologischen Prozessen am Herzen identifiziert werden konnten.

So zeigten Ji et al. (2009), dass die Mitglieder der miR-208-Familie spezifisch im Herzwert und mit Ausnahme dessen lediglich minimal in der Lunge exprimiert werden, während sie in anderen untersuchten Geweben nicht vorkommen.

Den Autoren gelang es nachzuweisen, dass miR-208 im Tierexperiment bei myokardialer Schädigung infolge eines induzierten Myokardinfarktes, vermehrt im Serum zu messen ist und somit potentiell eine Rolle als spezifischer Marker für myokardiale Schädigung spielen könnte.

Van Rooij und Olson (2007) berichteten ferner, dass miR-208 einen Einfluss auf die Entstehung einer kardialen Hypertrophie besitzt.

Sie stellten fest, dass Mäuse, die nicht in der Lage sind, miR-208 zu exprimieren, auf adäquate Proliferationsstimuli, wie künstlich induzierte Erhöhung der linksventrikulären Nachlast durch Verengung der Aorta, nicht mit einem Wachstum des Herzmuskels reagieren. Außerdem stellten sie fest, dass Peptidhormone wie atriales natriuretisches Peptid oder NTproBNP bei diesen Mäusen vermehrt im Serum detektierbar sind.

Diese Beobachtung können wir nicht bestätigen, da es in unserem Kollektiv keine signifikanten Korrelationen der miR-208-Familie mit NTproBNP gibt.

In beiden von uns untersuchten Gruppen fällt miR-622 vom prä-interventionellen Messpunkt zum ersten Tag nach TAVI ab. In der Gruppe der Patienten mit post-interventioneller Besserung der EF ist dieser Abfall signifikant.

Diese Beobachtung passt gut zu Erkenntnissen, die Tijssen et al. (2010) im Rahmen ihrer bereits bei miR-423-5p angeführten Studie zur Expression von miRs bei Patienten mit Herzinsuffizienz erheben konnten.

Dort war miR-622, so wie miR-423-5p, bei Patienten mit Herzinsuffizienz gegenüber gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöht.

Die verminderte Expression von miR-622 am ersten Tag nach TAVI könnte in unserem Kollektiv also eine Entlastung des zuvor durch die Aortenklappenstenose druckbelasteten Myokards und eine daraus resultierende Verbesserung der Herzinsuffizienz widerspiegeln.

Des Weiteren konnten wir eine Assoziation eines höheren BMI mit einer verstärkten Expression von miR-622 am ersten Tag nach TAVI feststellen.

Dass miRs im Zusammenhang mit Adipositas unterschiedlich exprimiert werden, konnten Takanabe et al. (2008) am Beispiel von miR-143 zeigen. Diese miR war in ihrer Studie bei hochkalorisch ernährten und infolgedessen adipösen Mäusen, im Vergleich zu normalgewichtigen Mäusen, signifikant erhöht. Außerdem zeigten sich signifikante Korrelationen mit dem Gewicht des mesenterischen Fettgewebes und dem Körpergewicht der Tiere.

Zusammenfassend betrachtet, sieht man, dass miR-21 und miR-423-5p nach TAVI zwischen den beiden untersuchten Gruppen unterschiedlich exprimiert werden.

In der Gruppe mit Besserung der EF zeigt sich bei miR-21 nach TAVI ein Anstieg, in der Gruppe ohne Verbesserung der EF fällt miR-423-5p nach TAVI ab.

Bei beiden miRs korreliert die verstärkte Expression mit einer größeren Zunahme der EF. Im Fall von miR-21 korrelieren höhere post-interventionelle Plasmaspiegel außerdem mit niedrigeren Werten von NTproBNP, Kreatinin und Procalcitonin.

miR-29 wird in beiden Gruppen nach TAVI runterreguliert, miR-622 nur bei den Patienten mit Besserung der EF.

Bei miR-126 unterscheidet sich der prä-interventionelle Wert zwischen beiden Gruppen. Korrelationen mit der Entwicklung der EF zeigen sich nicht.

Im Expressionsmuster von miR-133, miR-199, sowie miR-208a und miR-208b, gibt es weder Unterschiede zwischen den einzelnen Messpunkten, noch den beiden untersuchten Gruppen.

