

**Endotheliale Mikropartikel bei Patienten mit
Systemischem inflammatorischen Response
Syndrom nach kathetergestützter
Aortenklappenimplantation**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Katharina Rohwer

aus Hattingen

2021

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan-Malte Sinning
2. Gutachter: PD Dr. med. Heinrich Schüller

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.07.2021

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Innere Medizin-
Kardiologie/ Angiologie/ Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	7
1	Einleitung.....	10
1.1	Aortenklappenstenose.....	10
1.1.1	Ätiologie und Pathophysiologie	10
1.1.1.1	Die angeborene Aortenklappenstenose	11
1.1.1.2	Die rheumatische Aortenklappenstenose.....	11
1.1.1.3	Die degenerative Aortenklappenstenose.....	12
1.1.2	Klinik.....	14
1.1.2.1	Angina pectoris.....	15
1.1.2.2	Synkopen	15
1.1.2.3	Herzinsuffizienz.....	16
1.1.2.4	Schweregradeinteilung.....	16
1.1.3	Diagnostik.....	18
1.1.3.1	Anamnese und körperliche Untersuchung.....	18
1.1.3.2	Echokardiographie	18
1.1.3.3	Elektrokardiographie.....	19
1.1.3.4	Koronarangiographie.....	19
1.1.3.5	Belastungstests	20
1.1.4	Therapie	20
1.2	Kathetergestützte Aortenklappenimplantation.....	23

1.2.1	Geschichte	23
1.2.2	Aortenklappenprothesen	24
1.2.2.1	CoreValve®	24
1.2.2.2	Edwards SAPIEN XT®	24
1.2.2.3	Edwards CENTERA®	25
1.2.2.4	Direct Flow Medical®	26
1.2.3	Indikationen	26
1.3	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom	29
1.3.1	Definition	29
1.3.2	Pathophysiologie	29
1.3.3	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom bei Patienten nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation	33
1.4	Endotheliale Mikropartikel	34
1.4.1	Überblick	34
1.4.2	Physiologie	34
1.4.3	Pathophysiologie	37
1.4.4	Endotheliale Mikropartikel beim Systemischen inflammatorischen Response Syndrom	39
1.5	Fragestellung.....	40
2	Material und Methoden	41
2.1	Patientenkollektiv	41
2.2	Klinische Methoden	41

2.3	Labormethoden	42
2.4	Statistische Analyse	45
3	Ergebnisse	46
3.1	Basischarakteristika.....	46
3.2	SIRS nach TAVI	47
3.2.1	Basischarakteristika bei SIRS nach TAVI.....	47
3.2.2	Periprozedurale Charakteristika bei SIRS nach TAVI	50
3.2.3	Laborparameter bei SIRS nach TAVI	52
3.2.3.1	C-reaktives Protein.....	52
3.2.3.2	Leukozyten	53
3.2.3.3	Procalcitonin.....	54
3.2.3.4	Interleukin-6.....	55
3.2.3.5	Interleukin-8.....	56
3.2.4	EMP bei SIRS nach TAVI.....	57
3.2.4.1	CD144 positiv und Annexin V negativ (CD144+/AnnV-).....	57
3.2.4.2	CD144 positiv und Annexin V positiv (CD144+/AnnV+)	58
4	Diskussion	60
4.1	Therapieoptionen der Aortenklappenstose.....	60
4.1.1	Medikamentöse Therapie	60
4.1.2	Ballonaortoavalvuloplastie.....	62
4.1.3	Aortenklappenersatz.....	62
4.2	SIRS nach TAVI	63

4.3	Antikörperauswahl zur EMP-Detektion	65
4.4	EMP-Freisetzung im Rahmen eines SIRS.....	66
4.5	Ausblick.....	69
5	Zusammenfassung.....	71
6	Abbildungsverzeichnis	73
7	Tabellenverzeichnis	75
8	Literaturverzeichnis	76
9	Danksagung.....	99

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AHA	American Heart Association
AnnV	Annexin V
AS	Aortenklappenstenose
BMP-2	Bone morphogenetic protein-2
BMP-4	Bone morphogenetic protein-4
BAV	Ballonaortoavuloplastie
CD31	Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1)
CD144	Vascular endothelial cadherine (VE-Cadherin)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease/ chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EMP	Endotheliale Mikropartikel
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FITC	Fluoreszin Isothiozyanat
HMV	Herzminutenvolumen

ICR	Intercostalraum
ICU	Intensive Care Unit/ Intensivstation
IL-1	Interleukin-1
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-2	Interleukin-2
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LCT	Leukozyten
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MP	Mikropartikel
MMP	Matrix-Metalloproteinase
NYHA	New York Heart Association
PARTNER-Studie	Placement of AoRTic TraNscathetER Valve-Studie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention/ perkutane Koronarintervention
PCT	Procalcitonin
PMP	Thrombozytäre Mikropartikel
PS	Phosphatidylserin
PSR	Phosphatidylserin-Rezeptor

ROCK-I	Rho-assoziierte Kinasen
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom
STS-Prom-Score	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk Of Mortality-Score
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation/ kathetergestützte Aortenklappenimplantation
TEE	Transesophageal Echocardiography/ Transösophageale Echokardiographie
TF	Tissue Faktor
TGF- β 1	Transforming growth factor- β 1
TH1	T1-Helferzelle
TH2	T2-Helferzelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VEGF	Vascular endothelial growth factor
Vmax	Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) weist eine altersabhängig steigende Prävalenz von 2-7 % bei Patienten über 65 Jahren auf. Sie stellt damit die häufigste Herzklappenerkrankung und die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung, nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzerkrankung (KHK), der westlichen Welt dar (lung et al., 2003; Pohle et al., 2001; Sawaya et al., 2012; Stewart et al., 1997).

1.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ursachen der AS sind angeboren, durch rheumatisches Fieber bedingt, oder hauptsächlich degenerativ (Goldbarg et al., 2007; lung et al., 2003) (Vgl. Abb. 1).

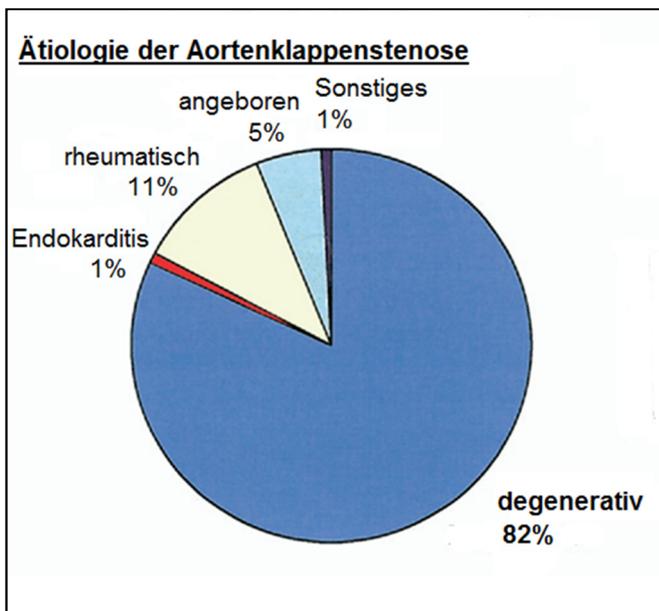


Abb. 1: Ätiologie der Aortenklappenstenose (modifiziert nach Goldbarg et al., 2007)

Bei einem Gesunden besteht die Aortenklappe aus drei dünnen Segeln, die vom Anulus ausgehen. In der Systole öffnen sich die Segel an den Kommissuren und geben eine

Klappenöffnungsfläche (KÖF) von 3-5 cm² frei. Mit dem Fortschreiten des Sklerosierungsgrades der Aortenklappe verringert sich die KÖF (Thaden et al., 2014). Der Krankheitsverlauf der AS an der Aortenklappe ist in Abbildung 2 dargestellt.

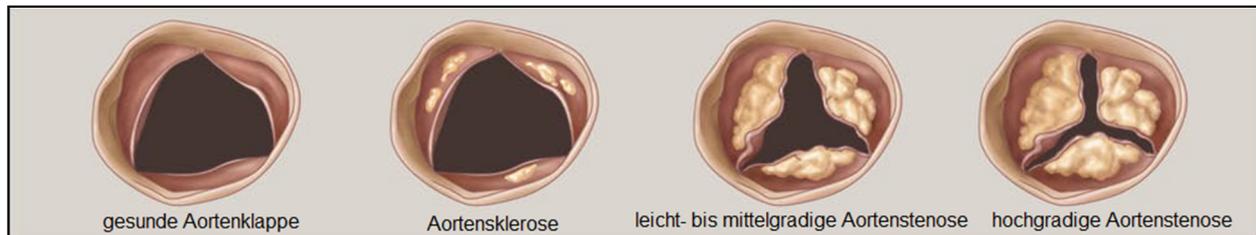


Abb. 2: Anatomie der Aortenklappe in den verschiedenen Krankheitsstadien, Betrachtung der Aortenklappe von der aortalen Seite in der Systole (modifiziert nach Otto, 2008; Mit freundlicher Genehmigung von Otto, 2008, Copyright Massachusetts Medical Society)

1.1.1.1 Die angeborene Aortenklappenstenose

Die angeborene bikuspidale Aortenklappe ist mit einer Prävalenz von 1,4 % die häufigste Ursache der AS mit der Notwendigkeit des Aortenklappenersatzes bei Patienten unter 70 Jahren. Zwei der drei Segel sind hierbei miteinander verwachsen (Go et al., 2013; Roberts und Ko, 2005). Die Erkrankung tritt bei diesen Patienten früher auf, da durch den veränderten Blutfluss an der bikuspidalen Klappe eine höhere mechanische Belastung auf diese wirkt (O'Brien, 2006; Otto, 2008; Sawaya et al., 2012). Die angeborene unikuspidale Aortenklappe ist die häufigste Todesursache der AS im Kindesalter. Bei Erwachsenen spielt sie so gut wie keine Rolle (Thaden et al., 2014).

1.1.1.2 Die rheumatische Aortenklappenstenose

Die rheumatische AS ist in Industrienationen wegen der guten medizinischen Versorgung sehr selten geworden. In Entwicklungsländern ist das rheumatische Fieber jedoch noch immer eine bedeutende Ursache der AS (Roberts, 1970; Sawaya et al., 2012). Das rheumatische Fieber kann bei anfälligen Kindern und Jugendlichen nach einer unbehandelten Infektion der oberen Luftwege mit *Streptokokkus pyogenes* auftreten.

Circa 20 Tage nach der Infektion entwickelt sich bei 40-50 % der Patienten mit rheumatischem Fieber als schwerste Komplikation eine Karditis. Durch Autoimmunreaktionen kann es zu Klappenschädigungen kommen. In das Interstitium der Klappe einwandernde T-Lymphozyten lösen eine Entzündungsreaktion aus, die zu degenerativen Veränderungen führen kann. An der Herzklappe kommt es zu einer chronischen Entzündung mit Neovaskularisation, Verdickung und Kalzifizierung sowie zum Verkleben der Klappensegel an den Kommissuren. Die Karditis kann neben Klappenschäden auch zu einer Herzinsuffizienz führen und tödlich enden (Veinot, 2006).

1.1.1.3 Die degenerative Aortenklappenstenose

Im Erwachsenenalter ist die AS meist degenerativer Ursache. Hierbei kalzifiziert die trikus- oder bikuspidale Aortenklappe, was zu einer reduzierten Klappenbeweglichkeit und dadurch zu einer eingeschränkten Klappenöffnung führt. Die Risikofaktoren für die Entstehung einer degenerativen AS entsprechen mit höherem Alter, männlichem Geschlecht, arterieller Hypertonie, Rauchen, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus weitestgehend denen der Arteriosklerose (Boon et al., 1997; Stewart et al., 1997; Thaden et al., 2014). Zusätzlich wurden genetische Komponenten in der Ätiogenese identifiziert. Patienten mit Veränderungen auf Chromosom 16q22.1-q22.3 sowie auf dem Gen für Lipoprotein A weisen eine genetische Prädisposition für die degenerative AS auf (Bella et al., 2007; Thaden et al., 2014; Thanassoulis et al., 2013).

Die Aortenklappe kalzifiziert meist auf der aortalen Seite der Klappensegel, da dort die größten Turbulenzen im Blutfluss entstehen. Durch die Turbulenzen wirkt mechanischer Stress auf die Klappensegel. Dies kann zu einem Endothelriss führen (Goldberg et al., 2007). Es wandern T-Lymphozyten und Monozyten ein. Die T-Lymphozyten setzen Zytokine wie Interleukin-1 β (IL-1 β) und transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) frei. Matrix-Metalloproteinasen (MMP) werden durch IL-1 β hochreguliert. Dies führt zu Zellproliferation, Synthese von Extrazellulärmatrix und Remodeling (Freeman und Otto, 2005; Jian et al., 2003; Kaden et al., 2003). Die Monozyten differenzieren sich weiter zu Makrophagen. Diese exprimieren Osteopontin. Osteopontin ist ein Protein, das eine wichtige Rolle bei der Knochenbildung spielt. Der Expressionsgrad von Osteopontin

korreliert mit dem Sklerosierungsgrad der Herzklappe (Freeman und Otto, 2005; Mohler et al., 1997; O'Brien et al., 1995). Low Density Lipoprotein (LDL) dringt in die subendotheliale Schicht ein und oxidiert dort. Durch die Aufnahme von LDL in die Makrophagen entstehen Schaumzellen (Freeman und Otto, 2005; Olsson et al., 1999). Auch Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) findet sich in den sklerotischen Klappenläsionen. Ein kleiner Teil wird intrazellulär gebildet. Größtenteils wird es jedoch an Apolipoprotein B gekoppelt in die Zelle transportiert. ACE unterstützt die Monozyteninfiltration und die Aufnahme von LDL in die Zelle (Freeman und Otto, 2005; O'Brien et al., 2002). In der erkrankten Aortenklappe differenziert sich ein Teil der Fibroblasten zu Myofibroblasten. Diese ähneln glatten Muskelzellen (Freeman und Otto, 2005; Olsson et al., 1994; Otto et al., 1994a). Ein Teil dieser Myofibroblasten weist Eigenschaften von Osteoblasten auf. Sie sind für die Entstehung von Kalkherden in der Aortenklappe verantwortlich. TGF- β 1, oxidiertes LDL, Osteopontin und andere Wachstumsfaktoren wirken unterstützend auf diesen Prozess ein (Freeman und Otto, 2005; Mohler et al., 1999; Rajamannan et al., 2003). Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung kommt es unter Mitwirkung von bone morphogenetic protein-2 und -4 (BMP-2 und -4) sowie anderen Faktoren zur Bildung von Lamellenknochen oder enchondralem Knochengewebe mit hämatopoetischen Zellen (Freeman und Otto, 2005; Kaden et al., 2004; Mohler et al., 2001). Die o.g. pathophysiologischen Abläufe sind in Abbildung 3 dargestellt.

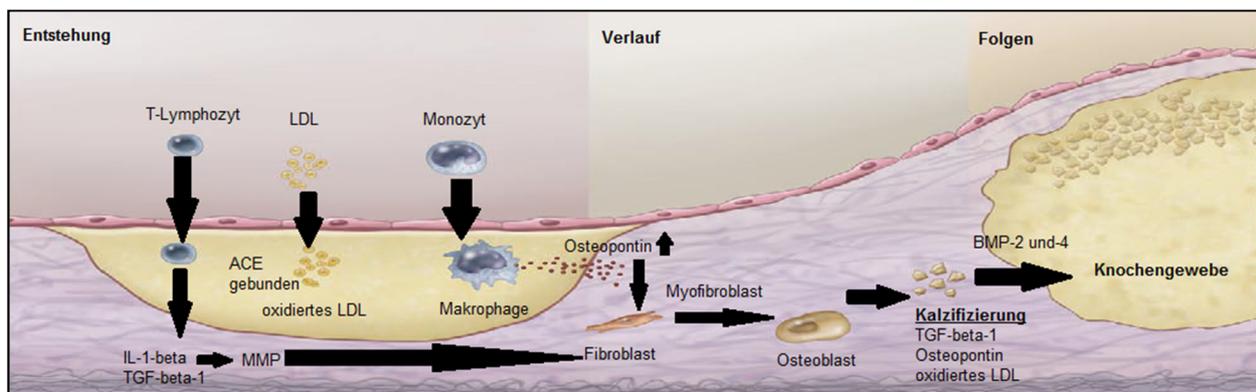


Abb. 3: Pathophysiologie der degenerativen Aortenklappenstenose (modifiziert nach Otto, 2008; Mit freundlicher Genehmigung von Otto, 2008, Copyright Massachusetts Medical Society)

1.1.2 Klinik

Patienten mit einer AS bleiben über viele Jahre asymptomatisch. Symptome treten erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf (Vgl. Abb. 4). Zu diesem Zeitpunkt ist die Prognose bereits ungünstig. Die Überlebensrate ist sehr gering, wenn beim Vorhandensein von Symptomen keine Behandlung erfolgt (Vgl. Abb. 5). Die häufigsten Symptome der AS sind Angina pectoris, Synkopen und Herzinsuffizienz (Ross und Braunwald, 1968).

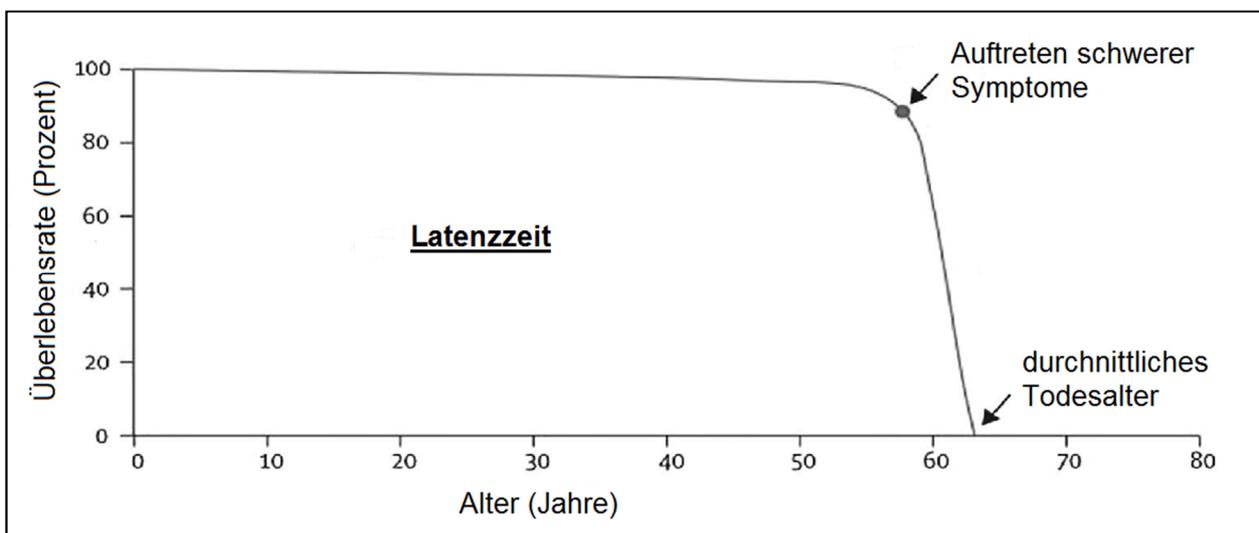


Abb. 4: Überleben im Krankheitsverlauf der Aortenklappenstenose (modifiziert nach Ross und Braunwald, 1968)

Da sich seit 1968, als Ross und Braunwald anhand von Post-mortem-Studien die Überlebenskurve von Patienten mit AS veröffentlicht haben, die Lebenserwartung um ca. 20 Jahre erhöht hat, ist das durchschnittliche Todesalter von Patienten mit AS nicht mehr bei 63 Jahren, sondern eher bei 83 Jahren anzunehmen.

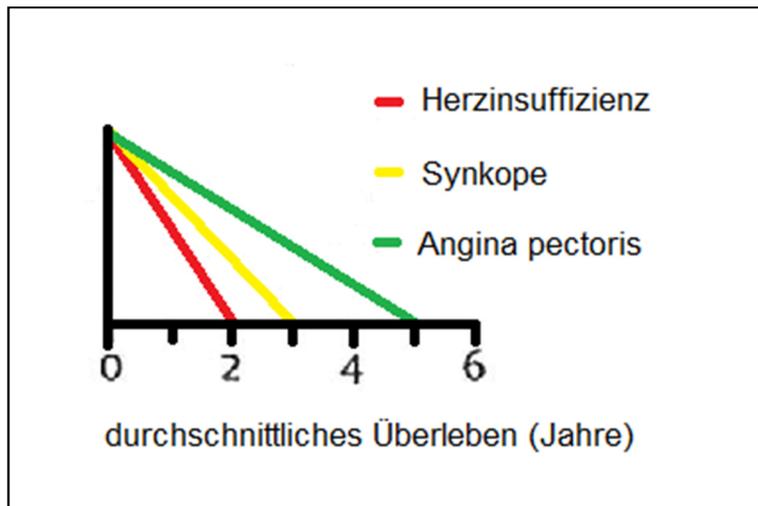


Abb. 5: Durchschnittliche Überlebenszeit nach Manifestation schwerer Symptome der Aortenklappenstenose (modifiziert nach Ross und Braunwald, 1968)

1.1.2.1 Angina pectoris

Angina pectoris entsteht durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf bei ungenügender Myokardperfusion. Bei einer AS kommt es durch eine steigende Nachlast zu einer höheren Wandbelastung des Herzens. Dies führt zu einem höheren Sauerstoffbedarf des Herzmuskels. Durch die höhere mechanische Belastung des linken Ventrikels hypertrophiert das Myokard. Der hypertrophierte Muskel kann nicht mehr ausreichend von den Kapillarbetten mit Blut versorgt werden. Desweiteren beeinträchtigt der erhöhte linksventrikuläre diastolische Druck die diastolische Koronarperfusion (Gould und Carabello, 2003; Sawaya et al., 2012).