Die Unterschiede im Expressionsmuster wurden obig zu jeder miR gesondert vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes diskutiert.

Dass wir für die letztgenannten miRs keine Unterschiede im Expressionsmuster nachweisen konnten, heißt aber nicht, dass diese durch die TAVI-Prozedur nicht beeinflusst werden. Es ist möglich, dass wir etwaige Unterschiede, bedingt durch das Studiendesign, nicht wahrnehmen.

Das Augenmerk der Studie lag darauf, das Expressionsmuster der genannten miRs im Zuge einer Verbesserung der EF zu messen und mit einer Gruppe ohne Besserung der EF zu vergleichen.

Hier kommen die für die Gruppeneinteilung relevanten Kriterien ins Spiel (s. Abb 1). Die Patienten in der Gruppe mit Besserung der EF wiesen vor TAVI eine auf unter 50 % reduzierte EF auf, während die EF in der Gruppe ohne Besserung vor TAVI mindestens 50 % betragen musste.

Somit haben wir eine Gruppe, die bereits vor TAVI eine gute EF aufwies, während die EF in der anderen Gruppe eingeschränkt war.

Bedingung war allerdings, dass sich die EF in der Gruppe mit prä-interventioneller Einschränkung nach TAVI um mindestens 15 % gebessert haben musste.

Diese Patienten waren demnach zwar vor TAVI in ihrer EF eingeschränkt, waren aber in der Lage, sie nach TAVI deutlich zu verbessern.

Die Tatsache, dass sie zu einer Erholung der EF in der Lage waren, lässt vermuten, dass sie sich von der Struktur ihres Myokards her, noch nicht von den Patienten unterschieden, deren EF vor TAVI noch erhalten war.

Das könnte erklären, warum sich die Plasmaspiegel der untersuchten miRs, mit Ausnahme von miR-126, vor TAVI zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterscheiden.

Wir wissen nicht, wie die Ergebnisse ausgefallen wären, wenn wir eine weitere Gruppe untersucht hätten, bei der die EF vor TAVI eingeschränkt gewesen wäre und sich nach TAVI nicht gebessert hätte.

Es ist anzunehmen, dass die Unfähigkeit zur Erholung der EF nach TAVI entweder mit einem bereits weiter fortgeschrittenen Umbau des Ventrikels oder der generell nicht, beziehungsweise nicht mehr vorhandenen Möglichkeit einhergeht, sich an den erhöhten Pumpwiderstand anzupassen.

In diesem Kontext sind noch einmal die Erkenntnisse von Van Rooij und Olson (2007) zur miR-208-Familie hervorzuheben. Wie oben dargestellt, fanden die Autoren heraus, dass Mäuse ohne die Möglichkeit, miR-208 zu exprimieren, auf eine Erhöhung der linksventrikulären Nachlast nicht mit einer Proliferation des Herzmuskels reagieren konnten.

Ebenso sei auf die Erkenntnisse von Van Rooij et al. (2006) zu miR-133, verwiesen, für die die Autoren behaupten, dass sie eine kardiale Hypertrophie unterbinden könne.

Da uns aber eine Gruppe mit eingeschränkter EF vor TAVI und ausbleibender Besserung der EF fehlt, können wir nicht erkennen, ob z.B. miR-133 dort verstärkt, oder die miR-208-Familie vermindert exprimiert wird.

Unabhängig von allen patientenabhängigen Faktoren, die dafür sorgen könnten, dass es im Expressionsmuster der beschriebenen miRs zu Unterschieden kommt, oder eben nicht, muss man natürlich auch überlegen, inwieweit die korrekte Durchführung der Vorgänge von RNA-Isolation bis zur qPCR einen Einfluss auf das ermittelte Expressionsmuster hat.

So stellt sich die Frage, ob es theoretisch möglich wäre, dass in der Analyse Patientenproben mit geringer Gesamt-RNA-Konzentration und demzufolge auch geringer Konzentration an microRNA mit Proben verglichen wurden, die eine hohe RNA-Konzentration aufwiesen und ob das einen verzerrenden Einfluss auf das Ergebnis hätte. Außerdem muss man einschätzen können, ob alle PCR-Vorgänge auf vergleichbarem Niveau durchgeführt wurden und für jede miR mit der gleichen Effizienz der Vervielfältigung ihrer Gensequenz durchgeführt wurden.

Diesen potentiellen Fallstricken begegnet man, wie in der Rubrik „Methoden“ bereits angesprochen, mit der Normalisierung der Messwerte gegen Messkontrollen.

Bei diesen Kontrollen kann es sich um sogenannte Haushaltsgene handeln, die im untersuchten Körpermaterial relativ unabhängig von Pathologien exprimiert werden, da sie für die Aufrechterhaltung elementarer Zellfunktionen unablässig gebraucht werden. I Solche Haushaltsgene, wie RNU6 und miR-16 bezeichnet man als endogene Kontrollen, da sie sich ohnehin im Patientenplasma befinden und nicht extra hinzugegeben werden müssen (Schwarzenbach et al., 2015).

Demgegenüber steht die Variante mit exogenen Kontrollen, wie der von uns verwendeten miR-39 aus *Caenorhabditis elegans*, die im menschlichen Plasma nicht vorkommt und eigens hinzugefügt werden muss.

Die von uns durchgeführte exogene Kontrolle mit cel-miR-39 wurde, wie erwähnt, bereits von Autoren wie (Schwarzenbach et al. 2015; Wang et al. 2015) beschrieben und gilt als gut erprobt.

Da wir cel-miR-39 bereits vor der RNA-Isolation den zu untersuchenden Proben beigefügt haben, war es möglich, die korrekte Durchführung aller Schritte von der RNA-Isolation über das Umschreiben, bis zur qPCR zu überprüfen.

Wurden alle Analyseschritte korrekt durchgeführt, musste cel-miR-39 in jeder qPCR in nahezu dem gleichen Zyklus die Detektionsschwelle erreichen, da wir zu jeder Probe eine genau festgelegte Menge cel-miR-39 hinzugegeben hatten.

Erreichte sie die Detektionsschwelle erst später, oder gar nicht, so war entweder zu wenig, oder keine RNA aus dem Plasma isoliert worden, das Umschreiben hatte nicht funktioniert, oder der qPCR-Vorgang war nicht effektiv.

Durch die relative Quantifizierung unserer Messwerte über die Formel „ 2^{-dCT} “, wurde von jedem CT-Wert eines Zielgens der in der gleichen Messung miterfasste CT-Wert von cel-miR-39 abgezogen, sodass der Messwert des Zielgens vor dem Hintergrund der Qualität des gesamten Analysevorgangs eingeordnet wurde.

Alle untersuchten miRs einschließlich der exogenen Kontrolle, wurden, wie dem Methodenteil zu entnehmen ist, mit dem gleichen Reaktionsansatz vorbereitet und pro

Patient und Messzeitpunkt in der gleichen qPCR amplifiziert. So konnte über den ermittelten Ct-Wert von cel-miR-39 auf die Amplifikationseffizienz des gesamten qPCR-Durchganges geschlossen werden.

Es bleibt allerdings anzumerken, dass diese Art der alleinigen Normalisierung via exogener Kontrolle, von einigen Autoren nur als ungenauer Richtwert für die Amplifikationseffizienz angesehen wird.

Das ist darin begründet, dass die Amplifikationseffizienz von Zielsequenz zu Zielsequenz unterschiedlich sein kann, wie (Ramakers et al., 2003) beschrieben und somit für unsere Kontrolle z.B. höher sein könnte, als für die Zielsequenzen.

Die Autoren favorisieren, die Messwerte der Zielsequenzen zusätzlich dadurch zu normalisieren, dass man sie in klar definierten Verdünnungsstufen einer qPCR unterzieht und aus den ermittelten Werten eine Standardkurve erstellt.

Ebenfalls ist zu bedenken, dass die in dieser Arbeit gezeigten Korrelationen, wie die Korrelationen von miR-21 und miR-423-5p mit der Entwicklung der EF, oder von Kreatinin, Procalcitonin und NTproBNP mit miR-21 zwar signifikant sind, aber nur schwache Korrelationskoeffizienten aufweisen.