1.1.2.2 Synkopen

Eine Ursache von Synkopen bei AS ist die cerebrale Minderperfusion. Bei einem Gesunden kommt es bei körperlicher Anstrengung zu einer Erhöhung des linksventrikulären Auswurfs sowie der Herzfrequenz und somit zu einer Blutdrucksteigerung. Beim Patienten mit einer höhergradigen AS kann in der Systole nur eine bestimmte maximale Blutmenge durch die verengte Aortenklappe gepumpt werden. Die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten wird hierdurch limitiert. Ist die körperliche

Belastung zu hoch, so reicht das Herzminutenvolumen (HMV) für eine adäquate Blutversorgung nicht aus. Es kommt zu einer Synkope infolge einer cerebralen Minderperfusion (Sawaya et al., 2012; Schwartz et al., 1969).

Eine Synkope kann auch durch eine barorezeptorreflexbedingte Vasodilatation aufgrund von stark erhöhtem linksventrikulärem Druck ausgelöst werden (Richards et al., 1984; Sawaya et al., 2012).

1.1.2.3 Herzinsuffizienz

Eine diastolische, sowie auch eine systolische, Dysfunktion können durch einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck zu Symptomen einer Herzinsuffizienz mit Lungenödem führen. Die verminderte körperliche Leistungsfähigkeit fällt meist als erstes Symptom der AS auf. Systolisch kommt es erst relativ spät im Krankheitsverlauf zu einer Dysfunktion. Die Indikation für einen Klappenersatz ist aus diesem Grund beim Vorliegen einer systolischen Dysfunktion bereits gegeben, auch wenn sich der Patient zu diesem Zeitpunkt noch asymptomatisch präsentiert (Kupari et al., 2005; Sawaya et al., 2012; Vincentelli et al., 2003).

1.1.2.4 Schweregradeinteilung

Die Einteilung des Schweregrads der AS erfolgt nach den Richtlinien des American College of Cardiology (ACC)/ der American Heart Association (AHA) (Bonow et al., 2006) und der European Society of Cardiology (ESC)/ der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (Vahanian et al., 2012). Die Richtlinien zur Schweregradeinteilung sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt.

Tab. 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach den Richtlinien des ACC und der AHA (modifiziert nach Bonow et al., 2006)

Kriterium	leichtgradig	mittelgradig	hochgradig
Ausstromgeschwindigkeit über der Aortenklappe (m/sek)	< 3	3-4	> 4
mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg)	< 25	25-40	> 40
Klappenöffnungsfläche (cm ²)	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
Klappenöffnungsflächenindex (cm ² /m ²)			< 0,6

Tab. 2: Kriterien für eine hochgradige Aortenklappenstenose nach den Richtlinien der ESC und der EACTS (Vahanian et al., 2012)

Kriterium	hochgradig
Ausstromgeschwindigkeit über der Aortenklappe (m/sek)	> 4
mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg)	> 40
Klappenöffnungsfläche (cm ²)	< 1
Klappenöffnungsflächenindex (cm ² /m ²)	< 0,6

Ab einer Klappenöffnungsfläche von unter 1 cm² spricht man von einer hochgradigen AS. Der Druckgradient und die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe sind hierbei stark erhöht. Da der Druckgradient über der Aortenklappe abhängig von der Klappenöffnungsfläche und dem Fluss über der Aortenklappe ist, ist er bei einer hochgradigen AS mit verminderter linksventrikulärer Pumpfunktion nicht so hoch. Daher sollte jede Diagnostik eine Bestimmung des Flusses und des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe sowie der Klappenöffnungsfläche beinhalten (Bonow et al., 2006).

In prospektiven Studien wurde beobachtet, dass die Ausstromgeschwindigkeit über die Aortenklappe jährlich im Mittel um 0,3 m/sek zu-, die Klappenöffnungsfläche um 0,1 cm² ab- und der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe um 7 mmHg zunimmt. Für den einzelnen Patienten ist die genaue Vorhersage des Krankheitsverlaufs dennoch

schwierig, da individuelle Unterschiede bestehen und die oben genannten Werte lediglich Mittelwerte darstellen (Brener et al., 1995; Faggiano et al., 1996; Freeman und Otto, 2005; Otto et al., 1989; Roger et al., 1990). Die Prognose symptomatischer Patienten ist mit einer 3-Jahres-Mortalitätsrate von 75 % als relativ begrenzt anzusehen (Sawaya et al., 2012; Schwarz et al., 1982).

1.1.3 Diagnostik

1.1.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die AS kann über viele Jahre asymptomatisch bleiben. Klinische Symptome wie Angina pectoris, Synkopen oder Herzinsuffizienz, bei der oft eine zunehmende Belastungsdyspnoe und ein Leistungsknick auffallen, treten meist erst bei einer hochgradigen AS auf (Ross und Braunwald, 1968).

Die klassischen körperlichen Untersuchungsbefunde beim Vorliegen einer hochgradigen AS sind ein lautes ($\geq 4/6$) Systolikum mit punctum maximum über dem 2. ICR rechts parasternal mit Fortleitung in die Carotiden, ein paradox gespaltener zweiter Herzton und ein Pulsus parvus et tardus.

1.1.3.2 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist sehr sensitiv und stellt die empfohlene Untersuchungsmethode für die Diagnose und weitere Beurteilung einer AS dar (Bonow et al., 2006; Sawaya et al., 2012; Stoddard et al., 1996). Sie ist indiziert, wenn in der körperlichen Untersuchung ein Systolikum von $\geq 3/6$ auffällt, ein gespaltener zweiter Herzton, oder Symptome, die auf eine AS hindeuten, vorliegen (Bonow et al., 2006). In der zweidimensionalen Echokardiographie kann man die Herzklappen in Morphologie und Funktion, die diastolische und systolische Funktion mit Berechnung der Ejektionsfraktion (EF) und die linksventrikuläre Wanddicke beurteilen. In dieser Untersuchung können ebenfalls begleitende Mitralklappenvitien, eine pulmonale Hypertonie und eine Aortendilatation auffallen (Freeman und Otto, 2005). Der Schweregrad der vorliegenden

AS wird mittels Doppler-Echokardiographie bestimmt. Hierbei werden die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, die Klappenöffnungsfläche und der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe gemessen. Zur Verlaufskontrolle wird eine jährliche TTE bei Patienten mit einer hochgradigen, alle 1-2 Jahre bei Patienten mit einer mittelgradigen und alle 3-5 Jahre bei Patienten mit einer leichtgradigen AS empfohlen. Bei Veränderungen in der klinischen Symptomatik sollte eine Echokardiographie in kürzeren Abständen durchgeführt werden (Bonow et al., 2006). Wenn eine Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und den Befunden der TTE besteht, kann als ergänzende Untersuchung eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt werden (Sawaya et al., 2012).

1.1.3.3 Elektrokardiographie

Die Elektrokardiographie (EKG) ist unspezifisch in der Diagnostik der AS. Bei > 90 % der Patienten mit AS zeigen sich hierbei Auffälligkeiten wie Zeichen für eine ventrikuläre Hypertrophie, eine Vorhofvergrößerung, einen abgelaufenen Myokardinfarkt sowie Ischämiezeichen, Arrhythmien und Reizleitungsstörungen. Bei EKG-Auffälligkeiten zusammen mit Herzgeräuschen sollte eine weitere Abklärung des Befundes mittels Echokardiographie erfolgen (Bonow et al., 2006; Lombard und Selzer, 1987; Sawaya et al., 2012).

1.1.3.4 Koronarangiographie

Die Herzkatheteruntersuchung stellt nicht die Untersuchung der ersten Wahl bei einem Verdacht auf eine AS dar. Sie kann jedoch mittels hämodynamischer Messungen zum Nachweis und zur Einschätzung des Schweregrads einer AS eingesetzt werden. Bei Patienten, deren klinische Symptomatik und echokardiographischer Befund eine Diskrepanz aufweisen, oder deren Symptome auch auf eine KHK zurückzuführen sein könnten, kann eine Koronarangiographie weiterführende Erkenntnisse bringen. Patienten mit einem Risiko für eine KHK, die für einen Klappenersatz vorgesehen sind, sollten im

Vorfeld ebenfalls einer koronarangiographischen Untersuchung zugeführt werden (Bonow et al., 2006).

1.1.3.5 Belastungstests

Belastungstests können beispielsweise mit Echokardiographie, EKG oder Koronarangiographie kombiniert werden. Sie können wichtige Informationen zur Risikoeinschätzung der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit AS liefern (Bonow et al., 2006). Bei symptomatischen Patienten dürfen sie wegen der Gefahr von schwerwiegenden Komplikationen nicht durchgeführt werden. Bei asymptomatischen Patienten können sie hingegen wichtige Informationen in Form von einer festgestellten geringen körperlichen Belastbarkeit, einem inadäquaten Blutdruckanstieg (zu geringer Anstieg oder Blutdruckabfall) und belastungsabhängigen Symptomen, wie z.B. ST-Strecken-Senkungen, liefern. In einer Studie von Das und Mitarbeitern von 2005 zeigten 29 % der Patienten, die vorher als asymptomatisch galten, einen auffälligen Belastungstest. Innerhalb eines Jahres wurden 51 % von ihnen auch ohne Belastung symptomatisch, von den Patienten mit unauffälligem Belastungstest hingegen nur 11 % (Das et al., 2005). Desweiteren kann so eine vorliegende Low-Flow/Low-Gradient-Aortenklappenstenose diagnostiziert werden. Eine Zunahme der transvalvulären Flussgeschwindigkeit von > 4 m/sek unter dem Stresstest mit gleichzeitig verkleinerter Klappenöffnungsfläche von < 1 cm² weist auf eine hochgradige AS hin, wohingegen eine Klappenöffnungsfläche von < 1 cm² mit einer transvalvulären Flussgeschwindigkeit < 4 m/sek für eine mittelgradige AS mit einer linksventrikulären Dysfunktion spricht (Otto und Prendergast, 2014).

1.1.4 Therapie

Bisher gibt es noch keine effektive medikamentöse Therapie, die der Progression der AS entgegenwirken und die Lebenserwartung verlängern kann. Sie kommt hauptsächlich in der palliativen Versorgung zum Einsatz. Die einzige lebensverlängernde Therapie ist der Aortenklappenersatz (Bonow et al., 2006; Butcher et al., 2011; Möllmann et al., 2013).

Eine Operationsindikation besteht bei allen symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen AS, bei Patienten mit einer hochgradigen AS, die sich einer anderen Herzoperation unterziehen (z.B. einer Bypass-Operation), bei asymptomatischen Patienten mit einer hochgradigen AS und einer AS-bedingten reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion (EF < 50 %) sowie bei asymptomatischen Patienten mit einer hochgradigen AS und einem auffälligen Belastungstest aufgrund der AS (Baumgartner et al., 2017; Vahanian et al., 2012). Nach aktuellen Leitlinien ist ein Aortenklappenersatz ebenso bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS indiziert, bei denen sich eine Zunahme der Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe von mehr als 0,3 m/sek pro Jahr als Zeichen eines raschen hämodynamischen Progresses zeigt (Baumgartner et al., 2017). Bei der Operation wird die Aortenklappe durch eine mechanische Prothese oder Bioprothese ersetzt. Mechanische Klappen weisen eine hohe Haltbarkeit auf, bedürfen jedoch einer systemischen Antikoagulation aufgrund der Gefahr von thromboembolischen Ereignissen. Bei Bioprothesen ist die Wahrscheinlichkeit von thromboembolischen Ereignissen gering. Sie unterliegen jedoch häufig degenerativen Prozessen, was eine erneute Operation notwendig machen könnte (Cohn et al., 1998; David et al., 2010; Thaden et al., 2014). Nach einem Aortenklappenersatz haben die Patienten eine nahezu normale Lebenserwartung (Kvidal et al., 2000; Sawaya et al., 2012; Stahle et al., 1997).

Die Ballonaortoavalvuloplastie (BAV) stellt einen weiteren Therapieansatz der AS dar. Die erste durchgeführte BAV wurde 1986 von Alain Cribier beschrieben. In einer Herzkatheteruntersuchung wird ein expandierbarer Ballonkatheter in die stenotische Aortenklappe vorgeschoben. Wird der Ballon expandiert, so dilatiert er die verengte Klappe. Die Klappenöffnungsfläche wird größer und der Druckgradient über der Aortenklappe nimmt ab. Der Patient verspürt eine sofortige Symptomverbesserung (Cribier et al., 1986). Dieser Zustand ist jedoch lediglich temporär.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) in der Therapie der AS, vor allem bei Hochrisikopatienten, zu einer Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz entwickelt (Grube et al., 2014; Vahanian et al., 2012).

Die Entscheidungskriterien zur Auswahl der geeigneten Therapie der AS sind in Form eines Flussdiagramms in Abbildung 6 dargestellt.

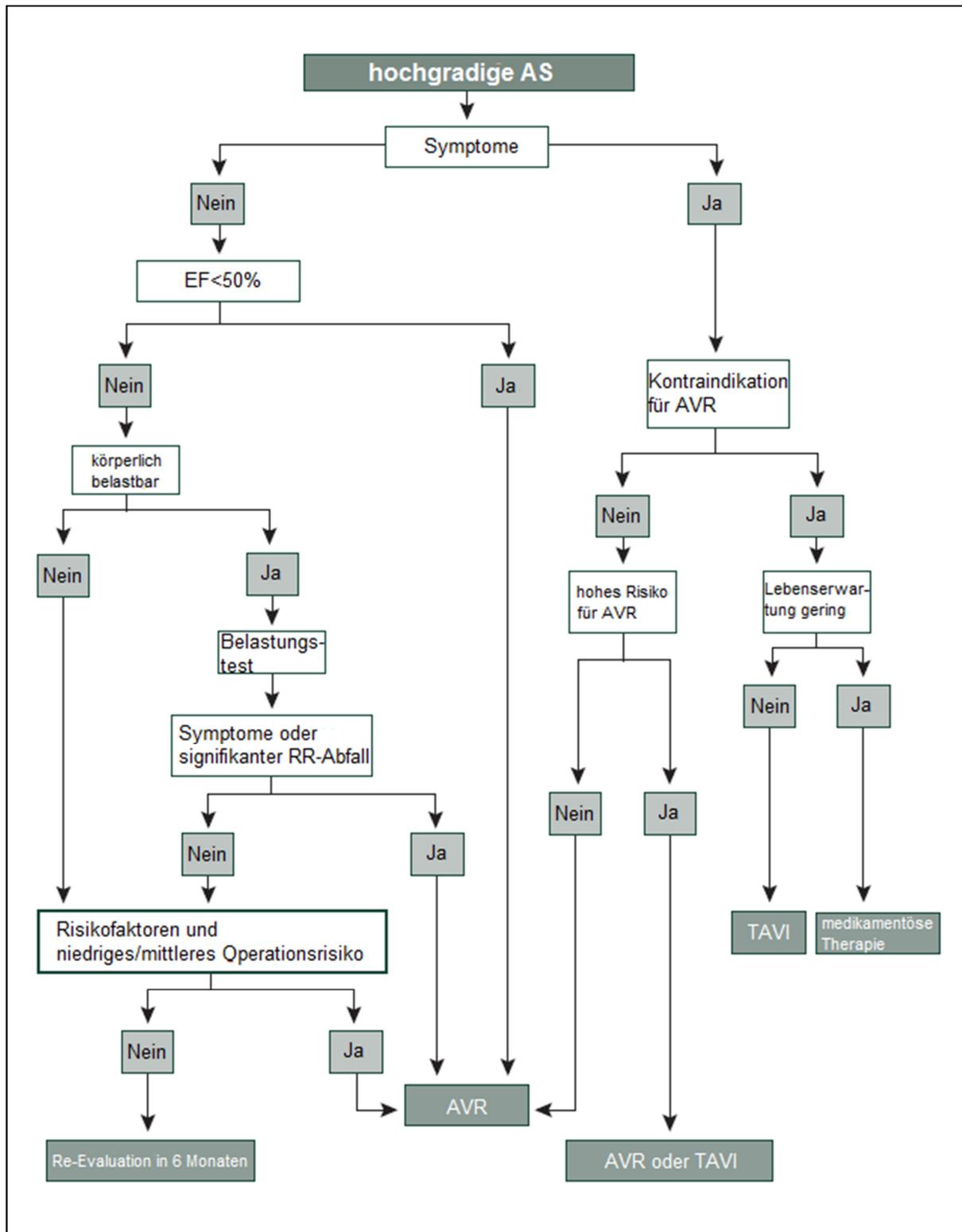


Abb. 6: Therapieschema der hochgradigen Aortenklappenstenose: Entscheidung zwischen chirurgischem Aortenklappenersatz (= AVR), TAVI, medikamentöser Therapie oder Re-Evaluation (modifiziert nach Vahanian et al., 2012; Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press, Lizenz-Nummer: 5083820424120)

1.2 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

1.2.1 Geschichte

Nach positiven Ergebnissen der TAVI an Tieren (Andersen et al., 1992; Boudjemline und Bonhoeffer, 2002; Lutter et al., 2002; Moazami et al., 1996; Sochman et al., 2000) und der ersten erfolgreichen transfemorale Implantation einer Pulmonalklappe am Menschen (Bonhoeffer et al., 2000), führten Cribier und seine Kollegen 2002 den ersten transfemorale Aortenklappenersatz einer ballonexpandierbaren Klappe aus in einem Stentgerüst eingefassten Rinderperikard am Menschen durch (Cribier et al., 2002). An dem inoperablen Patienten mit schwerer symptomatischer AS wurde ein transfemorale anterograder Zugang gewählt. Bei der Loop-Technik wurde über die Vena femoralis ein Katheter in den rechten Vorhof vorgeschoben. Mittels Punction des atrialen Septums gelangte man in den linken Vorhof und von dort in den linken Ventrikel. Der Katheter wurde in der Aorta von einem femoral-arteriell eingeführten Draht eingefangen und in der Aortenklappe positioniert. Nach vorheriger BAV wurde die ballonexpandierbare Aortenklappe implantiert, die die native Aortenklappe verdrängte. Der Eingriff zeigte hämodynamisch ein sehr gutes Ergebnis. Die Verbesserungen der Klappenöffnungsfläche und des Druckgradienten über der Aortenklappe blieben im Verlauf konstant. 17 Wochen nach der Intervention verstarb der Patient an einer Begleiterkrankung, die jedoch nicht auf den Aortenklappenersatz zurückzuführen war (Cribier et al., 2002). Hanzel und Webb vereinfachten den Eingriff, indem sie einen retrograden Zugangsweg über die Arteria femoralis wählten. Der Katheter wurde von der Arteria femoralis über die Aorta bis in die Aortenklappen vorgeschoben (Hanzel et al., 2005; Webb et al., 2006).

Nach der Entwicklung einer selbstexpandierbaren Aortenklappenprothese (CoreValve inc., Irvine, CA, USA) (Ferrari et al., 2004; Laborde et al., 2005) wurde im Jahre 2005 erstmals von Grube und seinen Mitarbeitern eine solche am Menschen retrograd implantiert. Die Klappe bestand aus drei bovinen Perikardsegeln, die in einem selbstexpandierbaren Stent aus Nitinol eingenäht waren. Die 73-jährige Patientin hatte eine symptomatische hochgradige AS und war aufgrund von Komorbiditäten inoperabel.

Die Intervention war erfolgreich, es kam zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik (Grube et al., 2005).

1.2.2 Aortenklappenprothesen

1.2.2.1 CoreValve®

Die CoreValve® (Medtronic CV Luxembourg S.a.r.l., Luxembourg) besteht aus einem ca. 5,5 cm großen Nitinol-Stent, in den eine trikuspide Herzklappe aus porzinem Perikard eingenäht ist. Durch ihre Eigenschaft sich in Eiswasser verformen zu lassen und bei Körpertemperatur ihre Ursprungsform anzunehmen ist sie selbstexpandierbar. Eine vorherige Ballondilatation der stenosierten Aortenklappe ist somit nicht zwingend erforderlich (Grube et al., 2005; Rodés-Cabau, 2012; Tamburino et al., 2011). In Abbildung 7 ist die CoreValve® aus zwei verschiedenen Blickwinkeln zu erkennen.

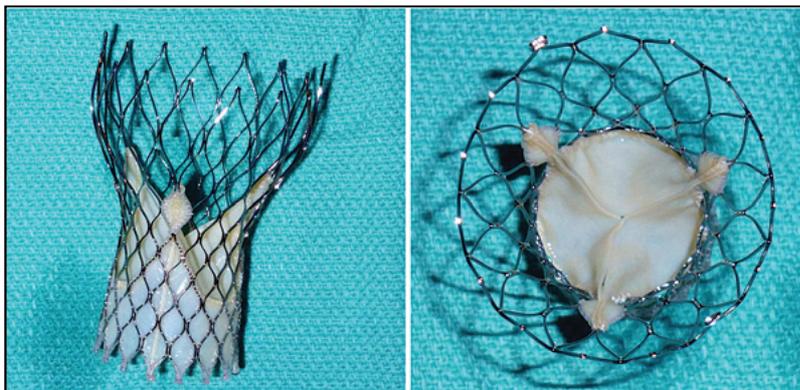


Abb. 7: Aortenklappenprothese CoreValve® (Medtronic CV Luxembourg S.a.r.l., Luxembourg) (Rodés-Cabau, 2012; Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature, Lizenz-Nummer: 5083830392175)

1.2.2.2 Edwards SAPIEN XT®

Die ballonexpandierbare Edwards SAPIEN XT® (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA) stellt die dritte Generation der Edwards SAPIEN Aortenklappenprothesen dar. Eine trikuspide Klappe aus bovinem Perikard ist in einem

Rahmen aus Cobalt und Chrom verankert (Vgl. Abb. 8). Im Vergleich zu den Vorgängermodellen ist die Größe der Aortenklappenprothese geringer (Rodés-Cabau, 2012).