So werden allgemein Korrelationskoeffizienten von mindestens 0,5 oder -0,5 als aussagekräftig bezüglich eines Zusammenhangs zwischen zwei untersuchten Variablen angesehen.

Dennoch ist es nicht unüblich, auch schwächere Korrelationen aufzuzeigen (Tijssen et al., 2010; Feng et al., 2018).

Die gezeigten Korrelationen sind also signifikant, haben aber nur eine schwache Aussagekraft über die untersuchten Zusammenhänge.

5. Zusammenfassung

Wir haben in unserer Studie das Expressionsmuster 9 verschiedener miRs (miR-21, -29, -126, -133, -199, -208a, -208b und -423-5p) im Rahmen einer Verbesserung der EF nach TAVI untersucht.

Dazu haben wir zwei Gruppen gebildet. Eine Gruppe mit Einschränkung der EF vor TAVI auf unter 50 % (39,75 +- 12,78 %) und Verbesserung um mindestens 15 % 3 Monate nach TAVI (60,27 +- 12,39 %), die andere mit vor TAVI erhaltener EF von mindestens 50 % (56,84 +- 12,15 %) und keiner Verbesserung der EF nach TAVI (53,36 +- 12,71 %)

Man sieht, dass sich die EF der Patienten in der Gruppe mit Verbesserung nicht nur in Relation zum Ausgangswert gebessert hat, sondern dass sie 3 Monate nach TAVI auch absolut besser ist als in der Gruppe ohne Verbesserung der EF.

Die Besserung der EF hat in unserer Studie einen Einfluss auf die Häufigkeit der erneuten Krankenhausaufnahme aufgrund kardialer Ursache. Auf andere klinische Endpunkte, wie das Überleben der 3 jährigen Nachbeobachtungsphase, den Tod aus kardialer Ursache, sowie die Krankenhausverweildauer nach TAVI, zeigt sich kein Einfluss.

In der miR-Analyse konnten wir 5 miRs detektieren, die im Rahmen der TAVI-Prozedur signifikant reguliert werden.

- miR-21 wird in der Gruppe mit Besserung der EF nach TAVI hochreguliert und unterscheidet sich 7 Tage nach TAVI signifikant von den Patienten ohne Besserung der EF.
- miR-423-5p wird nach TAVI in der Gruppe ohne Besserung der EF runterreguliert und unterscheidet sich 7 Tage nach TAVI von den Patienten mit Besserung der EF.
- miR-29 wird unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit nach TAVI vermindert exprimiert.
- miR-622 wird nach TAVI in der Gruppe mit Besserung der EF runterreguliert

- miR-126 wird in der Gruppe der Patienten mit Verbesserung der EF bereits vor dem Eingriff im Vergleich zu den Patienten ohne Verbesserung der EF verstärkt exprimiert.

In der Korrelationsanalyse zeigen sich signifikante Assoziationen einzelner miRs mit der Entwicklung der EF und Laborparametern für Inflammation oder Organschädigung.

- Eine gesteigerte Expression von miR-21 nach TAVI korreliert mit einer größeren Zunahme der EF über 3 Monate.
Höhere Spiegel von miR-21 nach TAVI gehen außerdem mit niedrigeren Werten von NTproBNP, Kreatinin, sowie Procalcitonin einher.
- Eine gesteigerte Expression von miR-423-5p nach TAVI korreliert ebenfalls mit einer größeren Zunahme der EF
- Höhere BMI-Werte gehen mit einer verstärkten Expression von miR-622 vor TAVI einher.

6. Literaturverzeichnis

Bartel DP. MicroRNAs. *Cell* 2004; 2: 281–297

Bauernschmitt R, Schreiber C, Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Hutter A, Tassani P, Lange R. Transcatheter aortic valve implantation through the ascending aorta. *Heart Surg Forum* 2009; 1: E63-4

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis Md, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 36: 2739–2791

Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *The American Journal of Cardiology* 1993; 4: 322–327

Border WA, Noble NA. Transforming Growth Factor β in Tissue Fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 19: 1286–1292

Bostjancic E, Zidar N, Stajer D, Glavac D. MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-208 are dysregulated in human myocardial infarction. *Cardiology* 2010; 3: 163–169