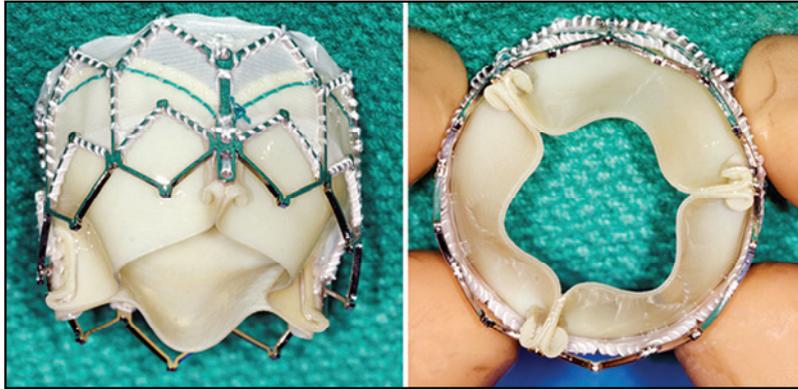


Abb. 8: Aortenklappenprothese Edwards SAPIEN XT® (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA) (Rodés-Cabau, 2012; Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature, Lizenz-Nummer: 5083830392175)

1.2.2.3 Edwards CENTERA®

Die selbstexpandierende Edwards CENTERA® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) besteht aus einem röntgendichten Nitinol-Stent mit einer trikuspiden Klappe aus bovinem Perikard (Vgl. Abb. 9). Sie verfügt über ein spezielles System zur motorisierten Freisetzung und ist in ihrer Position korrigierbar (Binder et al., 2013).



Abb. 9: Aortenklappenprothese Edwards CENTERA® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) (Binder et al., 2013; Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Lizenz-Nummer: 5083830982054)

1.2.2.4 Direct Flow Medical®

Die Direct Flow Medical® (Direct Flow Medical, Inc., Santa Rosa, CA, USA) hat drei Klappensegel aus bovinem Perikard. Diese sind an zwei befüllbaren Ringen aus Polyester fixiert (Vgl. Abb. 10). Die Direct Flow Medical® kann transfemorale oder über die Arteria subclavia implantiert werden. Zur einfacheren Positionierung der Klappe können die Ringe während des Vorgangs mit Kontrastmittel und Kochsalzlösung gefüllt werden. Ist die richtige Position im Anulus erreicht wird das Kontrastmittel in den Ringen gegen ein härteres Material ausgetauscht. Dadurch fügt sich die Klappe dicht am Anulus und dem linksventrikulären Ausflusstrakt an, was eine periprothetische Insuffizienz minimiert. Die native stenotische Aortenklappe wird vorher mittels BAV verdrängt. Die Entfernung der implantierten Aortenklappenprothese ist nach Leerung der Prothesenringe möglich (Rodés-Cabau, 2012; Sinning et al., 2012b).

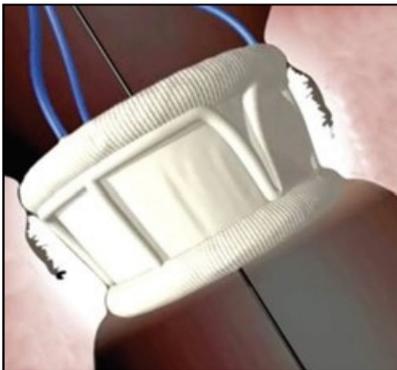


Abb. 10: Aortenklappenprothese Direct Flow Medical® (Direct Flow Medical, Inc., Santa Rosa, CA, USA) (Rodés-Cabau, 2012; Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature, Lizenz-Nummer: 5083830392175)

1.2.3 Indikationen

Eine TAVI ist bei symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen AS indiziert, die von diesem Eingriff durch eine Steigerung der Lebensqualität profitieren und unter Berücksichtigung ihrer Begleiterkrankungen noch eine wahrscheinliche Lebenserwartung von mehr als einem Jahr aufweisen. Bei symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen AS, die zwar für einen chirurgischen Aortenklappenersatz geeignet sind,

das interdisziplinäre Team aus Herzchirurgen und Kardiologen jedoch eine TAVI aufgrund des individuellen Risikoprofils bevorzugt, sollte diese in Betracht gezogen werden (Vahanian et al., 2012). Die interdisziplinäre Betrachtung der individuellen klinischen Situation und der Patientenwille hat in den letzten Jahren gegenüber der Beurteilung des perioperativen Risiko anhand von Scores als Entscheidungsgrundlage zwischen TAVI und chirurgischem Aortenklappenersatz wesentlich an Bedeutung zugenommen (Kuck et al., 2015).

Das Operationsrisiko lässt sich mittels des European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) bestimmen und schätzt das Mortalitätsrisiko in den ersten 30 postoperativen Tagen in Prozent ab. Er wurde 1999 von Roques und seinen Kollegen entworfen (Roques et al., 1999) und 2003 zum logistic EuroSCORE weiterentwickelt. Der logistic EuroSCORE arbeitet auf Grundlage eines logistischen Regressionsmodells und ist vor allem in der Gruppe der Hochrisikopatienten in seinem Ergebnis genauer (Roques et al., 2003). In den logistic EuroSCORE I fließen als Variablen Alter, Geschlecht, Nierenschädigung, extrakardiale arterielle Erkrankungen, chronische Lungenerkrankung, neurologische Dysfunktion (z.B. aufgrund eines stattgehabten Apoplex), Zustand nach einer Herzoperation, stattgehabte Operation an der Aorta thoracica, Zustand nach einem kardiochirurgischen Eingriff (ohne koronare Bypassoperationen), Zustand nach Myokardinfarkt vor weniger als 90 Tagen, Ventrikelseptumdefekt, eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, pulmonale Hypertonie, floride Endokarditis, instabile Angina pectoris, kritischer Allgemeinzustand sowie Dringlichkeit der betreffenden Operation ein (Roques et al., 1999; Roques et al., 2003). 2012 wurde der EuroSCORE I von Nashef et al. zum EuroSCORE II weiterentwickelt (Nashef et al., 2012). Der logistic EuroSCORE I ist jedoch noch heute eine anerkannte und gebräuchliche Grundlage zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos für Patienten im Hinblick auf kardiochirurgische Eingriffe. Ein Online-Rechner zur Berechnung des EuroSCOREs findet sich auf www.euroscore.org. Nach den zum Studienzeitpunkt aktuellen Leitlinien der ESC besteht eine Indikation für eine TAVI bei einem logistic EuroSCORE ≥ 20 % (Vahanian et al., 2012).

Ein weiteres Modell zur Abschätzung des postoperativen Mortalitätsrisikos ist der Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality-Score (STS-Prom-Score). Dieser wurde

1999 von Shroyer et al. entwickelt und kann für fünf verschiedene kardiochirurgische Eingriffe berechnet werden: koronare Bypassoperationen, Aortenklappenersatz, Mitralklappenersatz oder -reparatur, koronare Bypassoperation zusammen mit Aortenklappenersatz sowie koronare Bypassoperation zusammen mit Mitralklappenersatz oder -reparatur (Shroyer et al., 1999). Nach den zum Studienzeitpunkt gültigen Leitlinien wird eine TAVI bei einem STS-Prom-Score ≥ 10 % empfohlen (Vahanian et al., 2012).

Die aktuellen europäischen Leitlinien empfehlen einen chirurgischen Aortenklappenersatz für Patienten mit einem niedrigen operativen Risiko (logistic EuroSCORE < 10 % oder STS-Prom-Score < 4 %) und ohne begleitende Risikofaktoren, die nicht in den Scores erfasst werden. Die Entscheidung zu einer TAVI sollte bei allen im interdisziplinären Team als inoperabel eingestuften Patienten unter Berücksichtigung der zu gewinnenden Lebensqualität und der voraussichtlichen Lebenserwartung unter Einbeziehung vorhandener Komorbiditäten getroffen werden. Besonders geeignet für eine TAVI, vorzugsweise über einen transfemorale Zugangsweg, sind ältere Patienten mit einem mittleren bis erhöhten Operationsrisiko (logistic EuroSCORE ≥ 10 % oder STS-Prom-Score ≥ 4 %). In der individuellen Evaluation im Herzteam unter Risiko-Nutzen-Abwägung wird nicht allein ein erhöhter Score berücksichtigt, sondern auch andere Aspekte, wie Komorbiditäten, die in keinem Score erfasst werden. Es wird daher empfohlen generell alle Patienten > 75 Jahre und Patienten, deren Komorbiditäten in keinem Score abgebildet werden, im Herzteam individuell zu besprechen. Die deutschen Empfehlungen sprechen sich für eine TAVI bei allen Patienten > 85 Jahre aus, da sich diese Patienten von einer TAVI, verglichen mit dem operativen Aortenklappenersatz, schneller erholen und schneller wieder mobil sind (Baumgartner et al., 2017).

1.3 Systemisches inflammatorisches Response Syndrom

1.3.1 Definition

Das Systemische inflammatorische Response Syndrom (SIRS) ist definiert als nicht in einer Infektion begründeten Entzündungsreaktion des Körpers. Die diagnostischen Kriterien zur Identifikation eines SIRS wurden 1992 von Bone et al. formuliert:

1. Körpertemperatur $> 38\text{ °C}$ oder $< 36\text{ °C}$
2. Herzfrequenz > 90 Schläge/Minute
3. Atemfrequenz > 20 Atemzüge/Minute oder Hyperventilation mit $p\text{CO}_2 < 32$ mmHg
4. Leukozytose mit > 12000 Leukozyten/ μl , Leukopenie mit < 4000 Leukozyten/ μl und/oder Linksverschiebung mit $> 10\%$ unreifen neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild

Werden mindestens zwei der oben genannten Kriterien erfüllt, so liegt ein SIRS vor. Bei einer Infektion als Ursache der systemischen inflammatorischen Reaktion spricht man von einer Sepsis (Bone et al., 1992).

Als labordiagnostische Biomarker zur Detektion eines SIRS eignen sich u.a. Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), C-reaktives Protein (CRP) sowie Procalcitonin (PCT) (Sinning et al., 2012a).

1.3.2 Pathophysiologie

Bei der Immunkaskade (Vgl. Abb. 11) werden T-Lymphozyten über neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen oder Makrophagen aktiviert. Aktivierte T-Lymphozyten können auf verschiedene Weisen reagieren: T1-Helferzellen (TH1) sezernieren proinflammatorische Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$, Interferon- γ oder Interleukin-2 (IL-2). T2-Helferzellen (TH2) setzen antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin-4 (IL-4) oder Interleukin-10 (IL-10) frei (Abbas et al., 1996; Hotchkiss und Karl, 2003; Opal und DePalo, 2000). Die Freisetzung pro- oder antiinflammatorischer Zytokine hängt bei einer Sepsis von multiplen Faktoren wie der Virulenz des Organismus, der Bakteriengröße,

Komorbiditäten und Alter des Patienten sowie von genetischen Variablen ab. Beim SIRS hingegen spielt, neben patientenspezifischen Faktoren, die Größe des Eingriffs oder der Verletzung eine entscheidende Rolle (Hotchkiss und Karl, 2003; Robertson und Coopersmith, 2006).

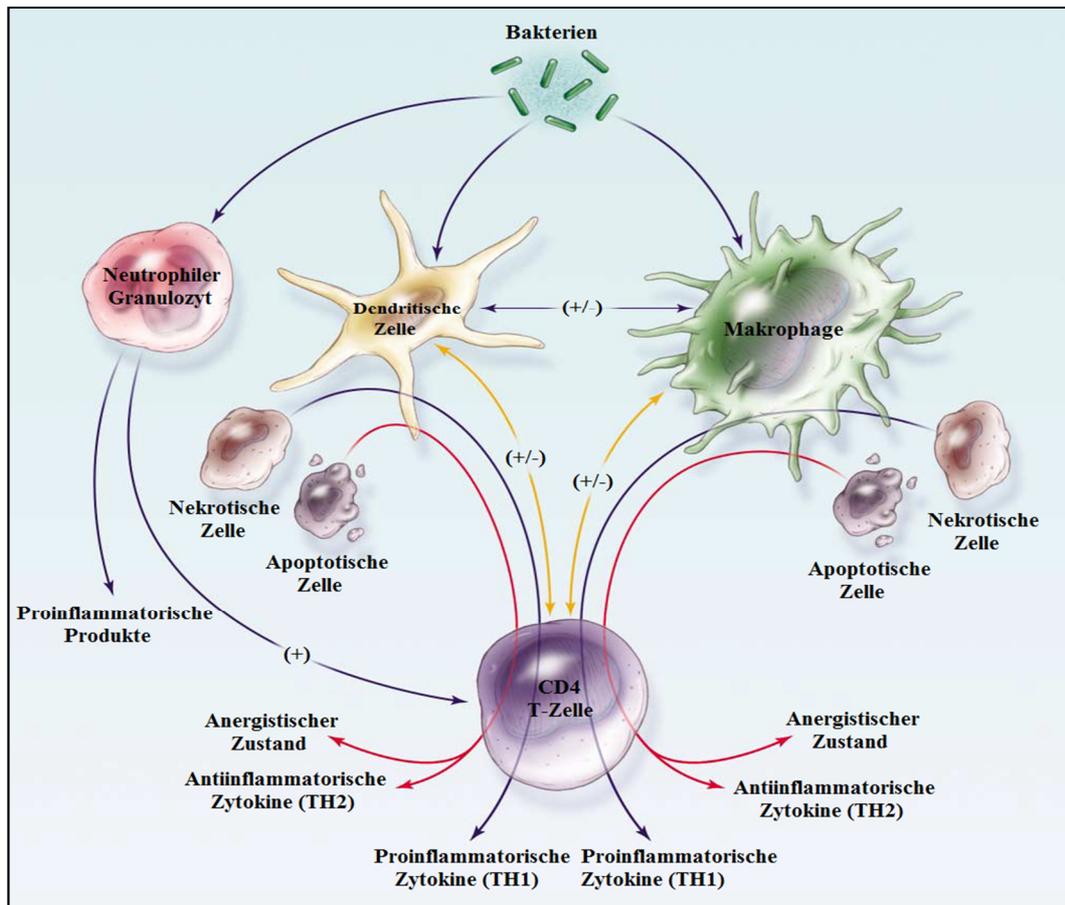


Abb. 11: Immunkaskade (modifiziert nach Hotchkiss und Karl, 2003; Mit freundlicher Genehmigung von Hotchkiss und Karl, 2003, Copyright Massachusetts Medical Society). Makrophagen und dendritische Zellen werden durch Bakterien oder aktivierte TH1 aktiviert. TH2 können die Makrophagenaktivierung supprimieren. Die aktivierten Makrophagen und dendritischen Zellen aktivieren wiederum CD4-positive T-Zellen. Diese reagieren abhängig von multiplen Faktoren bezüglich erreger- und patientenspezifischen Eigenschaften. Die Reaktion variiert zwischen der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (TH1), antiinflammatorischer Zytokine (TH2) und dem Verfall in einen anergistischen Zustand, in dem die Zelle weder apoptotisch wird, noch Zytokine freisetzen und an einer Immunreaktion mitwirken kann. In dem Fall, dass Makrophagen oder dendritische Zellen nekrotische Zellen phagozytieren, werden proinflammatorische Zytokine freigesetzt. Die Phagozytose von apoptotischen Zellen führt hingegen zur Sezernierung von antiinflammatorischen Zytokinen oder zum Verfall in einen anergistischen Zustand (Hotchkiss und Karl, 2003).

Hotchkiss und Karl stellten auf Grundlage dessen im Jahre 2003 eine Hypothese über den Verlauf einer Sepsis bei verschiedenen theoretischen Patientenkollektiven auf, die sich auf das SIRS übertragen lässt (Vgl. Abb. 12). Je jünger und gesünder der Patient ist, desto ausgeprägter findet die initiale hyperinflammatorische Immunreaktion statt. In dieser Phase können proinflammatorische Zytokine in extrem hohen Konzentrationen im Blut nachgewiesen werden. Bei alten und multimorbiden Patienten kann die initiale Hyperinflammation so abgeschwächt sein, dass sie kaum nachweisbar ist. Während bei jüngeren Patienten die auf die Hyperinflammation folgende Phase der Hypoinflammation mit Suppression der Freisetzung von Entzündungsmediatoren relativ kurz und schwach ausgeprägt verläuft, nimmt sie bei alten Patienten mit größerer Zahl an Komorbiditäten an Dauer und Stärke zu. Bei dem Patientenkollektiv mit den Jungen und Gesunden stellt die Hyperinflammationsphase die größte Gefahr dar. Ihr kann man mit einer immunsuppressiven Therapie begegnen. Die prolongierte Phase der Hypoinflammation lässt die Mortalität in der Gruppe der Multimorbiden und Alten ansteigen. Eine immunsuppressive Therapie hätte in diesem Fall fatale Folgen (Hotchkiss und Karl, 2003; Robertson und Coopersmith, 2006).

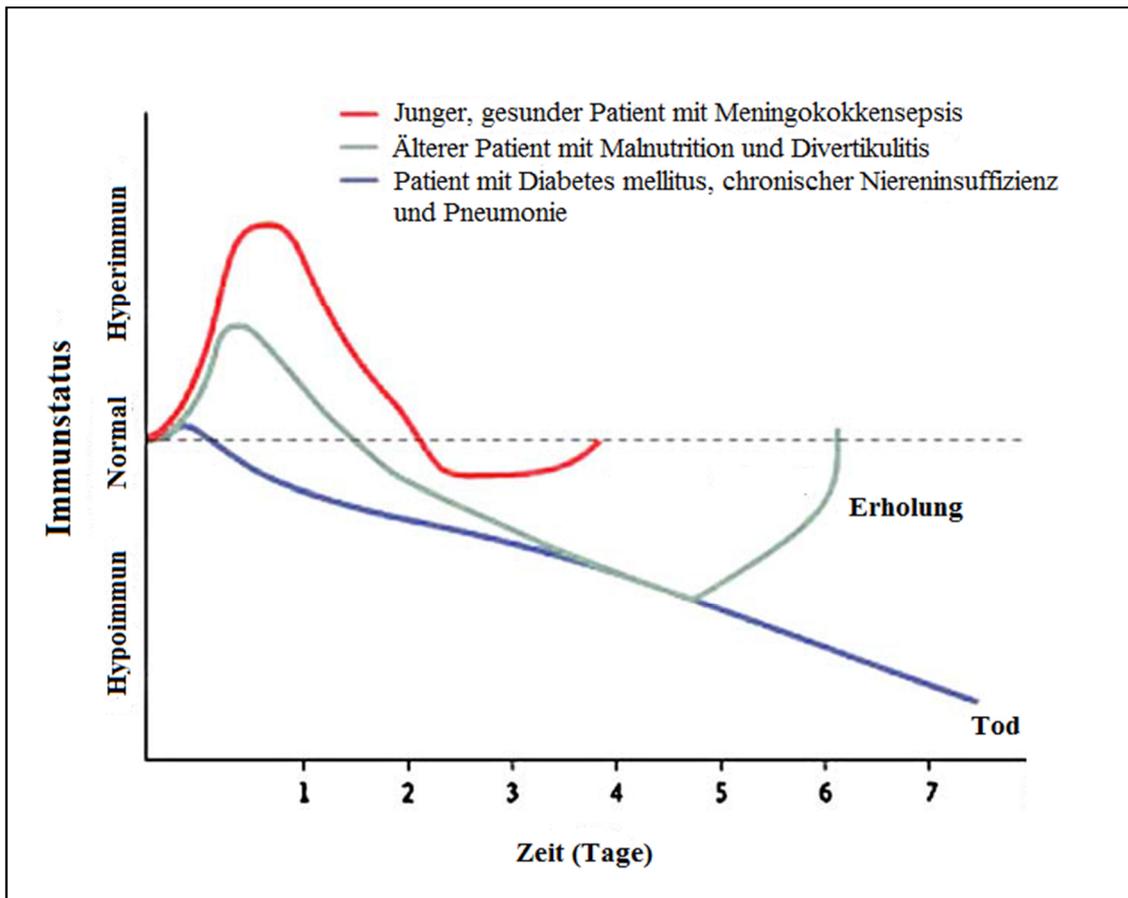


Abb. 12: Verlauf einer Sepsis bei verschiedenen theoretischen Patientenkollektiven (modifiziert nach Hotchkiss und Karl, 2003; Mit freundlicher Genehmigung von Hotchkiss und Karl, 2003, Copyright Massachusetts Medical Society). Bei jungen und gesunden Patienten, die an einer Meningokokkensepsis erkranken, folgt der initialen Phase der extrem starken Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen eine wesentlich schwächer ausgeprägte Phase der Hypoinflammation. Die höchste Mortalität besteht hierbei während der hyperinflammatorischen Reaktion. Je älter und morbider der Patient ist, desto weniger stark ausgeprägt findet die hyperinflammatorische Reaktion statt. Die hypoinflammatorische Phase nimmt jedoch in Dauer und Ausmaß zu. Die Mortalität ist hierbei in diesem Patientenkollektiv besonders hoch (Hotchkiss und Karl, 2003).

Ein SIRS kann nach verschiedenen Eingriffen oder Verletzungen des Körpers auftreten, beispielsweise bei herzchirurgischen Eingriffen, Traumata, kardiopulmonalem Bypass mittels Herz-Lungen-Maschine oder bei kardiogenem Schock (Davies und Hagen, 1997; Hall et al., 1997; Sinning et al., 2012a). Herzchirurgische Eingriffe stellen ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines SIRS dar. Dies liegt an dem Operationstrauma und an der durch den intraoperativen Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine verminderten Organperfusion, sowie an dem Schaden, der durch die hierbei aufeinander folgenden

Phasen der Ischämie und Reperfusion des Gewebes entsteht (Cremer et al., 1996; Diegeler et al., 2000; Franke et al., 2005; Fransen et al., 1998; Sinning et al., 2012a; Wan et al., 1997). Auch durch einen größeren Myokardinfarkt kann es zu einem SIRS kommen. Die herabgesetzte Funktionsfähigkeit des Herzens bedingt eine systemische Hypotension, die zu einer verminderten Organperfusion und somit zu Gewebstress durch Ischämie und Reperfusion führt. Infolge dessen werden Zytokine von aktivierten Leukozyten und Endothelzellen freigesetzt (Asimakopoulos, 1999; Hochman, 2003; Kohsaka et al., 2005; Sinning et al., 2012a).

1.3.3 Systemisches inflammatorisches Response Syndrom bei Patienten nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation

In einigen Fällen kann nach einer TAVI ein SIRS als postinterventionelle Komplikation auftreten. Die Hauptursache des SIRS liegt, vergleichbar mit einem SIRS nach Myokardinfarkt oder herzchirurgischen Eingriffen, in einer verminderten Organperfusion mit nachfolgender Freisetzung von Zytokinen. Bei der TAVI wird während der durchgeführten Überstimulation des Herzens, der BAV, der Entfaltung der Aortenklappenprothese, der eventuell notwendigen Nachdilatation oder Korrektur der Klappenposition sowie auch bei größeren vaskulären Komplikationen oder größeren Blutungen eine Hypotension im systemischen Kreislauf hervorgerufen. Dies führt zu Ischämie und nachfolgender Reperfusion von Organen, was eine Zytokinfreisetzung triggern und ein SIRS hervorrufen kann (Sinning et al., 2012a). Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten können ebenfalls zur Entwicklung eines SIRS beitragen. Dieser Faktor ist bei der TAVI jedoch als wesentlich unbedeutender in der Entwicklung eines SIRS zu bewerten, als die durch diverse Umstände hervorgerufene Hypotension (Murphy et al., 2007; Sinning et al., 2012a).

1.4 Endotheliale Mikropartikel

1.4.1 Überblick

Mikropartikel (MP) wurden 1967 erstmals von Wolf beschrieben (Wolf, 1967). Sie sind 0,2-2 µm große Vesikel, die aus der Plasmamembran von aktivierten oder apoptotischen Zellen freigesetzt werden. Man findet sie in Erythrozyten (Allan et al., 1980), Thrombozyten (Wolf, 1967), Leukozyten (Gasser et al., 2003; Hess et al., 1999), Lymphozyten (Aupeix et al., 1997), Monozyten (Satta et al., 1994), glatten Muskelzellen von Gefäßen (Brisset et al., 2003) und Endothelzellen (Combes et al., 1999) (Reid und Webster, 2012). Nachweisbar sind sie sowohl bei gesunden, als auch bei erkrankten Personen (Berckmans et al., 2001; Martínez et al., 2005). In dieser Arbeit wird das Hauptaugenmerk auf die endothelialen Mikropartikel (EMP) gelegt.

1.4.2 Physiologie

Die Zellmembran einer Körperzelle besteht aus einer Lipid-Doppelschicht. Diese ist asymmetrisch aufgebaut. Die negativ geladenen Phospholipide (ca. 60 % Phosphatidylcholin, Sphingomyelin, Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylserin (PS)) liegen auf der inneren Seite der Membran (Weerheim et al., 2002).

Die Bildung von MP kann auf zwei unterschiedlichen Wegen vonstatten gehen, ausgehend von Zellaktivierung oder Apoptose (Vgl. Abb. 14).

Zur Zellaktivierung kommt es durch Agonisten, die an einen spezifischen Zellrezeptor binden. Bakterielle Lipopolysaccharide, Zytokine wie TNF- α und Interleukin-1 (IL-1), bestimmte Komplementfaktoren (C5b-9) oder Hydroperoxid weisen agonistische Wirkungen an endothelialen Zellen (sowie an Hepatozyten, Monozyten und arteriellen glatten Muskelzellen) auf (Combes et al., 1999; Leeuwenberg et al., 1992; Miyoshi et al., 1996; Patel et al., 1992; Satta et al., 1994; Schechter et al., 2000; Van Wijk et al., 2003). Die Bindung eines Agonisten an die Zelle löst im Zytosol einen Anstieg der Kalziumkonzentration aus (Miyazaki et al., 1996; Miyoshi et al., 1996; Van Wijk et al., 2003; Wiedmer und Sims, 1991). Das erhöhte Kalzium aktiviert Kinasen sowie Calpain

und hemmt Phosphatasen (Basse et al., 1994; Coleman et al., 2001; Fox et al., 1990; Miyazaki et al., 1996; Miyoshi et al., 1996; Van Wijk et al., 2003; Wiedmer und Sims, 1991; Yano et al., 1994). Das Zytoskelett, das der Zellmembran Stabilität verleiht, besteht hauptsächlich aus Aktin, Vinculin und Talin. Zur Freisetzung von MP muss das Zytoskelett aufgebrochen werden. Einerseits geschieht dies durch die aktivierten Kinasen, andererseits führt das durch den Anstieg der Kalziumkonzentration aktivierte Calpain zum Abbau von Talin und trägt somit ebenfalls zur Freisetzung von MP bei (Fox, 1993; Miyoshi et al., 1996; Van Wijk et al., 2003). Die Freisetzung von MP hemmt wiederum den zytosolischen Anstieg der Kalziumkonzentration (Vgl. Abb. 14) (Miyoshi et al., 1996; Van Wijk et al., 2003).

Während einer Zellaktivierung wird die Asymmetrie der Zellmembran aufgehoben. Negativ geladene Phospholipide gelangen nun auch in die äußere Schicht und werden in die Hülle der sich abknospenden MP abgegeben (Van Wijk et al., 2003; Zwaal und Schroit, 1997). Neben Lipiden besteht die Hülle der MP aus Proteinen. Spezifische Antigene aus der Zellmembran der Ursprungszelle werden bei der Abknospung der MP auf deren Hülle übertragen und zeigen den Ursprung der MP an (Aupeix et al., 1997; Van Wijk et al., 2003). Desweiteren finden sich in der Membran der MP Proteine, die durch die Zellaktivierung hochreguliert oder in die Membran transloziert worden sind (Vgl. Abb. 13) (Combes et al., 1999; Van Wijk et al., 2003).

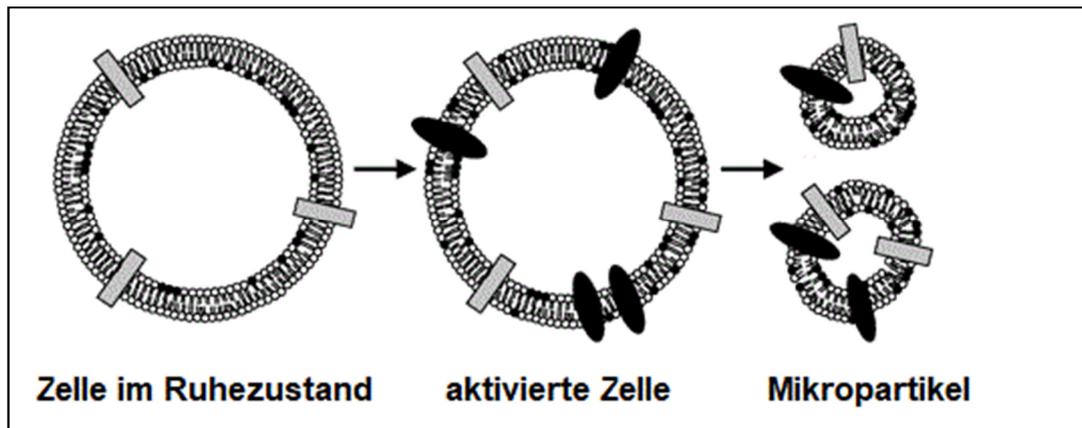


Abb. 13: Zusammensetzung der Zellmembran von einer Zelle im Ruhezustand, einer aktivierten Zelle sowie von den abknospenden MP (modifiziert nach Van Wijk et al., 2003; Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press, Lizenz-Nummer: 5083840516144). In der Zellmembran finden sich zellspezifische Antigene (graue Rechtecke). Bei einer ruhenden Zelle liegen die negativ geladenen Phospholipide (schwarze Punkte) ausschließlich in der inneren Schicht der Zellmembran. Wird die Zelle aktiviert, so werden bestimmte Proteine hochreguliert und in die Zellmembran transloziert (schwarze Ovale). Die Asymmetrie der Ladung innerhalb der Zellmembran wird aufgehoben, die negativ geladenen Phospholipide finden sich nun auch in der äußeren Schicht. Bei der Freisetzung von MP im aktivierten Zustand dieser Zelle wird die Mikropartikelhülle aus der Zellmembran der Ursprungszelle gebildet. Sie beinhaltet die für die Ursprungszelle spezifischen Antigene sowie die durch die Zellaktivierung hochregulierten Proteine, die in die Zellmembran transloziert worden sind (Van Wijk et al., 2003).

Die MP, die von einer apoptotischen Zelle freigesetzt werden, unterscheiden sich von denen aus aktivierten Zellen in Größe, Gehalt an Lipiden und Proteinen sowie in ihren Effekten. Ihre Bildung beruht auf Kontraktionskräften, die im Zytoskelett mittels Aktin-Myosin-Filamenten aufgebaut werden (Cotter et al., 1992; Mills et al., 1998; Van Wijk et al., 2003). Bei der Apoptose werden Rho-assoziierte Kinasen (ROCK I) von Caspasen aktiviert. Die aktivierten ROCK I führen zu einer vermehrten Kopplung von Aktin-Myosin-Filamenten an die Zellmembran. Durch die von diesen Filamenten ausgeübte Kraft kommt es zum Aufbruch der Zellmembran und zur Freisetzung von MP (Vgl. Abb. 14). Diese MP enthalten DNA-Fragmente der apoptotischen Zelle (Coleman et al., 2001; Maekawa et al., 1999; Van Wijk et al., 2003).

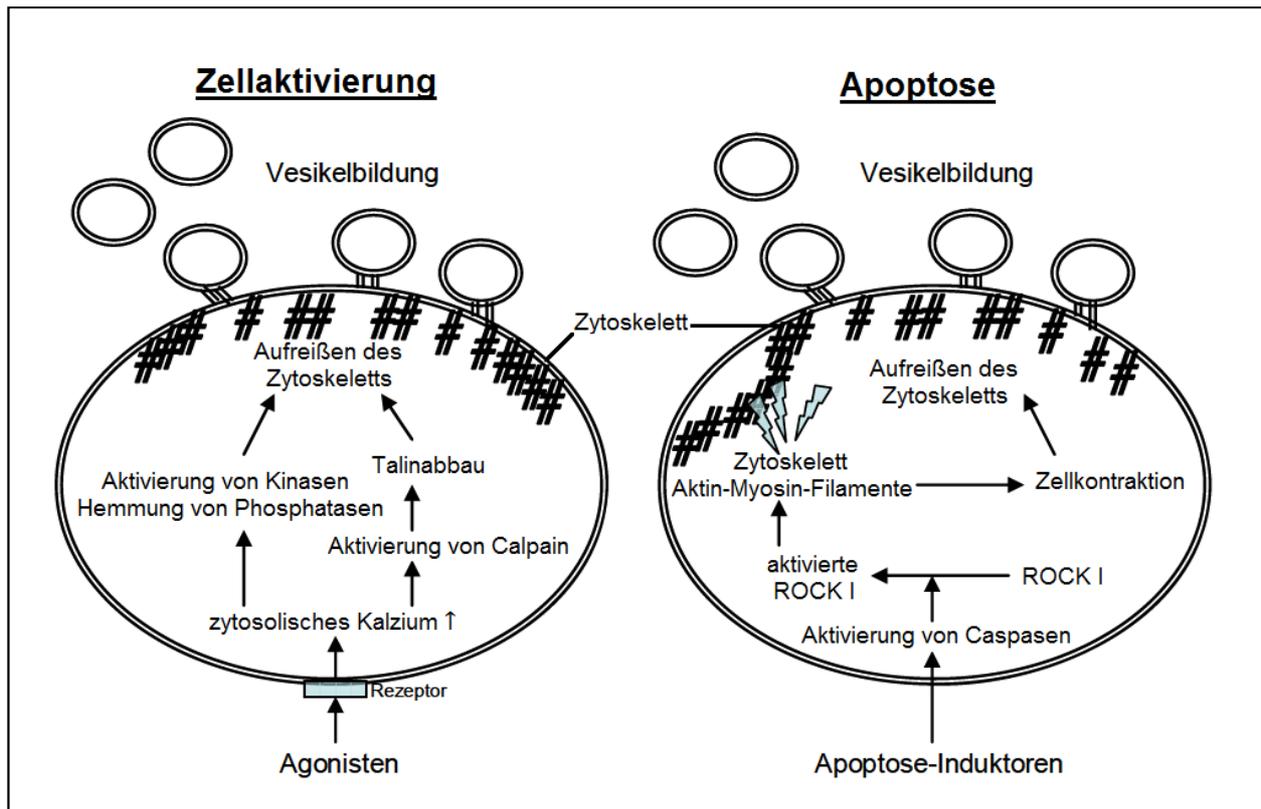


Abb. 14: Bildung von MP durch Zellaktivierung oder Apoptose (modifiziert nach Van Wijk et al., 2003; Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press, Lizenz-Nummer: 5083840516144). MP können während zwei verschiedenen Zuständen einer Zelle gebildet werden. Bei einer Zellaktivierung binden Agonisten an einen Rezeptor an der Zelle. Dies hat eine Erhöhung der zytosolischen Kalziumkonzentration zur Folge. Das erhöhte Kalzium bewirkt einerseits eine Aktivierung von Kinasen und eine Hemmung von Phosphatasen. Andererseits wird Calpain aktiviert, was zum Abbau von Talin (Bestandteil des Zytoskeletts) führt. Beides trägt zu einem Aufriss des Zytoskeletts und somit zur Freisetzung von MP bei. Wird die Apoptose einer Zelle induziert, so kommt es zu einer Aktivierung von Caspasen. Diese aktivieren die ROCK I. Aktivierte ROCK I tragen zu einer vermehrten Kopplung von Aktin-Myosin-Filamenten an die Zellmembran und hierdurch zu einer vermehrten Kraftausübung auf ebendiese bei. Hierdurch kommt es zu einem Aufriss des Zytoskeletts und zur MP-Freisetzung (Van Wijk et al., 2003).

1.4.3 Pathophysiologie

MP haben eine nachgewiesene Wirkung auf vaskuläre Funktion, Koagulation und Inflammation (Abid Hussein et al., 2008; Curtis et al., 2009; Dignat-George und Boulanger, 2011; Ogura et al., 2004; Van Wijk et al., 2003). Die Forschungsergebnisse beruhen vorwiegend auf in vitro-Beobachtungen. Boulanger und seine Mitarbeiter haben

nachgewiesen, dass MP bei Patienten mit Myokardinfarkt, im Gegensatz zu Patienten mit nicht-ischämischem Brustschmerz, einen negativen Einfluss auf die endothelabhängige Gefäßrelaxation haben (Boulanger et al., 2001; Van Wijk et al., 2003). Die endotheliale Dysfunktion spielt in der Pathogenese vieler weiterer Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz (Fang und Marwick, 2002), Atherosklerose (Neunteufl et al., 1997), Hypertension (Contreras et al., 2000) und Präeklampsie (Roberts, 1998) eine entscheidende Rolle (Van Wijk et al., 2003).

Es wurden jedoch auch protektive Effekte von MP auf die Funktion der Gefäße beobachtet. Der Transfer von Arachidonsäure mittels thrombozytärer Mikropartikel (PMP) kann in Endothelzellen die Expression von Cyclooxygenase-2 auslösen und zur Produktion von Prostazyklin führen, wodurch eine Vasodilatation herbeigeführt wird (Barry et al., 1997; Van Wijk et al., 2003).

Das prokoagulatorische und thrombogene Potential von MP beruht auf verschiedenen Faktoren. Die negativ geladenen Phospholipide an der Oberfläche der MP, wie PS, erleichtern die Bindung von aktivierten Gerinnungsfaktoren (Abid Hussein et al., 2008; Combes et al., 1999; Gilbert et al., 1991; Hamilton et al., 1990; Sims et al., 1988; Sims et al., 1989; Van Wijk et al., 2003; Zwaal und Schroit, 1997) und können Tissue Factor (TF), welcher die extrinsische Gerinnungskaskade initiiert, exprimieren (Joop et al., 2001; Nieuwland et al., 1997; Satta et al., 1994; Schechter et al., 2000; Shimura et al., 1996; Van Wijk et al., 2002; Van Wijk et al., 2003). Desweiteren fanden Celi und Mitarbeiter heraus, dass vor allem PMP über P-Selektin zur Expression von TF in Monozyten beitragen (Celi et al., 1994).

Auch bei Malignomerkrankungen findet sich im Blut eine erhöhte Zahl an MP. Diese sind größtenteils thrombozytären Ursprungs. Von Tumorzellen stammende MP können beispielsweise Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) exprimieren und somit eine Neovaskularisation und Endothelzellproliferation herbeiführen (Janowska-Wieczorek et al., 2001).

1.4.4 Endotheliale Mikropartikel beim Systemischen inflammatorischen Response Syndrom

Bei einer inflammatorischen Reaktion des Organismus interagieren Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen miteinander (Ogura et al., 2002; Ogura et al., 2004). Durch ein Trauma, hämorrhagischen Schock oder Ischämie mit nachfolgender Reperfusion werden Zytokine, wie Chemokine, Transkriptionsfaktoren und andere Mediatoren, gebildet und freigesetzt. Diese initiieren die Adhäsion von Leukozyten am Endothel durch Aktivierung und Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen an der Oberfläche von neutrophilen Granulozyten. Die Leukozyten und Endothelzellen interagieren nun miteinander und die Endothelzellen werden aktiviert (Ogura et al., 2004; Sabatier et al., 2002; Takahashi et al., 2001).

Endothelzellen kommt bei einer Inflammationsreaktion die Aufgabe zu die Immunantwort zu unterstützen sowie die Gerinnungskaskade zu initiieren. Eine lokal begrenzte Endothelaktivierung ist sinnvoll, um eine Infektion oder Schädigung zu bekämpfen. Kommt es jedoch zu einer generalisierten Endothelaktivierung im Rahmen eines SIRS, so kann dies zu Hypotension, Kapillarlecks, mikrothrombotischen Ereignissen, Gewebehypoxie, Organversagen und schließlich zum Tod des Patienten führen (Reinhart et al., 2002).

Durch die Aktivierung von Endothelzellen werden von diesen vermehrt EMP freigesetzt. Die Mikropartikelfreisetzung kann, zumindest in in vitro-Experimenten, u.a. durch Thrombin, Komplementfaktoren und TNF- α getriggert werden (Hamilton et al., 1990; Ogura et al., 2004; Soriano et al., 2005). Curtis und seine Mitarbeiter konnten beobachten, dass die EMP-Freisetzung aus dem Endothel mit einem IL-6-Anstieg korreliert. Daraus resultierte die Vermutung, dass es einen engen Zusammenhang zwischen der EMP-Freisetzung und der Pathogenese einer klassischen Entzündungsreaktion des Organismus gibt (Curtis et al., 2009; Dignat-George und Boulanger, 2011).

EMP exprimieren Adhäsionsmoleküle wie E-Selektin und ICAM-1. Hierdurch sind sie in der Lage an neutrophile Granulozyten zu binden und mit diesen zu interagieren. Sie tragen zur Adhäsion und Transmigration von Leukozyten am Endothel bei. Desweiteren weisen sie eine prokoagulatorische Aktivität über TF, dem Initiator der extrinsischen Gerinnungskaskade, sowie Gerinnungsfaktor VII und andere Gerinnungsfaktoren, die an

das PS in der Mikropartikelmembran binden und durch diese aktiviert werden können, auf (Abid Hussein et al., 2008; Combes et al., 1999; Hamilton et al., 1990; Ogura et al., 2004; Soriano et al., 2005). Andererseits wirken EMP über aktiviertes Protein C gerinnungshemmend (Kim et al., 2004; Morel et al., 2009; Reid und Webster, 2012). Über eine Freisetzung von Thromboxan-A₂ haben sie einen vasokonstriktorisches Effekt (Laher, 2011; Mostefai et al., 2008; Reid und Webster, 2012). Bei Patienten mit schwerer Sepsis ist die Zahl der an neutrophile Granulozyten gebundenen EMP im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöht (Ogura et al., 2004; Reid und Webster, 2012).

1.5 Fragestellung

In diese prospektive Studie wurden 50 Patienten eingeschlossen, bei denen ein kathetergestützter Aortenklappenersatz (TAVI) durchgeführt wurde. Wir untersuchten einerseits anhand klinischer Beobachtungen und Laborparametern das Auftreten eines Systemischen inflammatorischen Response Syndroms (SIRS) anhand der SIRS-Kriterien innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Eingriff, andererseits bestimmten wir bei den 50 Patienten mittels Antikörperfärbung und Flusszytometrie die Menge an CD144+ endothelialen Mikropartikeln (EMP) vor der TAVI sowie 4 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden danach. Hierdurch wollten wir die Fragen beantworten, inwiefern die EMP-Level im Blut mit dem Auftreten eines SIRS nach einer TAVI korrelieren und ob sie für dieses als diagnostische Marker dienen können.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Von Januar bis Juni 2013 wurde bei 50 Patienten (42 % männlich, durchschnittliches Alter $81,4 \pm 6,5$ Jahre, LVEF $50,4 \pm 12,7$ %) mit einer schweren AS und hohem operativen Risiko (logistic EuroSCORE $26,8 \pm 16,2$ %) eine TAVI über einen femoralen Zugangsweg im Hybrid-OP der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt. Diese 50 Patienten wurden nach umfassender Aufklärung und Einwilligung in unsere prospektive Studie eingeschlossen. Die Entscheidung zur TAVI traf anhand der Evaluation des individuellen Risikoprofils der Patienten ein interdisziplinäres Team aus Kardiologen und Herzchirurgen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Nr. 187/10) und gemäß der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) sowie der entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

2.2 Klinische Methoden

Zur Vorbereitung auf eine TAVI wurden im Vorfeld diverse Parameter evaluiert. Zur Bestimmung der Anatomie, des hämodynamischen Status sowie zur Detektion eventueller Koronarstenosen wurde eine Koronarangiographie sowie eine Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Für die korrekte Auswahl der passenden Aortenklappenprothesen ist eine Darstellung der Klappenanatomie und der Größe des Anulus notwendig. Dies konnte mittels TTE und TEE mit 3D-Rekonstruktion, Kontrastmittelangiographie oder Mehrschichtcomputertomographie erfolgen. Zur Wahl des optimalen Zugangs unter Beurteilung des Gefäßstatus wurde das aortale, iliakale und femorale Gefäßsystem mittels farbkodierter Doppler-Sonographie, Kontrastmittelangiographie oder Mehrschichtcomputertomographie dargestellt. Das perioperative Mortalitätsrisiko wurde mit Hilfe des logistic EuroSCOREs sowie des STS-Prom-Scores ermittelt.