Cribier A, Eltchaninoff H., Bash A., Borenstein N., Tron C., Bauer F., Derumeaux G., Anselme F., Laborde F., Leon M. B. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation* 2002; 24: 3006–3008

Da Costa Martins PA, Windt LJ de. MicroRNAs in control of cardiac hypertrophy. *Cardiovascular Research* 2012; 4: 563–572

D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, Rubino M, Carena MC, Spazzafumo L, Simone Md, Micheli B, Biglioli P, Achilli F, Martelli F, Maggiolini S, Marenzi G, Pompilio G, Capogrossi MC. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010; 22: 2765–2773

Divakaran V, Mann DL. The emerging role of microRNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Circ Res* 2008; 10: 1072–1083

Dunne B, Tan D, Chu D, Yau V, Xiao J, Ho KM, Yong G, Larbalestier R. Transapical Versus Transaortic Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Ann Thorac Surg* 2015; 1: 354–361

Eryılmaz U, Akgüllü Ç, Beşer N, Yıldız Ö, Kurt Ömürlü İ, Bozdoğan B. Circulating microRNAs in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Anatol J Cardiol* 2016; 6: 392–396

Feng S, Wang L, Liu W, Zhong Y, Xu S. MiR-126 correlates with increased disease severity and promotes keratinocytes proliferation and inflammation while suppresses cells' apoptosis in psoriasis. *J Clin Lab Anal* 2018: e22588

Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease. *Circulation* 2005; 24: 3316–3326

Goren Y, Kushnir M, Zafrir B, Tabak S, Lewis BS, Amir O. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 2: 147–154

Hackl M, Brunner S, Fortschegger K, Schreiner C, Micutkova L, Mück C, Laschober GT, Lepperdinger G, Sampson N, Berger P, Herndler-Brandstetter D, Wieser M, Kühnel H, Strasser A, Rinnerthaler M, Breitenbach M, Mildner M, Eckhart L, Tschachler E, Trost A, Bauer JW, Papak C, Trajanoski Z, Scheideler M, Grillari-Voglauer R, Grubeck-Loebenstein B, Jansen-Dürr P, Grillari J. miR-17, miR-19b, miR-20a, and miR-106a are down-regulated in human aging. *Aging Cell* 2010; 2: 291–296

Hessel EA. History of cardiopulmonary bypass (CPB). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015; 2: 99–111

Jansen F, Werner N. Interventionelle Therapie von Aortenklappenerkrankungen. *Herz* 2017

Jansen F, Yang X, Hoelscher M, Cattelan A, Schmitz T, Proebsting S, Wenzel D, Vosen S, Franklin BS, Fleischmann BK, Nickenig G, Werner N. Endothelial microparticle-mediated transfer of MicroRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles. *Circulation* 2013; 18: 2026–2038

Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem* 2009; 11: 1944–1949

Jia P, Wu X, Dai Y, Teng J, Fang Y, Hu J, Zou J, Liang M, Ding X. MicroRNA-21 Is Required for Local and Remote Ischemic Preconditioning in Multiple Organ Protection Against Sepsis. *Crit Care Med* 2017; 7: e703-e710

Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, Li S, Papadimitriou L, Butler J. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2016; 5: 510–518

Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *The American Journal of Cardiology* 1988; 1: 123–130

Kharbanda RK, Mortensen U.M., White P.A., Kristiansen S.B., Schmidt M.R., Hoschtitzky J.A., Vogel M., Sorensen K., Redington A.N., MacAllister R. Transient Limb Ischemia Induces Remote Ischemic Preconditioning In Vivo. *Circulation* 2002; 23: 2881–2883

Kim VN. MicroRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 5: 376–385

Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 9: 597–610

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 17: 1597–1607

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or Surgical

Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 17: 1609–1620

Lim LP, Lau NC, Weinstein EG, Abdelhakim A, Yekta S, Rhoades MW, Burge CB, Bartel DP. The microRNAs of *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev* 2003; 8: 991–1008

Marquis, R. M., & Logan, A. Congenital aortic stenosis and its surgical treatment. *British heart journal* 1955; 3: 373–390