Die Prämedikation der Patienten bestand aus 300 mg Clopidogrel am Vortag sowie 500 mg Acetylsalicylsäure, 1,5 g Cefuroxim und 100 IE/kg Körpergewicht Heparin intravenös

während des Eingriffs. Bei vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $\geq 1,3$ mg/dl) erhielten die Patienten vor und nach der TAVI intravenös Flüssigkeit und N-Acetylcystein sowie Natriumbikarbonat zur Prophylaxe einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie. Als Kontrastmittel wurde Visipaque 320 (GE Healthcare, Munich, Germany) verwendet.

Die Eingriffe wurden in Lokalanästhesie, ggf. mit zusätzlicher (Analgo-)Sedierung mittels Midazolam oder Propofol und Fentanyl durchgeführt. Das Standardmonitoring mit Pulsoxymetrie und 3-Kanal-EKG wurde durch ein erweitertes Monitoring mit Messung des zentralen Venendrucks über einen einliegenden zentralen Venenkatheter sowie einer invasiven arteriellen Druckmessung über einen Arterienkatheter ergänzt. Die Patienten erhielten über den zentralen Venenkatheter einen passageren Herzschrittmacher, der postinterventionell für mindestens 48 Stunden belassen wurde. Die Aortenklappenprothesen wurden über einen femoralen Zugangsweg retrograd implantiert. Als Aortenklappenprothese wurde bei 32 Patienten eine CoreValve® (Medtronic CV Luxembourg S.a.r.l., Luxembourg), bei 12 Patienten eine Edwards SAPIEN XT® (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA), in 5 Fällen eine Direct Flow Medical® (Direct Flow Medical, Inc., Santa Rosa, CA, USA) sowie bei einem Patienten eine Edwards CENTERA® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) gewählt.

Postinterventionell wurden die Patienten auf der Intensive Care Unit (ICU) auf ein mögliches Auftreten eines SIRS innerhalb der ersten 48 Stunden nach TAVI beobachtet. Die Diagnose eines SIRS wurde anhand der derzeitigen offiziellen Leitlinien bei Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Kriterien innerhalb der ersten 48 Stunden nach TAVI gestellt: Körpertemperatur < 36 °C oder > 38 °C, Herzfrequenz > 90 Schläge/Minute, Atemfrequenz > 20 Atemzüge/Minute oder $p\text{CO}_2 < 32$ mmHg, Leukozytose mit > 12000 Leukozyten/ μl oder Leukopenie mit < 4000 Leukozyten/ μl (Bone et al., 1992).

2.3 Labormethoden

Im Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn ließen wir vor der TAVI sowie 4 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden postinterventionell die Leukozytenzahl, IL-6, IL-8, CRP und PCT bestimmen.

Zu denselben Zeitpunkten nahmen wir Blut in einer Lithium-Heparin-Monovette (SARSTEDT Monovette Li-Heparin; 2,7 ml) ab. Dieses Blut untersuchten wir in den Laboratorien des Biomedizinischen Zentrums des Universitätsklinikums Bonn mittels Antikörperfärbung und Flusszytometrie auf die Menge an EMP nach einem standardisierten Studienprotokoll (Sinning et al., 2011). Nach fünfminütiger Zentrifugation der blutgefüllten Monovette bei 4000 Umdrehungen/Minute (Eppendorf Centrifuge 5810R) wurden von dem Überstand 250 µl in ein Eppendorf Safe-Lock Tube pipettiert. Dieser wurde anschließend nochmals zwei Minuten bei 13000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert (Eppendorf Centrifuge 5430R). Je 100 µl des Überstands pipettierten wir in zwei kleinere Eppendorf Safe-Lock Tubes. In das eine der beiden Eppendorf Safe-Lock Tubes wurden 5 µl des monoklonalen Antikörpers CD144 (PE Mouse Anti-Human CD144, BD Biosciences) hinzugegeben und mittels eines Schüttlers (IKA® lab dancer) vermischt. Der Oberflächenmarker CD144 entspricht dem VE-Cadherin (vascular endothelial cadherine). Es ist ein für Endothelzellen hochspezifisches Transmembranprotein, das der Adhäsion dient. Das Plasmalevel korreliert mit dem Grad der endothelialen Dysfunktion (Koga et al., 2005; Nozaki et al., 2009; Nozaki et al., 2010; Ogura et al., 2004). Die beiden Eppendorf Safe-Lock Tubes inkubierten wir daraufhin 45 Minuten lichtgeschützt bei Raumtemperatur. Nach der Inkubationszeit wurde dem Eppendorf Safe-Lock Tube mit dem antikörperbehandelten Plasma zusätzlich 5 µl Fluoreszin Isothiozyanat (FITC)-konjugiertes Annexin V (FITC Annexin V, BD Biosciences) hinzugefügt. Der Inhalt der Eppendorf Safe-Lock Tubes wurde anschließend in je einen Trucount Tube (Trucount™ Tube, BD) umgefüllt. Nach nochmaligem Vermischen auf dem Schüttler (IKA® lab dancer) wurden die Tubes lichtgeschützt bei Raumtemperatur für weitere 15 Minuten zum Inkubieren untergestellt. Als abschließender Schritt folgte anschließend die Zugabe von 200 µl eines sterilen PBS-Puffers (Phosphate buffered saline; 10 mM HEPES pH 7,4, 140 mM NaCl, 2,5 mM CaCl₂) in beide Tubes und eine gründliche Vermischung auf dem Schüttler.

Die Fluorescence-activated cell sorting (FACS)-Analyse wurde nach der erfolgten Antikörperfärbung mit dem FACSCalibur Flusszytometer (BD FACSCalibur, Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA) durchgeführt. Dazu wurde auf dem an das Flusszytometer gekoppelten Computer das Programm CellQuest™ Pro (BD CellQuest™ Pro Version 5.2© 1994-2004 BD, all rights reserved, MacApp® R15.1© 1996-2001 Apple

Computer, Inc., all rights reserved; Licensed to: Herr Dr. Werner, Uni Bonn Mol. Kardiologie) geöffnet und die festgelegten Einstellungen in das Programm geladen (Vgl. Abb. 15). Vor jeder Messung wurden die Tubes nochmals für einige Sekunden auf einem Schüttler (Scientific Industries VortexGenie 2) durchmischt. Das unbehandelte Plasma diente zur Kalibrierung. Anschließend erfolgte die flusszytometrische Analyse des antikörperbehandelten Plasmas.

Cytometer		Type:	FACSCalibur		
Detectors/Amps:					
Param	Detector	Voltage	AmpGain	Mode	
P1	FSC	E01	1.32	Lin	
P2	SSC	390	1.20	Lin	
P3	FL1	628	2.39	Log	
P4	FL2	574	1.16	Log	
P5	FL3	650	1.00	Log	
P6	FL2-A		1.00	Lin	
P7	FL4	688		Log	
Threshold:					
Primary Parameter:		FSC			
Value:		30			
Secondary Parameter:		None			
Compensation:					
FL1	-	4.2 %	FL2		
FL2	-	16.6 %	FL1		
FL2	-	0.0 %	FL3		
FL3	-	0.0 %	FL2		
FL3	-	0.0 %	FL4		
FL4	-	0.0 %	FL3		

Abb. 15: Programmeinstellungen für CellQuest™ Pro

Aus den ermittelten Daten lässt sich die absolute Zahl der MP durch unten stehende Berechnung bestimmen.

$$\text{Zellzahl absolut}/\mu\text{l} = \frac{\text{gemessene Zellanzahl}}{\text{Anzahl der Trucount™ Beads}} \times \frac{\text{absolute MP – Menge in Trucount™ Tubes}}{\text{Probenvolumen}}$$

2.4 Statistische Analyse

Zur Prüfung auf Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen führten wir den Kolmogorov-Smirnov-Test durch.

Bei Normalverteilung der Variablen sind unsere Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Liegt keine Normalverteilung vor, ist der Median sowie der Interquartilsabstand (Quartil 1/Quartil 3) angeführt.

Der statistische Vergleich der beiden Patientengruppen (SIRS und kein SIRS) erfolgte bei nicht normalverteilten Variablen mittels des Mann-Whitney-U-Tests. Bei normalverteilten Variablen wurde der t-Test angewendet. Hierbei führten wir den Levene-Test auf Varianzgleichheit durch. Durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test haben wir die Gleichheit der zentralen Tendenzen zweier verbundener Stichproben geprüft. Kategoriale Variablen wurden mittels des χ^2 -Test analysiert und in Prozent wiedergegeben.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Liegt der Wert unter 0,05, so wird der Unterschied als signifikant angenommen.

Die statistische Auswertung wurde mittels IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, Version 26.0.0.0) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

In unsere prospektive Studie wurden insgesamt 50 Patienten eingeschlossen, die in der medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn einen kathetergestützten Aortenklappenersatz über einen femoralen Zugangsweg erhielten.

Im Mittel waren die Patienten 81,4 Jahre alt und zu 42 % männlichen Geschlechts. Das Mortalitätsrisiko für einen chirurgischen Aortenklappenersatz wurde mittels des logistic EuroSCOREs und des STS-Prom-Scores als hoch eingestuft. Komorbiditäten wie KHK, extrakardiale Herzerkrankungen, kardiochirurgische Operationen, Zustand nach Apoplex, chronische Niereninsuffizienz, COPD, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, pulmonale Hypertonie sowie die LVEF wurden erfasst. Die Tabelle 3 fasst die Basischarakteristika zusammen, die im Folgenden vergleichend zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne postinterventionellem SIRS betrachtet werden.

Tab. 3: Basischarakteristika des Patientenkollektivs (modifiziert nach Jansen et al., 2016)

	alle Patienten (n=50)	kein SIRS (n=39)	SIRS (n=11)	p-Wert
Alter (Jahre)	81,4 ± 6,5	80,9 ± 6,0	82,9 ± 8,4	0,38
männlich, n (%)	21 (42,0)	14 (35,9)	7 (63,6)	0,10
logistic EuroSCORE (%)	26,8 ± 16,2	24,5 ± 16,6	35,1 ± 12,6	0,03
STS-Prom-Score (%)	7,8 ± 4,7	7,2 ± 4,4	10,4 ± 4,9	0,047
koronare Herzerkrankung, n (%)	37 (74,0)	26 (66,7)	11 (100,0)	0,03
extrakardiale Herzerkrankung, n (%)	21 (42,0)	15 (38,5)	6 (54,5)	0,34
Zustand nach kardiochirurgischer Operation, n (%)	13 (26,0)	10 (25,6)	3 (27,3)	0,91
Zustand nach Apoplex, n (%)	5 (10,0)	4 (10,3)	1 (9,1)	0,91
chronische Niereninsuffizienz, n (%)	28 (56,0)	21 (53,8)	7 (63,6)	0,56
COPD, n (%)	18 (36,0)	14 (35,9)	4 (36,4)	0,98
Diabetes mellitus, n (%)	10 (20,0)	8 (20,5)	2 (18,2)	0,86
Vorhofflimmern, n (%)	26 (52,0)	18 (46,2)	8 (72,7)	0,12
pulmonale Hypertonie, n (%)	15 (30,0)	10 (25,6)	5 (45,5)	0,21
LVEF (%)	50,4 ± 12,7	51,6 ± 12,4	46,4 ± 14,1	0,24

3.2 SIRS nach TAVI

Von den 50 Patienten, die in unsere Studie eingeschlossen wurden, entwickelten 11 (= 22 %) postinterventionell ein SIRS. Die Patienten mit einem SIRS wurden anhand der Herzfrequenz (≥ 90 Schläge/Minute), der Temperatur ($\leq 36,0$ °C oder $\geq 38,0$ °C), der Atemfrequenz (≥ 20 Atemzüge/Minute) sowie der Leukozytenzahl ($\geq 12000/\mu\text{l}$ oder $\leq 4000/\mu\text{l}$) identifiziert (Vgl. Abb. 16).

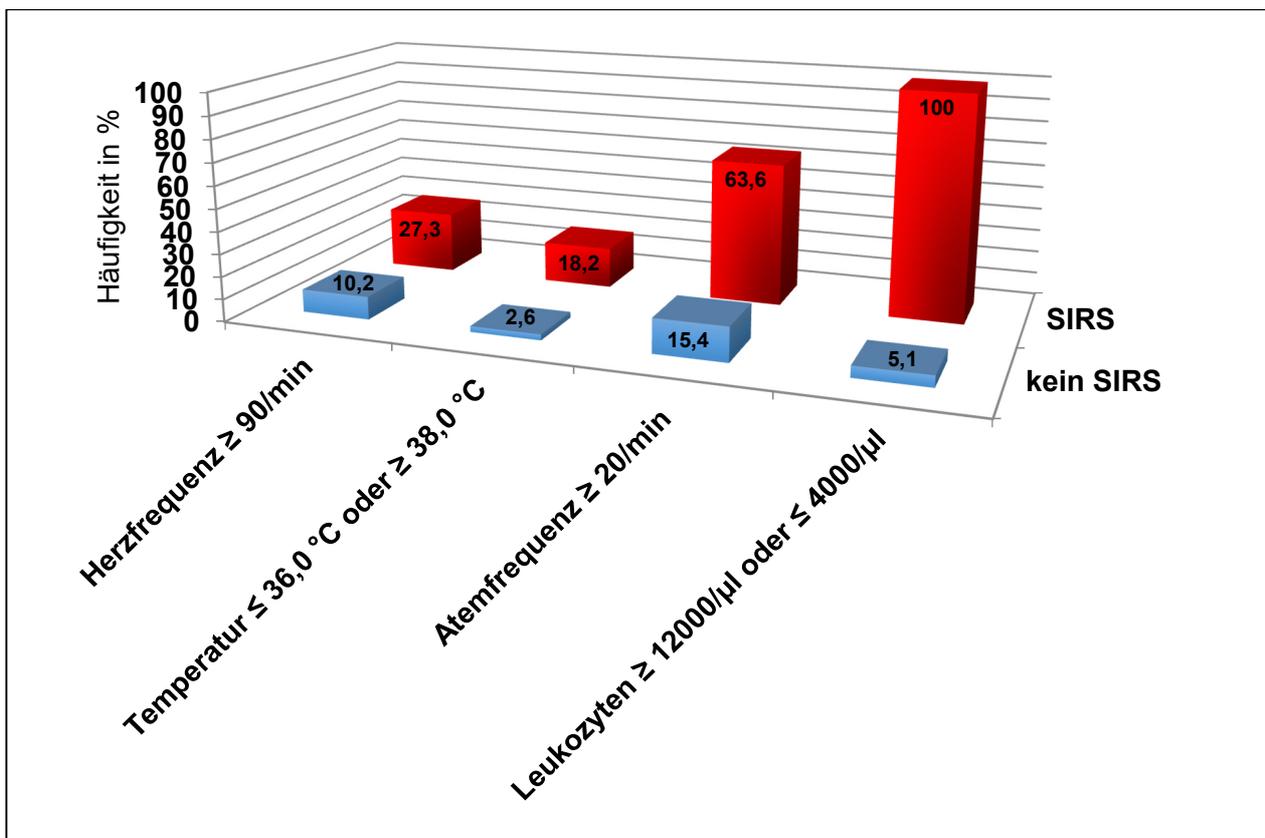


Abb. 16: Verteilung der SIRS-Kriterien bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI

3.2.1 Basischarakteristika bei SIRS nach TAVI

Alter ($p = 0,38$) und Geschlecht ($p = 0,1$) beeinflussten das Auftreten eines SIRS nach TAVI nicht signifikant.

Die Patienten, die ein SIRS entwickelten, wiesen präinterventionell ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für kardiochirurgische Eingriffe auf. Der logistic EuroSCORE war mit 35,1

% \pm 12,6 % im Vergleich zu den Patienten ohne SIRS (24,5 % \pm 16,6 %) signifikant höher ($p = 0,03$) (Vgl. Abb. 17).

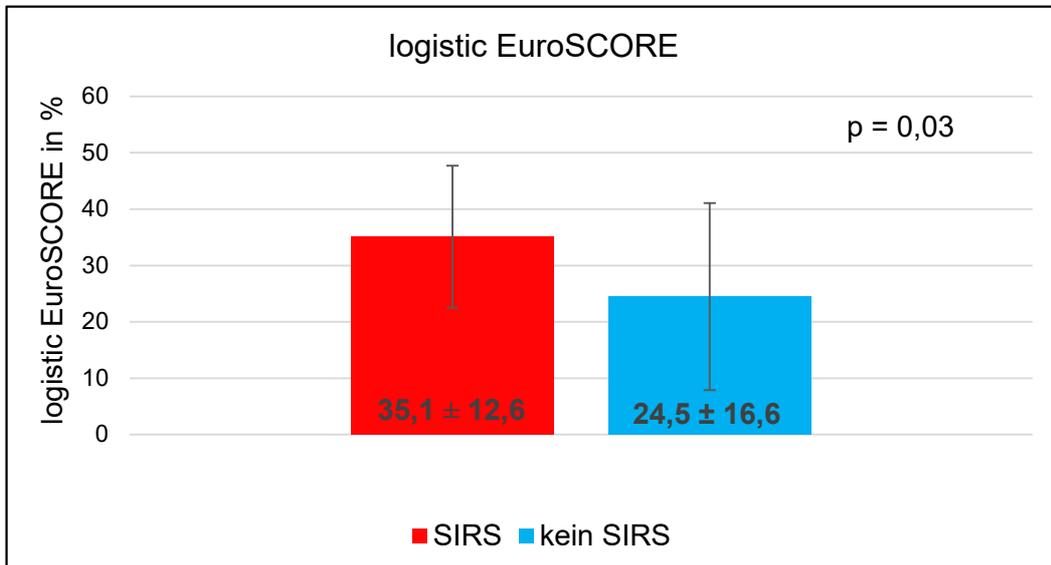


Abb. 17: logistic EuroSCORE bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI

Auch der STS-Prom-Score war bei den Patienten mit SIRS nach TAVI im Vorfeld signifikant höher (10,4 % \pm 4,9 % vs. 7,2 % \pm 4,4 %, $p = 0,047$) (Vgl. Abb. 18).

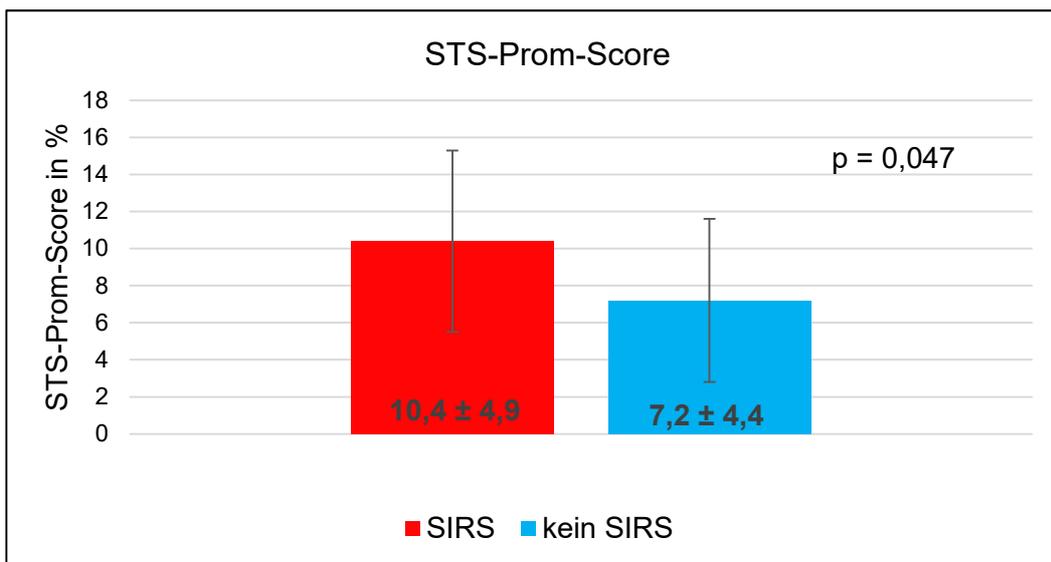


Abb. 18: STS-Prom-Score bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI

Die vergleichende Betrachtung der Vorerkrankungen in beiden Patientengruppen wies für die KHK einen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,03$): 66,7 % der Patienten, bei denen postinterventionell kein SIRS auftrat, hatten eine KHK, bei dem Patientenkollektiv mit SIRS waren es 100 % (Vgl. Abb. 19).

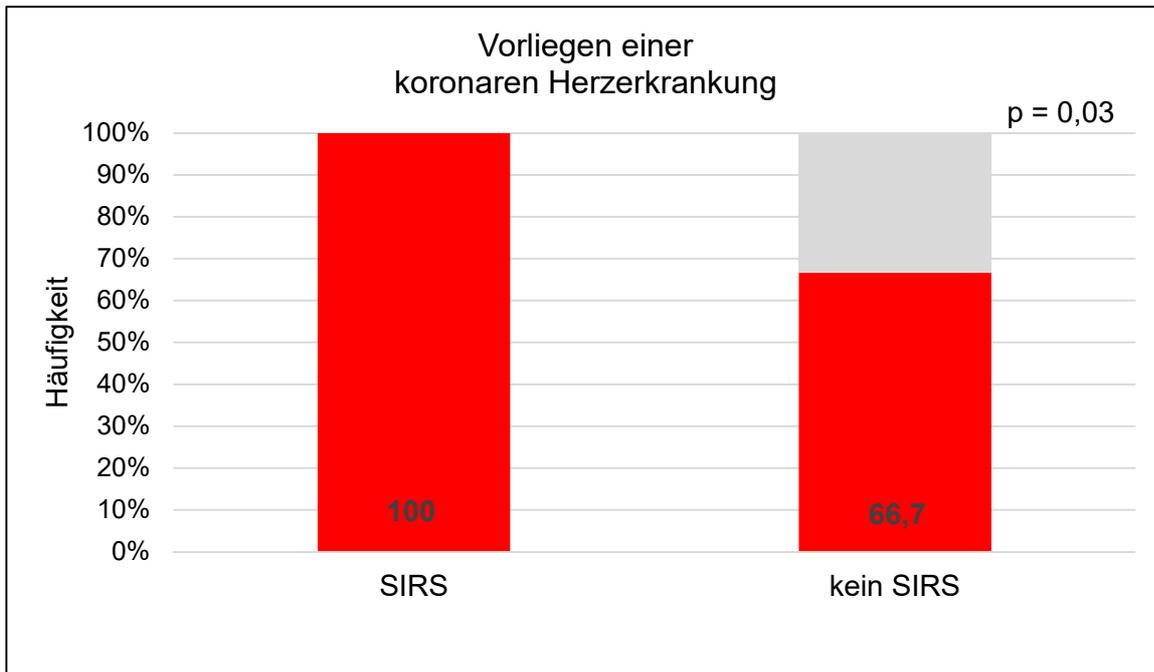


Abb. 19: Vorliegen einer KHK bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI

Die Unterschiede der Patientenkollektive mit und ohne SIRS nach TAVI bezüglich extrakardialen Herzerkrankungen (54,5 % vs. 38,5 %, $p = 0,34$), Zustand nach kardiochirurgischen Operationen (27,3 % vs. 25,6 %, $p = 0,91$), Zustand nach Apoplex (9,1 % vs. 10,3 %, $p = 0,91$), chronischer Niereninsuffizienz (63,6 % vs. 53,8 %, $p = 0,56$), COPD (36,4 % vs. 35,9 %, $p = 0,98$), Diabetes mellitus (18,2 % vs. 20,5 %, $p = 0,86$), Vorhofflimmern (72,7 % vs. 46,2 %, $p = 0,12$), pulmonaler Hypertonie (45,5 % vs. 25,6 %, $p = 0,21$) sowie der LVEF ($46,4 \% \pm 14,1 \%$ vs. $51,6 \% \pm 12,4 \%$, $p = 0,24$) erwiesen sich als nicht signifikant.

3.2.2 Periprozedurale Charakteristika bei SIRS nach TAVI

Die Tabelle 4 zeigt die periprozeduralen Charakteristika der Patientenkollektive mit und ohne SIRS nach TAVI.

Tab. 4: Periprozedurale Charakteristika bezüglich des Auftretens eines SIRS nach TAVI (modifiziert nach Jansen et al., 2016)

	alle Patienten (n=50)	kein SIRS (n=39)	SIRS (n=11)	p-Wert
Nachdilatation, n (%)	17 (34,0)	12 (30,8)	5 (45,5)	0,36
größere Gefäßkomplikationen, n (%)	3 (6,0)	0 (0)	3 (27,3)	0,001
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, n (%)	16 (32,0)	9 (23,1)	7 (63,6)	0,01
Interventionsdauer (Minuten)	85,7 ± 49,3	72,4 ± 34,3	121,3 ± 64,7	0,008
Strahlendosis (mSv)	12,5 ± 1,0	11,8 ± 1,0	15,0 ± 3,3	0,22

Ein SIRS nach TAVI korrelierte mit einer längeren Interventionsdauer in Minuten ($121,3 \pm 64,7$ vs. $72,4 \pm 34,3$, $p = 0,008$), dem Auftreten größerer Gefäßkomplikationen (27,3 % vs. 0 %, $p = 0,001$) sowie der Notwendigkeit zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (63,6 % vs. 23,1 %, $p = 0,01$) (Vgl. Abb. 20, 21 und 22).

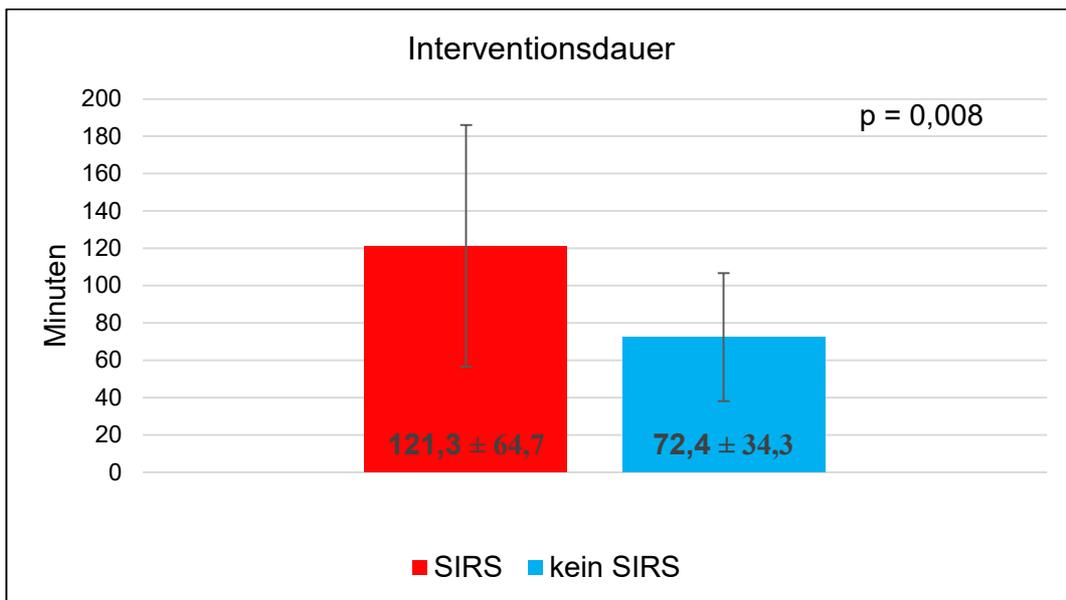


Abb. 20: Interventionsdauer bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI

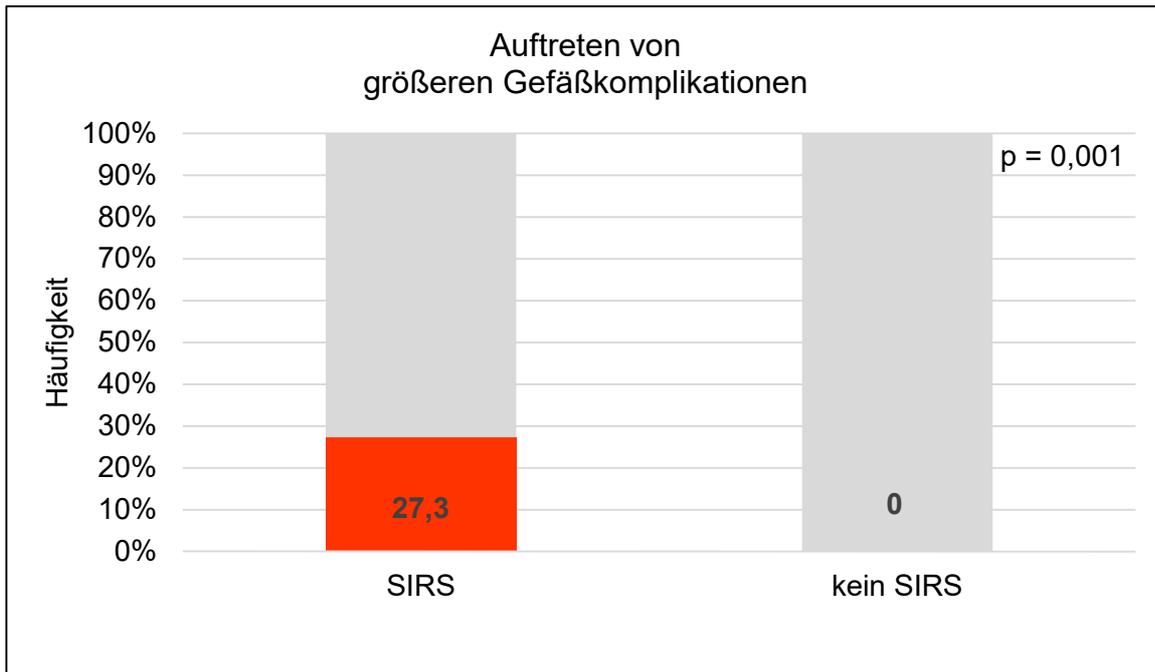


Abb. 21: Auftreten von größeren Gefäßkomplikationen bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI

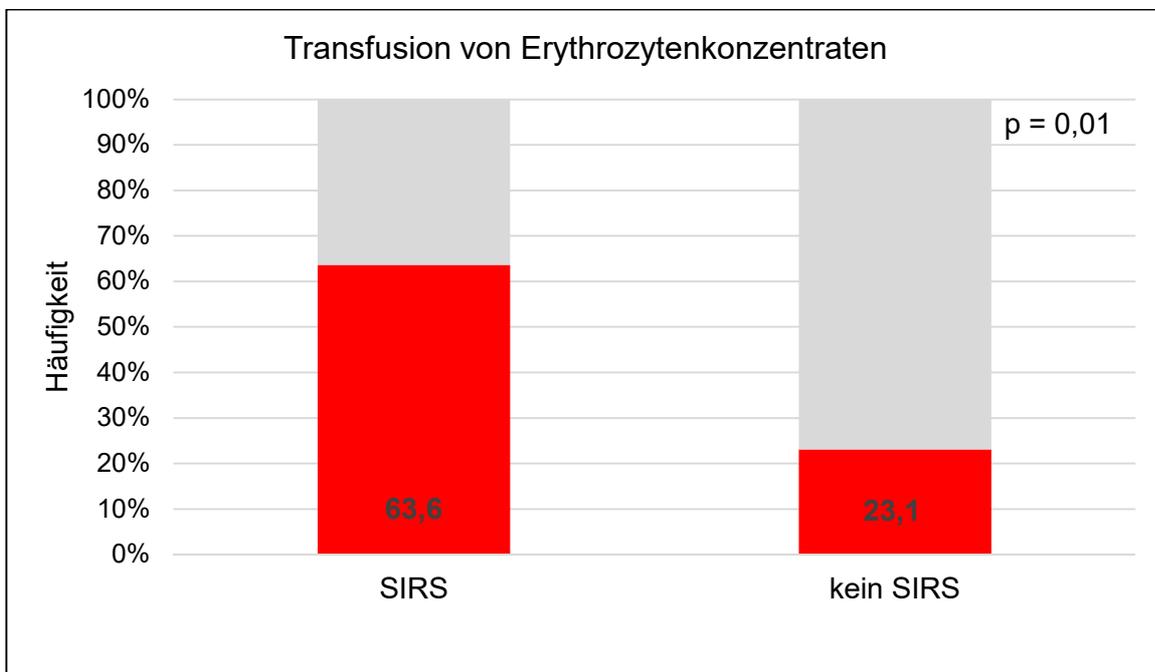


Abb. 22: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI

Bezüglich der Notwendigkeit einer Nachdilatation (45,5 % vs. 30,8 %, $p = 0,36$) sowie der abgegebenen Strahlendosis in mSv ($15,0 \pm 3,3$ vs. $11,8 \pm 1,0$, $p = 0,22$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven.

3.2.3 Laborparameter bei SIRS nach TAVI

Wir untersuchten verschiedene Laborparameter vor der TAVI (0h) sowie 4 Stunden (4h), 24 Stunden (24h) und 48 Stunden (48h) danach und verglichen die Ergebnisse von den Patienten mit einem SIRS nach TAVI mit denen ohne SIRS.

3.2.3.1 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) zeigte bei 0h ($p = 0,06$), 4h ($p = 0,14$), 24h ($p = 0,05$) und 48h ($p = 0,07$) zwischen den beiden Patientenkollektiven keinen signifikanten Unterschied, stieg bei 24h in beiden Kollektiven an und erreichte jeweils den Höchstwert bei 48h (Vgl. Abb. 23 und Tab. 5).

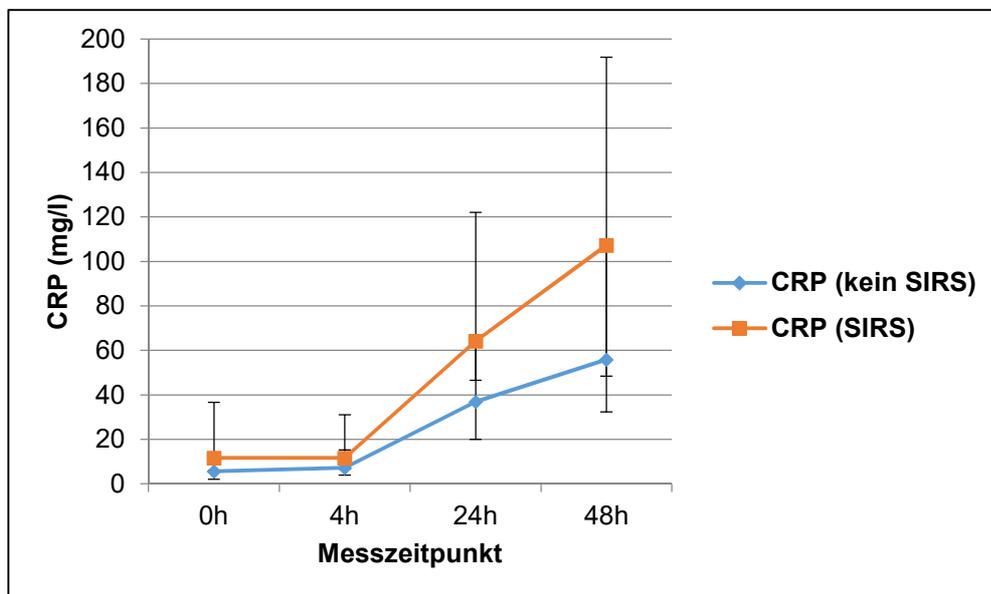


Abb. 23: CRP-Verlauf bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in mg/l, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3) (modifiziert nach Jansen et al., 2016)

Tab. 5: CRP bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in mg/l, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3)

Messzeitpunkt	CRP (SIRS)	CRP (kein SIRS)	p-Wert
0h	11,7 (6,1/36,7)	5,6 (2,0/12,5)	0,06
4h	11,7 (6,7/31,1)	7,3 (3,9/15,3)	0,14
24h	64,2 (46,5/122,0)	37,0 (20,1/66,6)	0,05
48h	107,3 (48,4/191,8)	55,9 (32,3/108,5)	0,07

3.2.3.2 Leukozyten

Vor der TAVI zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Leukozytenzahl (LCT) zwischen den beiden Patientenkollektiven ($p = 0,3$). Nach der TAVI waren die LCT in der Gruppe der Patienten mit SIRS zu allen 3 Messzeitpunkten (4h: $p = 0,008$; 24h: $p = 0,02$; 48h: $p = 0,03$) signifikant erhöht, verglichen mit den Werten der Patientengruppe ohne SIRS (Vgl. Tab. 6). Der höchste Wert konnte bei den Patienten mit postinterventionellem SIRS 4 Stunden nach der TAVI gemessen werden (Vgl. Abb. 24).

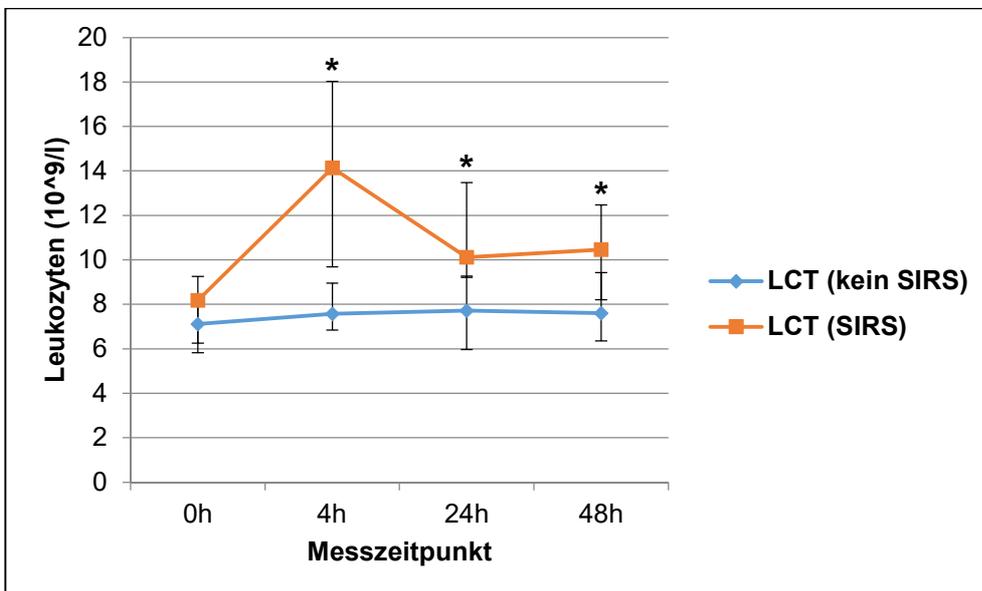


Abb. 24: LCT-Verlauf bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in $10^9/l$, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); * $p < 0,05$ (modifiziert nach Jansen et al., 2016)

Tab. 6: LCT bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in $10^9/l$, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3)

Messzeitpunkt	LCT (SIRS)	LCT (kein SIRS)	p-Wert
0h	8,18 (6,26/9,25)	7,11 (5,83/7,93)	0,3
4h	14,13 (9,68/18,03)	7,57 (6,84/8,95)	0,008
24h	10,11 (9,21/13,47)	7,72 (5,97/9,27)	0,02
48h	10,46 (8,21/12,47)	7,61 (6,36/9,44)	0,03

3.2.3.3 Procalcitonin

Beim Procalcitonin (PCT) gab es beim Ausgangswert keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,9$). In dem Kollektiv der Patienten mit SIRS nach TAVI stieg das PCT bei 4h an und erreichte den Höchstwert bei 24h (Vgl. Abb. 25). Zu allen 3 Messzeitpunkten nach der TAVI (4h: $p = 0,004$; 24h: $p < 0,001$; 48h: $p < 0,001$) zeigte sich das PCT in dem Patientenkollektiv mit SIRS signifikant höher als bei den Patienten ohne SIRS (Vgl. Tab. 7).

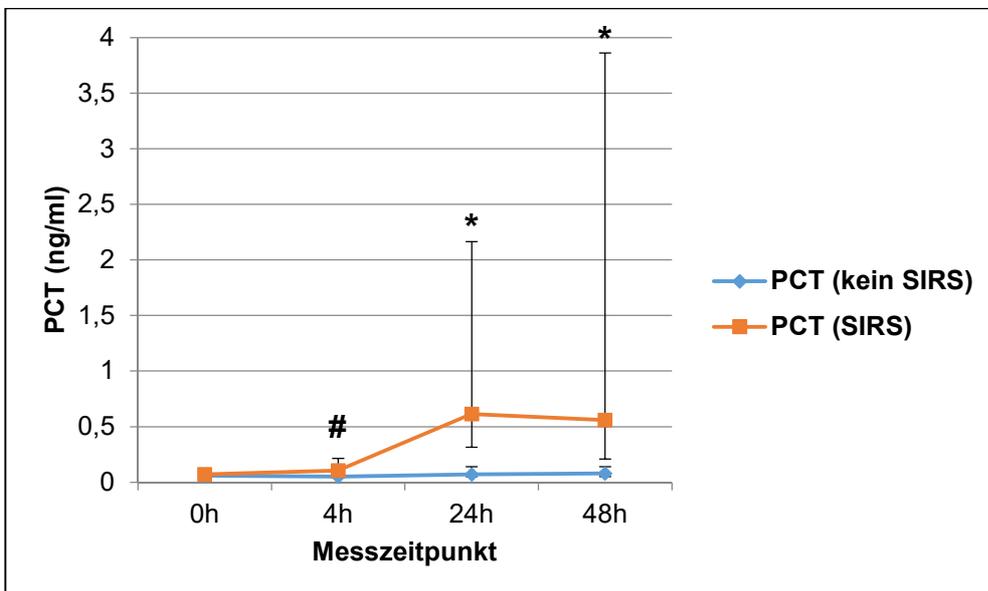


Abb. 25: PCT-Verlauf bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in ng/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); # $p < 0,05$, * $p < 0,001$ (modifiziert nach Jansen et al., 2016)

Tab. 7: PCT bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in ng/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3)

Messzeitpunkt	PCT (SIRS)	PCT (kein SIRS)	p-Wert
0h	0,07 (0,03/0,08)	0,06 (0,04/0,08)	0,9
4h	0,11 (0,07/0,22)	0,05 (0,04/0,08)	0,004
24h	0,62 (0,32/2,17)	0,07 (0,05/0,14)	< 0,001
48h	0,56 (0,21/3,86)	0,08 (0,05/0,14)	< 0,001

3.2.3.4 Interleukin-6

Beim Ausgangswert des Interleukins-6 (IL-6) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Beobachtungsgruppen ($p = 0,53$). Bei beiden Patientenkollektiven stieg das IL-6 bei 4h an, erreichte seinen Höchstwert bei 24h und fiel danach wieder ab (Vgl. Abb. 26). Bei den Patienten, die postinterventionell ein SIRS entwickelten, war das IL-6 bei 4h ($p < 0,001$), 24h ($p = 0,002$) und 48h ($p = 0,002$) signifikant erhöht, verglichen mit der Patientengruppe ohne SIRS (Vgl. Tab. 8).