Maurer MS, Sackner-Bernstein JD, El-Khoury Rumbarger L, Yushak M, King DL, Burkhoff D. Mechanisms underlying improvements in ejection fraction with carvedilol in heart failure. *Circ Heart Fail* 2009; 3: 189–196

Otto CM. Valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 11: 2141–2151

Passaroni AC, Silva MAdM, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2015; 2: 235–245

Ramakers C, Ruijter JM, Deprez RH, Moorman AF. Assumption-free analysis of quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) data. *Neuroscience Letters* 2003; 1: 62–66

Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys, P. W. J. C., Kappetein AP. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 14: 1321–1331

Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi M, Papa L, Cavarretta E, Da Costa Martins P, Contaldi C, Sacconi Jotti G, Franzone A, Galastri L, Latronico MVG, Imbriaco M, Esposito G, Windt Ld, Betocchi S, Condorelli G. Circulating miR-29a, among other up-regulated microRNAs, is the only biomarker for both hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 9: 920–927

Roy S, Khanna S, Hussain SA, Biswas S, Azad A, Rink C, Gnyawali S, Shilo S, Nuovo GJ, Sen CK. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction. *Cardiovascular Research* 2009; 1: 21–29

Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Bidzhekov K, Gremse F, Grommes J, Megens RTA, Heyll K, Noels H, Hristov M, Wang S, Kiessling F, Olson EN, Weber C. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat Med* 2014; 4: 368–376

Schwarzenbach H, da Silva AM, Calin G, Pantel K. Data Normalization Strategies for MicroRNA Quantification. *Clin Chem* 2015; 11: 1333–1342

Seronde M, Vausort M, Gayat E, Goretti E, Ng LL, Squire IB, Vodovar N, Sadoune M, Samuel J, Thum T, Solal AC, Laribi S, Plaisance P, Wagner DR, Mebazaa A, Devaux Y. Circulating microRNAs and Outcome in Patients with Acute Heart Failure. *PLoS ONE* 2015; 11: e0142237

Small EM, Frost RJA, Olson EN. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease. *Circulation* 2010; 8: 1022–1032

Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 23: 2187–2198

Takanabe R, Ono K, Abe Y, Takaya T, Horie T, Wada H, Kita T, Satoh N, Shimatsu A, Hasegawa K. Up-regulated expression of microRNA-143 in association with obesity in adipose tissue of mice fed high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 4: 728–732

Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, Price V, Tsagakis K, Neuhäuser M, Peters J, Jakob H, Heusch G. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *The Lancet* 2013; 9892: 597–604

Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M, Galuppo P, Just S, Rottbauer W, Frantz S, Castoldi M, Soutschek J, Koteliansky V, Rosenwald A, Basson MA, Licht JD, Pena JTR, Rouhanifard SH, Muckenthaler MU, Tuschl T, Martin GR, Bauersachs J, Engelhardt S. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 7224: 980–984

- Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, Windt LJD, van der Wal, A. C., Kok WE, Pinto YM. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res* 2010; 6: 1035–1039
- Torella D, Iaconetti C, Catalucci D, Ellison GM, Leone A, Waring CD, Bochicchio A, Vicinanza C, Aquila I, Curcio A, Condorelli G, Indolfi C. MicroRNA-133 controls vascular smooth muscle cell phenotypic switch in vitro and vascular remodeling in vivo. *Circ Res* 2011; 8: 880–893
- Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; 5: 471–483
- van Rooij E, Olson EN. MicroRNAs. *J Clin Invest* 2007; 9: 2369–2376
- van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD, Richardson JA, Olson EN. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 48: 18255–18260
- van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, DiMaio JM, Naseem RH, Marshall WS, Hill JA, Olson EN. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 35: 13027–13032
- van Wynsberghe PM, Chan S-P, Slack FJ, Pasquinelli AE. Analysis of microRNA expression and function. *Methods Cell Biol* 2011: 219–252
- Wang P, Yang D, Zhang H, Wei X, Ma T, Cheng Z, Hong Q, Hu J, Zhuo H, Song Y, Jia C, Jing F, Jin Q, Bai C, Mao H, Zhao J. Early Detection of Lung Cancer in Serum by a Panel of MicroRNA Biomarkers. *Clin Lung Cancer* 2015; 4: 313-9.e1
- Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K, Kempf T, Wollert KC, Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 5: 872–875
- Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Carere RG, Thompson CR, Pasupati S, Webb JG. Transapical aortic valve implantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 5: 1194–1196
- Zhang P, Huang A, Ferruzzi J, Mecham RP, Starcher BC, Tellides G, Humphrey JD, Giordano FJ, Niklason LE, Sessa WC. Inhibition of microRNA-29 enhances elastin

levels in cells haploinsufficient for elastin and in bioengineered vessels--brief report.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 3: 756–759