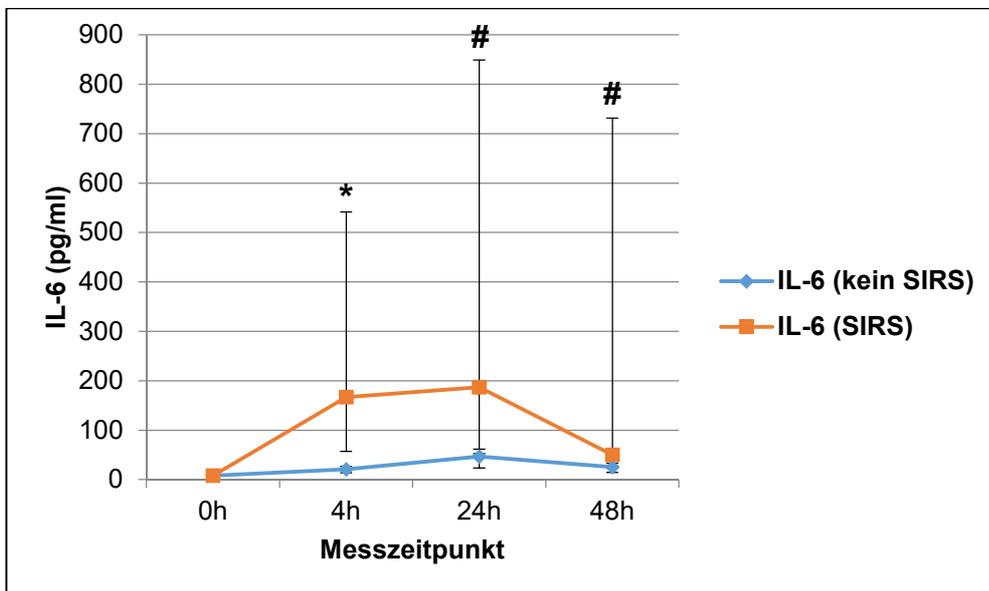


Abb. 26: IL-6-Verlauf bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in pg/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); # $p < 0,05$, * $p < 0,001$ (modifiziert nach Jansen et al., 2016)

Tab. 8: IL-6 bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in pg/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3)

Messzeitpunkt	IL-6 (SIRS)	IL-6 (kein SIRS)	p-Wert
0h	7,9 (4,7/18,2)	8,1 (3,8/13,1)	0,53
4h	167,0 (57,2/541,3)	20,7 (14,0/26,6)	< 0,001
24h	186,9 (52,9/849,0)	46,7 (23,3/61,4)	0,002
48h	50,4 (33,6/731,8)	25,5 (14,5/39,8)	0,002

3.2.3.5 Interleukin-8

Das Interleukin-8 (IL-8) stieg bei beiden Patientenkollektiven bei 4h an, zeigte bei 24h seinen Höchstwert und fiel bei 48h wieder ab (Vgl. Abb. 27). Die Werte des IL-8 der Patienten, die postinterventionell ein SIRS entwickelten, waren bei 0h ($p = 0,02$), 4h ($p < 0,001$) und 24h ($p = 0,02$) signifikant höher als die der Gruppe, die kein SIRS entwickelten. 48 Stunden nach der TAVI war der Unterschied des IL-8 zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant ($p = 0,15$) (Vgl. Tab. 9).

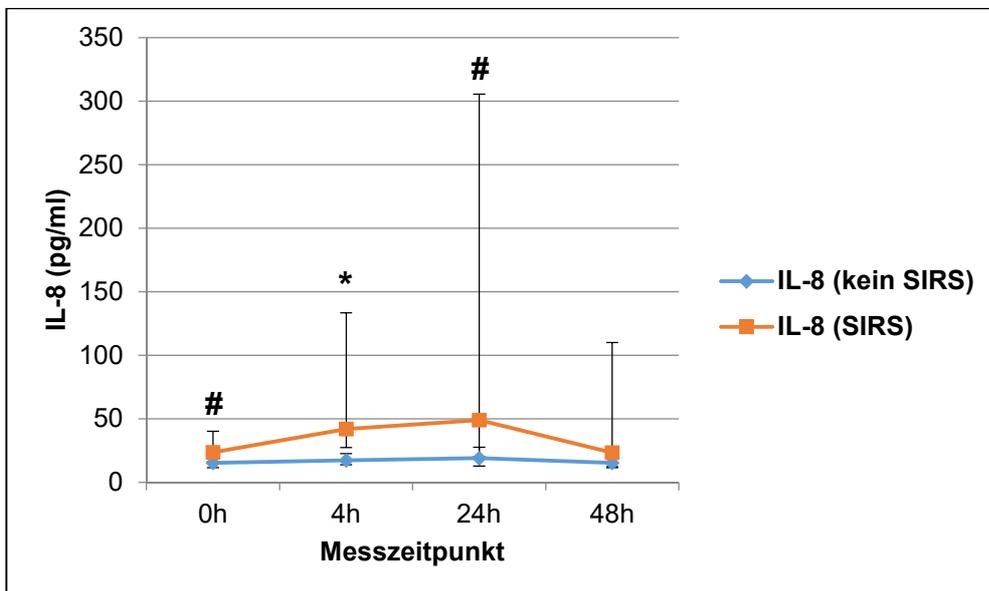


Abb. 27: IL-8-Verlauf bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in pg/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); # $p < 0,05$, * $p < 0,001$ (modifiziert nach Jansen et al., 2016)

Tab. 9: IL-8 bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in pg/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3)

Messzeitpunkt	IL-8 (SIRS)	IL-8 (kein SIRS)	p-Wert
0h	23,6 (16,3/40,3)	15,2 (11,4/20,5)	0,02
4h	41,8 (27,2/133,4)	17,3 (13,9/22,6)	< 0,001
24h	48,8 (20,3/305,5)	19,0 (13,9/27,5)	0,02
48h	23,3 (12,3/109,9)	15,4 (11,5/20,0)	0,15

3.2.4 EMP bei SIRS nach TAVI

Wir bestimmten mittels Antikörperfärbung (CD144 und Annexin V) und anschließender Flusszytometrie die Menge der EMP im Blut der Patienten. Wir betrachteten zwei unterschiedliche Gruppen von EMP: CD144 positiv und Annexin V negativ (CD144+/AnnV-) sowie CD144 positiv und Annexin V positiv (CD144+/AnnV+).

3.2.4.1 CD144 positiv und Annexin V negativ (CD144+/AnnV-)

Bei den Ausgangswerten der EMP-Level (CD144+/AnnV-) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven ($p = 0,55$). Die EMP-Level stiegen in der Gruppe der Patienten mit SIRS bei 4h auf ihren Maximalwert an und zeigten sich hier im Vergleich zur Patientengruppe ohne SIRS signifikant erhöht ($p = 0,02$). Anschließend fielen die Werte wieder ab. Ein signifikanter Unterschied zum EMP-Level im Blut der Patienten ohne SIRS war bei 24h ($p = 0,7$) und 48h ($p = 0,35$) nicht erkennbar. Die EMP-Level der Patientengruppe ohne SIRS waren 4 Stunden nach der TAVI, verglichen mit dem Ausgangswert, signifikant abgefallen (2966 vs. 1546, $p = 0,03$) (Vgl. Abb. 28 und Tab. 10).

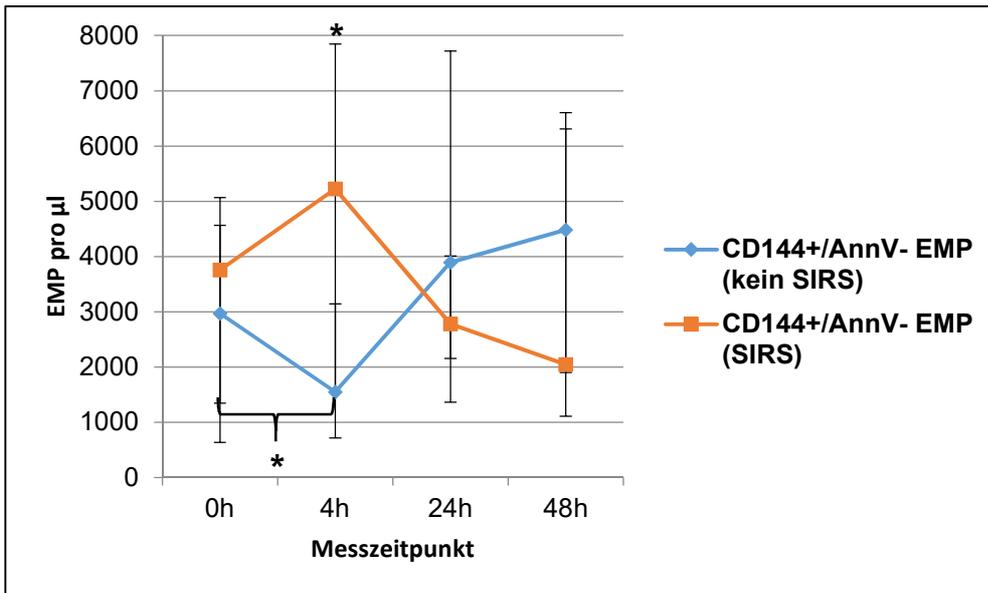


Abb. 28: EMP-Verlauf (CD144+/AnnV-) bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI pro μl , Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); * $p < 0,05$ (modifiziert nach Jansen et al., 2016)

Tab. 10: EMP (CD144+/AnnV-) bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI pro μl , Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3)

Messzeitpunkt	CD144+/AnnV- (SIRS)	CD144+/AnnV- (kein SIRS)	p-Wert
0h	3755,8 (634,4/5064,2)	2966,5 (1343,6/4563,0)	0,55
4h	5224,9 (1549,0/7846,7)	1546,6 (715,7/3140,7)	0,02
24h	2779,1 (2149,8/4008,4)	3891,0 (1361,0/7718,4)	0,7
48h	2041,6 (1104,5/6308,5)	4482,4 (1898,0/6604,5)	0,35

3.2.4.2 CD144 positiv und Annexin V positiv (CD144+/AnnV+)

Die EMP-Level (CD144+/AnnV+) zeigten bei den Ausgangswerten der beiden beobachteten Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,55$). Bei 4h kam es zu einem EMP-Anstieg im Blut der Patienten mit SIRS und die EMP-Level zeigten sich, verglichen mit denen der Patientengruppe ohne SIRS, signifikant erhöht ($p = 0,001$). Die EMP-Level erreichten zu diesem Messzeitpunkt bei dem Patientenkollektiv mit SIRS ihren Höchstwert und fielen im weiteren Verlauf wieder ab, ohne dass sich der Unterschied zur Gruppe der Patienten ohne SIRS bei 24h ($p = 0,97$) und 48h ($p = 0,55$) als signifikant erwies. Die EMP-Level des Patientenkollektivs ohne SIRS fielen zunächst bei 4h ab,

stiegen bei 24h auf ihren Maximalwert an und fielen bei 48h wieder ab (Vgl. Abb. 29 und Tab. 11).

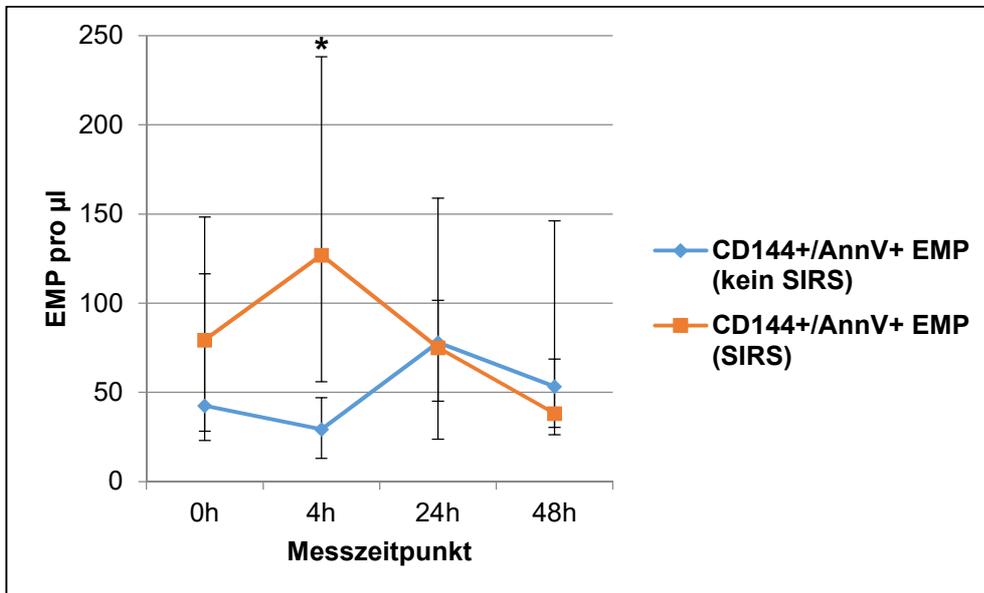


Abb. 29: EMP-Verlauf (CD144+/AnnV+) bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI pro µl, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); * $p < 0,05$

Tab. 11: EMP (CD144+/AnnV+) bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI pro µl, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3)

Messzeitpunkt	CD144+AnnV+ (SIRS)	CD144+AnnV+ (kein SIRS)	p-Wert
0h	79,4 (23,0/148,3)	42,6 (28,2/116,5)	0,55
4h	127,0 (56,0/238,1)	29,3 (13,1/47,0)	0,001
24h	75,2 (45,0/101,6)	78,0 (23,7/158,9)	0,97
48h	38,2 (26,2/68,6)	53,2 (30,4/146,2)	0,55

4 Diskussion

4.1 Therapieoptionen der Aortenklappenstose

Die Prognose einer symptomatischen hochgradigen AS ohne Therapie ist sehr schlecht. Ohne Aortenklappenersatz beträgt die 3-Jahres-Überlebensrate von symptomatischen Patienten lediglich 25 % (Sawaya et al., 2012; Schwarz et al., 1982). Die Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten der hochgradigen AS erlangt hierdurch einen hohen wissenschaftlichen Stellenwert.

In der Vergangenheit wurden verschiedene Therapieoptionen der AS als Alternative zum Aortenklappenersatz entwickelt, diskutiert und in umfassenden Studien untersucht. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Ansatzpunkte der bekannten Therapieoptionen dargestellt sowie deren Vorteile und Limitierung in Bezug auf die heutige Relevanz in der Therapie der AS präsentiert.

4.1.1 Medikamentöse Therapie

Ein Ansatz der Therapie der hochgradigen AS war die Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie auf Grundlage der aufgedeckten Pathomechanismen in der Entstehung der AS. LDL, Lipoprotein A und oxidierte Lipide wurden in erkrankten Klappen gefunden. Ihnen wurde eine bedeutende Rolle in der Progression der Erkrankung zugeschrieben (Butcher et al., 2011; Olsson et al., 1999; Otto et al., 1994a). Aufgrund dessen, sowie der großen Ähnlichkeit des Krankheitsverlaufs und der Risikofaktoren für eine AS zur Atherosklerose, wurde bei der Suche nach einem Medikament zur positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ein großes Augenmerk auf Statine und ACE-Hemmer gelegt (Butcher et al., 2011; Stewart et al., 1997). Obwohl retrospektive Studien erfolversprechende Ergebnisse geliefert haben, kamen große randomisierte prospektive klinische Studien wie ASTRONOMER (Rosuvastatin), SEAS (Ezetimib und Simvastatin) und SALTIRE (Atorvastatin) zu dem Schluss, dass der Krankheitsverlauf der AS durch Statine nicht signifikant beeinflusst werden kann (Butcher et al., 2011; Chan et al., 2010; Cowell et al., 2005; Holme et al., 2010; Vahanian et al., 2012).

In erkrankten Aortenklappen wurde ACE nachgewiesen, in gesunden jedoch nicht. In höhergradig stenosierten Aortenklappen wurde sowohl Angiotensin II als auch der Angiotensin-Rezeptor entdeckt. Dies ließ darauf schließen, dass das Renin-Angiotensin-System eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese der AS spielen könnte (Butcher et al., 2011; Helske et al., 2004; O'Brien et al., 2002). Retrospektive Studien haben gezeigt, dass unter einer Medikation mit ACE-Hemmern die Kalziumakkumulation an der Aortenklappe abnimmt. Ein Einfluss auf das Fortschreiten der AS konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Butcher et al., 2011; O'Brien et al., 2002; Rosenhek et al., 2004). Die negativen Ergebnisse dieser Studien könnten darauf zurückzuführen sein, dass die ACE-Hemmer hämodynamische Auswirkungen auf den Fluss über der Aortenklappe haben und hierdurch der medikamentöse Effekt verschleiert wurde (Butcher et al., 2011; Rosenhek et al., 2004).

Einen vielversprechenden Ansatz in der medikamentösen Therapie der AS stellen monoklonale Antikörper dar. In diversen Untersuchungen werden die molekularen Signalwege betrachtet, um die Wirkung der monoklonalen Antikörper zu optimieren, die Nebenwirkungen zu reduzieren und hierdurch einen Durchbruch in der medikamentösen Therapie der AS zu erzielen (Butcher et al., 2011). In Studien wurde die Reduktion von Apolipoprotein A, einem Bestandteil von Lipoprotein A, durch Apolipoprotein A-Antisense-Oligonukleotide untersucht. Es konnte eine dosisabhängige selektive Reduktion von Apolipoprotein A bei Patienten mit zuvor erhöhten Leveln erzielt werden (Tsimikas et al., 2015; Viney et al., 2016). Zur Zeit gibt es noch Optimierungsbedarf bezüglich der Verteilung der Medikamente im Organismus, deren Stabilität, der Aufnahme in die Zellen und deren Schutz vor zu schnellem Abbau. Liposomen stellen hier einen interessanten Ansatzpunkt zum Einschleusen der Wirkstoffe in den Organismus dar (Gagliardi und Ashizawa, 2021; Pakunlu et al., 2006; Zylberberg und Matosevic, 2016).

Auch wenn bisher keine Lebensverlängerung durch eine medikamentöse Therapie erreicht werden kann, können Patienten, bei denen aufgrund von schwerer Komorbidität oder Patientenwille kein Aortenklappenersatz möglich ist, einer symptomatischen Therapie von Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Volumenbelastung und Hypertension mittels Digitalis, Diuretika, ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern zugeführt werden (Freeman und Otto, 2005; Vahanian et al., 2012).

4.1.2 Ballonaortoavuloplastie

Nach Ballonaortoavuloplastie (BAV) kommt es im Mittel nach 6-12 Monaten wieder zu einer Verschlechterung der Symptomatik, was einen erneuten Eingriff notwendig macht. Da die BAV die Mortalitätsrate nicht positiv beeinflusst, hat sie heute keine große Bedeutung in der Therapie der AS (Otto et al., 1994b; Rahimtoola, 1994; Sawaya et al., 2012).

Die Indikation zur BAV wird nach den aktuellen Leitlinien zur Überbrückung bis zum chirurgischen Aortenklappenersatz oder einer TAVI lediglich bei hämodynamisch instabilen Hochrisikopatienten oder symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen AS, die erst einer größeren nicht kardiochirurgischen Operation bedürfen, gestellt. In ausgewählten Fällen, wenn eine Operation kontraindiziert und eine TAVI aufgrund von Komorbiditäten nicht möglich ist, kann die BAV als palliative Maßnahme in Betracht gezogen werden (Vahanian et al., 2012).

4.1.3 Aortenklappenersatz

Allein der Aortenklappenersatz bewirkt bei Patienten mit einer AS eine Lebensverlängerung (Bonow et al., 2006; Butcher et al., 2011). Nach einem Aortenklappenersatz haben die Patienten eine nahezu normale Lebenserwartung mit einer Überlebensrate von 99 %, 85 % und 82 % nach jeweils 5, 10 und 15 Jahren (Kvidal et al., 2000; Sawaya et al., 2012; Stahle et al., 1997). Ohne Aortenklappenersatz beträgt die 3-Jahres-Überlebensrate von symptomatischen Patienten lediglich 25 % (Sawaya et al., 2012; Schwarz et al., 1982). Die postoperative Morbidität in Form von thromboembolischen Ereignissen ist mit 2-3 % pro Jahr relativ gering (Freeman und Otto, 2005). Fast alle Patienten weisen nach dem Aortenklappenersatz eine Verbesserung der EF und der Herzinsuffizienz auf. Die Patienten mit den stärksten präoperativen Symptomen verspüren die größte postoperative Verbesserung (Sawaya et al., 2012; Sharma et al., 2004; Vaquette et al., 2005). Das durchschnittliche Mortalitätsrisiko beim chirurgischen Aortenklappenersatz beträgt 1 %. Bei Patienten mit einem höheren Operationsrisiko, beispielsweise durch höheres Alter und Komorbidität, kann es jedoch auf bis zu 9 % ansteigen (Freeman und Otto, 2005). In deutschen Herzzentren zeigte sich

2016 eine perioperative Mortalität von 4,3 % bei isoliertem Klappenersatz (Beckmann et al., 2017). Nach chirurgischem Aortenklappenersatz traten wesentlich häufiger als nach einer TAVI ein akutes Nierenversagen, schwere Blutungen oder ein Vorhofflimmern auf (Leon et al., 2016; Siontis et al., 2016). Aufgrund von individuell hohem Operationsrisiko bleibt ca. einem Drittel der Patienten ein chirurgischer Aortenklappenersatz verwehrt (Iung et al., 2003).

In den letzten Jahrzehnten wurden als Alternative zur chirurgischen Therapie interventionelle Verfahren wie die TAVI entwickelt, die die Prognose dieser Hochrisikopatienten verbessern können. Sie ist der konservativen Therapie bei diesem Patientenklientel überlegen (Grube et al., 2014; Vahanian et al., 2012). Die PARTNER-Studie zeigte, dass bei Hochrisikopatienten die TAVI dem chirurgischen Aortenklappenersatz, bezogen auf die 1-Jahres-Mortalität, nicht unterlegen ist (Smith et al., 2011). Heute zeigen die Erkenntnisse der PARTNER 3-Studie sowie der EVOLUT-Studie von 2019 sogar bei Niedrigrisikopatienten ein gleichwertiges, wenn nicht sogar verbessertes, Outcome gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz unter Betrachtung der Endpunkte Mortalität und Apoplex (Mack et al., 2019; Popma et al., 2019), auch wenn es bei der TAVI, verglichen mit dem chirurgischen Aortenklappenersatz, signifikant häufiger zu vaskulären Komplikationen, paravalvulären Insuffizienzen und Schrittmacherimplantationen kommt (Reardon et al., 2017; Siontis et al., 2016). Seit 2013 übersteigt in Deutschland die Zahl der durchgeführten kathetergestützten Aortenklappenimplantationen die der chirurgischen bei stetig abnehmenden Komplikations- und Mortalitätsraten (Eggebrecht und Mehta, 2016).

Somit ist es von großem wissenschaftlichem Interesse mehr über Komplikationen der TAVI sowie deren Diagnostik und Therapie herauszufinden, um das Outcome der Patienten unter dieser vielversprechenden Therapie stetig zu verbessern.

4.2 SIRS nach TAVI

Die TAVI hat sich als Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz bei Hochrisikopatienten mit einer hochgradigen AS etabliert (Ponikowski et al., 2016). Zahlreiche Studien haben sich in Anbetracht dessen damit beschäftigt Faktoren zu

identifizieren, die das Outcome der Patienten nach TAVI verschlechtern könnten. Es zeigte sich, dass bestehende Komorbiditäten und periinterventionelle Komplikationen, wie beispielsweise das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz, ein Apoplex, periinterventionelle Blutungs- oder Gefäßkomplikationen oder auch ein postinterventionelles SIRS, das Outcome der betreffenden Patienten negativ beeinflussen (Aregger et al., 2009; Bagur et al., 2010; Nuis et al., 2011; Sinning et al., 2010; Van Linden et al., 2011).