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Grafische Darstellung des Studiendesigns	22
Abb. 2.1:	Entwicklung der EF	24
Abb. 2.2:	Rehospitalisierung aufgrund kardialer Ursachen	25
Abb. 2.3:	Überleben nach TAVI	26
Abb. 2.4:	Tod aus kardialer Ursache	27
Abb. 2.5:	Krankenhausverweildauer nach TAVI	27
Abb. 3.1:	miR-21-Expression	29
Abb. 3.2:	miR-423-5p-Expression	30
Abb. 3.3:	miR-29-Expression	30
Abb. 3.4:	miR-126-Expression	31
Abb. 3.5:	miR-133-Expression	32
Abb. 3.6:	miR-199-Expression	32
Abb. 3.7:	miR-208a-Expression	33
Abb. 3.8:	miR-208b-Expression	33
Abb. 3.9:	miR-622-Expression	34
Abb. 4.1:	miR-21 und die Entwicklung der EF	35
Abb. 4.2:	miR-423-5p und die Entwicklung der EF	35
Abb. 5:	NTproBNP	36
Abb.5.1:	miR-21 und NTproBNP	37
Abb. 6:	Procalcitonin	37
Abb. 6.1:	miR-21 und Procalcitonin	38
Abb. 7:	Kreatinin	39
Abb. 7.1:	miR-21 und Kreatinin	39
Abb. 8:	miR-21 und Alter	40
Abb. 9:	miR-622 und BMI	41

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Baseline-Charakteristika	23
Tab. 2.1:	cel-miR-39 vor TAVI	42
Tab. 2.2:	cel-miR-39 am Tag nach TAVI	43
Tab. 2.3:	cel-miR-39 sieben Tage nach TAVI	44
Tab. 3.1:	miR-21 vor TAVI	45
Tab. 3.2:	miR-21 am Tag nach TAVI	46
Tab. 3.3:	miR-21 sieben Tage nach TAVI	47
Tab. 4.1:	miR-29 vor TAVI	48
Tab. 4.2:	miR-29 am Tag nach TAVI	49
Tab. 4.3:	miR-29 sieben Tage nach TAVI	50
Tab. 5.1:	miR-126 vor TAVI	51
Tab. 5.2:	miR-126 am Tag nach TAVI	52
Tab. 5.3:	miR-126 sieben Tage nach TAVI	53
Tab. 6.1:	miR-133 vor TAVI	54
Tab. 6.2:	miR-133 am Tag nach TAVI	55
Tab. 6.3:	miR-133 sieben Tage nach TAVI	56
Tab. 7.1:	miR-199 vor TAVI	57
Tab. 7.2:	miR-199 am Tag nach TAVI	58
Tab. 7.3:	miR-199 sieben Tage nach TAVI	59
Tab. 8.1:	miR-208a vor TAVI	60
Tab. 8.2:	miR-208a am Tag nach TAVI	61
Tab. 8.3:	miR-208a sieben Tage nach TAVI	62
Tab. 9.1:	miR-208b vor TAVI	63
Tab. 9.2:	miR-208b am Tag nach TAVI	64
Tab. 9.3:	miR-208b sieben Tage nach TAVI	65
Tab. 10.1:	miR-423-5p vor TAVI	66
Tab. 10.2:	miR-423-5p am Tag nach TAVI	67
Tab. 10.3:	miR-423-5p sieben Tage nach TAVI	68
Tab. 11.1:	miR-622 vor TAVI	69

Tab. 11.2: miR-622 am Tag nach TAVI	70
Tab. 11.3: miR-622 sieben Tage nach TAVI	71