Da das Auftreten eines postinterventionellen SIRS einen wichtigen Faktor für das Outcome der Patienten nach TAVI darstellt, wurden diverse Studien durchgeführt, um Faktoren zu identifizieren, die das Auftreten eines solchen begünstigen. Es stellte sich heraus, dass ein Reperfusionsschaden aufgrund von Organminderperfusion während der TAVI sowie auch der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren das Risiko für die Entwicklung eines postinterventionellen SIRS erhöhen kann (Franke et al., 2005; Fransen et al., 1998; Wan et al., 1997). Durch Optimierung des Designs der Aortenklappenprothesen und Reduktion der Größe des dafür nötigen Gefäßzugangs wurde das Verfahren stetig verbessert, sodass die Interventionsdauer abgenommen hat. Bei Einsatz neuerer Aortenklappenprothesen konnte das Auftreten eines postinterventionellen SIRS deutlich reduziert werden (Pilgrim et al., 2018; Sexton et al., 2019)

Sinning und seine Mitarbeiter (Sinning et al., 2012a) führten von 2008 bis 2011 eine Studie mit 152 Patienten durch, um das Auftreten eines SIRS sowie dessen Einfluss auf das Outcome der Patienten nach TAVI näher zu untersuchen. Ein SIRS wurde nach den existierenden Leitlinien definiert, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien in den ersten 48 Stunden nach TAVI erfüllt waren: Körpertemperatur $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$, Herzfrequenz > 90 Schläge/Minute, Atemfrequenz > 20 Atemzüge/Minute oder Hyperventilation mit $\text{pCO}_2 < 32$ mmHg, Leukozytose mit > 12000 Leukozyten/ μl oder Leukopenie mit < 4000 Leukozyten/ μl (Bone et al., 1992). Zur laborchemischen Detektion eines SIRS wurden die proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8, die Leukozytenzahl sowie die Akut-Phase-Proteine CRP und PCT als spezifische Entzündungsparameter im Blut der Patienten vor und zu mehreren Zeitpunkten nach der TAVI bestimmt. Die Studie kam zu dem Schluss, dass bei periinterventioneller Hypotension und nachfolgender

Organminderperfusion mit einem möglichen Reperfusionsschaden das Risiko für das Auftreten eines SIRS erhöht ist. Eine Hypotension kann in verschiedenen Schritten während der TAVI, wie der schnellen Ventrikelstimulation, der BAV, der Klappenfreisetzung, der Nachdilatation, der Korrektur des Klappensitzes sowie bei größeren Blutungsereignissen oder Gefäßkomplikationen mit einer möglichen Notwendigkeit für ein Stenting der Arteria femoralis als Zugangsweg, auftreten. Es zeigte sich, dass ein postinterventionelles SIRS die Mortalität der Patienten nach TAVI deutlich erhöht. Leukozyten und Entzündungsmarker wie CRP, PCT, IL-6 und IL-8 sind ein wichtiger Hinweis, um Patienten mit einem SIRS und einem daraus folgenden erhöhten Mortalitätsrisiko nach TAVI frühzeitig zu identifizieren (Sinning et al., 2012a).

Diese proinflammatorischen Zytokine werden vom Endothel freigesetzt und spielen eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese des SIRS. Der Einfluss des Endothels scheint bedeutend zu sein. Interessant im Hinblick auf eine Verbesserung des Outcomes der Patienten ist es, weitere Partikel zu untersuchen, die vom Endothel freigesetzt werden und deren Einfluss auf die Pathogenese eines SIRS näher zu beleuchten. Dies könnte in Zukunft bedeutende Fortschritte in Diagnostik und Therapie des SIRS erbringen.

4.3 Antikörperauswahl zur EMP-Detektion

Für den Versuchsaufbau dieser Studie war die Wahl der korrekten Antikörper zur Identifizierung der EMP entscheidend.

Koga und Mitarbeiter untersuchten 2005 die Spezifität verschiedener Antikörper, die an Oberflächenproteine der MP binden. Sie zeigen spezifisch den Ursprung der MP an und lassen Rückschlüsse auf deren Freisetzungsmechanismus zu. Es stellte sich heraus, dass CD144 sehr spezifisch für einen endothelialen Ursprung der MP ist, im Gegensatz zu anderen bis dato zur EMP-Detektion verwendeten Antikörpern, wie platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1/ CD31). Dieses wird ebenfalls von Thrombozyten freigesetzt und schied somit aufgrund seiner geringeren Spezifität für unsere Studie als Marker zur Detektion von EMP aus. CD144+ EMP korrelieren als spezifischer quantitativer Marker mit dem Grad einer Endothelzellverletzung oder -dysfunktion (Koga

et al., 2005). Aus diesem Grund verwendeten wir zur EMP-Detektion in der Antikörperfärbung CD144.

Als weiteren Antikörper wählten wir Annexin V. Annexin V bindet kalziumabhängig an Phosphatidylserin, welches sich in der Hülle der EMP befindet (Horstman et al., 2004).

4.4 EMP-Freisetzung im Rahmen eines SIRS

In früheren Studien fand man heraus, dass EMP proinflammatorische und prokoagulative Membranvesikel sind, die eine bedeutende Rolle in der hämostasiologischen und endothelialen Reaktion des Organismus auf ein SIRS spielen können (Abid Hussein et al., 2008; Curtis et al., 2009; Dignat-George und Boulanger, 2011; Ogura et al., 2004).

In unserer Studie wollten wir den Zusammenhang von EMP bei Patienten mit einem SIRS nach TAVI genauer untersuchen.

Zur Detektion der EMP führten wir Antikörperfärbungen mit dem Serum der untersuchten Patienten durch. Mittels Flusszytometrie detektierten wir zwei verschiedene Arten von EMP: CD144 positive und Annexin V positive (CD144+/AnnV+) EMP sowie CD144 positive und Annexin V negative (CD144+/AnnV-) EMP. Horstman und seine Mitarbeiter fanden in in vitro-, sowie in in vivo-Experimenten, heraus, dass die Bindung von Annexin V an EMP bei Weitem nicht so ausgeprägt ist, wie bis dato angenommen wurde. Es konnte durch Annexin V lediglich ein Bruchteil der EMP nachgewiesen werden, die durch Bindung von anderen Antikörpern detektiert werden konnten. Deutlich mehr EMP von apoptotischen Zellen banden Annexin V, verglichen mit EMP, die durch Zellaktivierung freigesetzt wurden. Es wurde geschlussfolgert, dass Annexin V keinen hinreichend guten Marker für die Identifizierung von EMP darstellt, besonders wenn die Freisetzung auf Aktivierung von Zellen basiert, wie es beispielsweise bei einem SIRS der Fall ist (Horstman et al., 2004). Diese Erkenntnisse stützen unsere Beobachtungen bei der EMP-Detektion. Bei vergleichender Betrachtung der Mediane der beiden Gruppen von EMP (CD144+/AnnV+ und CD144+/AnnV-) fiel auf, dass die Anzahl der Annexin V negativen EMP, unabhängig davon, ob die Patienten ein SIRS entwickelten, zu jedem Zeitpunkt signifikant größer war als die der Annexin V positiven EMP ($p < 0,001$ bei dem

Patientenkollektiv ohne SIRS, $p = 0,001$ bei dem Patientenkollektiv mit SIRS) (Vgl. Tab. 10 und Tab. 11).

Ein SIRS verursacht durch eine extrem gesteigerte Ausschüttung an Entzündungsmediatoren eine generalisierte Endothelzellaktivierung. Die Arbeitsgruppe um Ogura untersuchte Patienten mit einem schweren SIRS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Die Patienten mit einem schweren SIRS wiesen signifikant erhöhte Level von EMP im Blut auf, die von aktivierten prokoagulativen Endothelzellen freigesetzt worden waren. Die EMP zeigten ein gesteigertes Bindungsverhalten an Leukozyten (Ogura et al., 2004). Dies untermauert unsere Beobachtungen. Wir konnten für beide Gruppen von EMP (CD144+/AnnV+ sowie CD144+/AnnV-) 4 Stunden postinterventionell bei Patienten mit einem SIRS, im Gegensatz zu den Patienten ohne SIRS, signifikant erhöhte Werte nachweisen. Sie erreichten zu diesem Zeitpunkt ihren Maximalwert. Im weiteren Verlauf fielen die EMP-Level wieder ab, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zu erkennen war. Andere Studien beobachteten, dass ein hohes Level an EMP im Blut von Patienten mit schwerer Sepsis und ausgeprägter vaskulärer Hyporeaktivität und Hypotension das Outcome der Patienten über eine Thromboxan-A₂ vermittelte Vasokonstriktion verbessert (Laher, 2011; Mostefai et al., 2008; Reid und Webster, 2012; Soriano et al., 2005). Es stellt sich in Anbetracht dieser Ergebnisse die Frage, ob die EMP-Freisetzung aus den Endothelzellen ausschließlich als Reaktion des Endothels auf dessen „akute Verletzung“, beziehungsweise Aktivierung, zu werten ist. Es wäre durchaus denkbar, dass die EMP eine relevante Rolle in der Pathogenese des SIRS spielen oder andererseits auch protektive Effekte auf den Organismus haben könnten. In diesem Fall würden sich hieraus interessante Ansatzpunkte für mögliche immunmodulierende Therapien des SIRS ergeben, um dessen Komplikationen und letztendlich die Mortalität bedeutend reduzieren zu können. Nachfolgende Studien konnten diese Hypothese stützen. Durch Inflammation aktivierte Endothelzellen setzen MP frei, die über TF prokoagulative Eigenschaften aufweisen. Über Bindung der MP an Monozyten wird die Inflammationsreaktion des Organismus weiter angeheizt. Die freigesetzten MP binden an noch nicht aktivierte Endothelzellen und bewirken dort eine Hochregulation von Adhäsionsmolekülen, wodurch es zur Interaktion der Endothelzellen mit Monozyten kommt (Cognasse et al., 2015; Jansen et al., 2017; Wang et al., 2019).

Die EMP (CD144+/AnnV-) der Patientengruppe ohne SIRS waren 4 Stunden nach der TAVI, verglichen mit dem Ausgangswert, signifikant abgefallen. Dies könnte durch eine gesteigerte EMP-Aufnahme der Endothelzellen erklärt werden. Sinning und Mitarbeiter konnten 2016 in einer Studie nachweisen, dass die EMP-Level im Blut der Patienten mit einer KHK 4 Stunden nach einer Stressechokardiographie signifikant abgefallen waren. Bei der Gruppe der nicht vorerkrankten Patienten ließen sich hingegen keine signifikanten Unterschiede der EMP-Level vor und nach dem Stresstest beobachten. Der Phosphatidylserin-Rezeptor (PSR) an Endothelzellen reguliert die Aufnahme von EMP, die Phosphatidylserin PS in ihrer Oberflächenmembran tragen, in die Endothelzellen. Es konnte gezeigt werden, dass es bei den vorerkrankten Patienten nach kardialen Stress zu einer gesteigerten Expression des PSR und somit zu einer vermehrten EMP-Aufnahme in Endothelzellen kam. Die EMP-Level im Blut fielen signifikant ab. In Endothelzellen aufgenommene EMP unterstützen die endotheliale Regeneration und schützen die Zellen vor Apoptose (Jansen et al., 2012; Sinning et al., 2016). Unser Patientenkollektiv wies eine hochgradige AS auf und kann daher als kardial schwer vorerkrankt bezeichnet werden. Durch die TAVI kam es bei den Patienten zu kardialen Stress im Rahmen von periinterventioneller Hypotension mit nachfolgender Organminderperfusion. Zu einer Hypotension kann es zu verschiedenen Zeitpunkten der TAVI kommen: während der schnellen Ventrikelstimulation, der BAV, der Klappenfreisetzung, der Nachdilatation, der Korrektur des Klappensitzes sowie bei größeren Blutungsereignissen oder Gefäßkomplifikationen (Sinning et al., 2012a). Somit stimmen unsere Ergebnisse von der Patientengruppe ohne SIRS nach TAVI mit den Beobachtungen von Sinning und Mitarbeitern überein (Sinning et al., 2016). Das Patientenkollektiv mit postinterventionellem SIRS zeigte bei uns hingegen den oben beschriebenen signifikanten EMP-Anstieg 4 Stunden nach der TAVI. Es ist anzunehmen, dass die Effekte der PSR-Hochregulation hierbei von der generalisierten Endothelzellaktivierung und nachfolgender EMP-Freisetzung im Rahmen des SIRS überlagert wurden (Ogura et al., 2004).

Die anderen Biomarker erreichten bei den Patienten mit SIRS nach TAVI ihren Höchstwert erst deutlich später als die EMP: IL-6, IL-8 und PCT 24 Stunden, CRP 48 Stunden postinterventionell. Dies lässt vermuten, dass das Endothel sehr sensibel auf eine Entzündungsreaktion reagiert und MP freisetzt. Diese müssen nicht zuerst aufwendig

synthetisiert werden, wie IL-6, IL-8, PCT oder CRP, sondern werden direkt nach einer Endothelverletzung aus Zellen ins Blut abgegeben (Dignat-George und Boulanger, 2011).

Die Bestimmung der EMP-Level im Blut ist mittels Antikörperfärbung und FACS-Analyse aktuell noch relativ zeitaufwändig. Sollte der Zeitaufwand für die Analyse in Zukunft reduziert werden können, wäre die Verwendung von EMP als Biomarker für das Auftreten eines SIRS im klinischen Alltag durchaus vorstellbar. Durch die möglichst frühzeitige Identifizierung der Patienten, die ein erhöhtes postinterventionelles Mortalitätsrisiko aufweisen, könnte hierdurch schneller und effizienter eine Therapie des SIRS eingeleitet und somit das Outcome der Patienten nach TAVI weiter verbessert werden.

4.5 Ausblick

In unserer Studie legten wir den Fokus auf einen unmittelbar periinterventionellen Beobachtungszeitraum. Unsere umfangreichen Untersuchungen endeten 48 Stunden nach der TAVI. Andere Studien beschäftigen sich mit interessanten Langzeitbeobachtungen über mehrere Monate nach der TAVI.

Horn und seine Mitarbeiter fanden heraus, dass die EMP-Level 3 Monate nach der TAVI bei älteren und multimorbiden Patienten signifikant niedriger, korrelierend mit einer verbesserten Endothelfunktion, waren als vor dem Eingriff. Sie haben die Flussgeschwindigkeit des Blutes in der Arteria brachialis bestimmt und daraus die resultierende Wandschubspannung berechnet (Horn et al., 2015). Eine normwertige Wandschubspannung trägt zu einer physiologischen Endothelzellalterung bei, wohingegen eine unphysiologische Wandschubspannung zu Apoptose der Endothelzellen führen kann (Tricot et al., 2000). Die Wandschubspannung ist bei Patienten mit einer hochgradigen AS reduziert (Irace et al., 2002). Bei diesem Patientenkollektiv konnten signifikant erhöhte EMP-Level im Blut nachgewiesen werden (Diehl et al., 2008). Eine erhöhte Wandschubspannung hingegen korreliert mit niedrigen EMP-Leveln im Blut. Die Wandschubspannung kann damit als unabhängiger Regulator einer EMP-Freisetzung angesehen werden (Boulanger et al., 2007). Das Ergebnis von Horn und seinen Mitarbeitern lässt den Schluss zu, dass eine TAVI nicht nur einen

positiven Effekt auf die Herz-, sondern auch auf die Endothelfunktion hat (Horn et al., 2015).

Auch Amabile und seine Kollegen kamen nach Betrachtung diverser Arbeiten zu dem Schluss, dass die AS nicht nur eine Erkrankung des Herzens ist, sondern auch einen bedeutenden Einfluss auf das Gefäßsystem, im Speziellen auf das Endothel, hat. Der positive kardiovaskuläre Effekt der TAVI könnte auch erheblich durch eine verbesserte Endothelfunktion bedingt sein (Amabile et al., 2015).

Diese Beobachtungen werden durch die Untersuchungen von Jung und Mitarbeitern aus dem Jahre 2017 bestätigt. Nach der TAVI zeigten die Patienten ihrer Studie über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten echokardiographisch verbesserte hämodynamische Parameter sowie signifikant niedrigere EMP als Zeichen einer verbesserten Endothelfunktion (Jung et al., 2017).

Wie zu erkennen ist, spielen Endothelfunktion und EMP eine bedeutende Rolle im kardiovaskulären Outcome der Patienten nach TAVI. Da ein SIRS mit einem signifikant erhöhten EMP-Level im Blut einhergeht, erscheinen weitere Studien mit einer größeren Kohorte sinnvoll, um unsere Ergebnisse zu bestätigen und weiterführend einen möglichen Einfluss der EMP auf die Pathogenese eines SIRS nach TAVI zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Diese prospektive klinische Studie untersuchte zwischen Januar und Juni 2013 bei 50 Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose und hohem operativen Risiko das Auftreten eines Systemischen inflammatorischen Response Syndroms (SIRS) nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI) und inwiefern Endotheliale Mikropartikel (EMP) mit dem Auftreten eines SIRS korrelieren, bzw. ob sie für dieses als diagnostische Marker dienen können.

EMP sind 0,2-2 μm große Vesikel, die aus der Plasmamembran von aktivierten oder apoptotischen Endothelzellen freigesetzt werden. Bei einem SIRS kommt es über Zytokine und andere Mediatoren zu einer Leukozyten-vermittelten generalisierten Endothelzellaktivierung. Von den aktivierten Zellen werden vermehrt EMP freigesetzt. Ein SIRS tritt häufig bei Patienten mit Komplikationen während der TAVI aufgrund von verminderter Organperfusion auf und verschlechtert wegen des möglichen Reperfusionsschadens das Outcome dieser Patienten.

Zur Identifikation der Patienten mit einem postinterventionellen SIRS beobachteten wir diese hinsichtlich der SIRS-Kriterien von Bone et al. (1992) für Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Leukozytenzahl. Zusätzlich ließen wir vor der TAVI sowie 4 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden danach IL-6, IL-8, CRP und PCT im Labor bestimmen und ermittelten die Menge an CD144+/AnnV+ und CD144+/AnnV- EMP im Blut mittels Antikörperfärbung und Flusszytometrie.

Von den 50 Patienten entwickelten 11 postinterventionell ein SIRS. Diese Patienten wiesen präinterventionell ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für kardiochirurgische Eingriffe auf und hatten alle eine KHK. Periprozedural zeigten sich bei diesem Patientenkollektiv signifikant häufiger größere Gefäßkomplikationen, eine längere Interventionsdauer sowie häufiger Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Das Auftreten eines SIRS war 4 Stunden postinterventionell assoziiert mit einem Anstieg von IL-6, IL-8, PCT und LCT. Die EMP-Level der Patientengruppe ohne SIRS waren 4 Stunden nach der TAVI, verglichen mit dem Ausgangswert, signifikant abgefallen. Dies könnte durch eine gesteigerte EMP-Aufnahme vom Blut in Endothelzellen erklärt werden. Analog zu anderen Studien konnten wir 4 Stunden postinterventionell bei Patienten mit

einem SIRS, im Gegensatz zu den Patienten ohne SIRS, signifikant erhöhte Werte für CD144+ EMP (CD144+/AnnV+ und CD144+/AnnV-) nachweisen, die im weiteren Verlauf ohne signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen wieder abfielen. Ergebnisse anderer Studien untermauern die Hypothese, dass die EMP-Freisetzung aus den Endothelzellen nicht allein eine Reaktion auf dessen „akute Verletzung“, bzw. Aktivierung, darstellt, sondern die EMP eine relevante Rolle in der Pathogenese des SIRS spielen oder auch protektive Effekte auf den Organismus haben könnten. Durch weitere Studien könnten sich interessante Ansatzpunkte für mögliche immunmodulierende Therapien des SIRS ergeben, um dessen Komplikationen und letztendlich die Mortalität bedeutend zu reduzieren. Sollte der Zeitaufwand für die Bestimmung der EMP-Level im Blut in Zukunft reduziert werden können, wäre die Verwendung von EMP als Biomarker für das Auftreten eines SIRS im klinischen Alltag durchaus vorstellbar.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Ätiologie der Aortenklappenstenose.....	10
Abb. 2:	Anatomie der Aortenklappe in den verschiedenen Krankheitsstadien, Betrachtung der Aortenklappe von der aortalen Seite in der Systole.....	11
Abb. 3:	Pathophysiologie der degenerativen Aortenklappenstenose.....	13
Abb. 4:	Überleben im Krankheitsverlauf der Aortenklappenstenose.....	14
Abb. 5:	Durchschnittliche Überlebenszeit nach Manifestation schwerer Symptome der Aortenklappenstenose.....	15
Abb. 6:	Therapieschema der hochgradigen Aortenklappenstenose: Entscheidung zwischen chirurgischem Aortenklappenersatz (= AVR), TAVI, medikamentöser Therapie oder Re-Evaluation.....	22
Abb. 7:	Aortenklappenprothese CoreValve® (Medtronic CV Luxembourg S.a.r.l., Luxembourg).....	24
Abb. 8:	Aortenklappenprothese Edwards SAPIEN XT® (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA).....	25
Abb. 9:	Aortenklappenprothese Edwards CENTERA® (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA).....	25
Abb. 10:	Aortenklappenprothese Direct Flow Medical® (Direct Flow Medical, Inc., Santa Rosa, CA, USA).....	26
Abb. 11:	Immunkaskade.....	30
Abb. 12:	Verlauf einer Sepsis bei verschiedenen theoretischen Patientenkollektiven.....	32
Abb. 13:	Zusammensetzung der Zellmembran von einer Zelle im Ruhezustand, einer aktivierten Zelle sowie von den abknospenden MP.....	36
Abb. 14:	Bildung von MP durch Zellaktivierung oder Apoptose.....	37
Abb. 15:	Programmeinstellungen für CellQuest™ Pro.....	44

Abb. 16: Verteilung der SIRS-Kriterien bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI.....	47
Abb. 17: logistic EuroSCORE bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI.....	48
Abb. 18: STS-Prom-Score bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI.....	48
Abb. 19: Vorliegen einer KHK bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI.....	49
Abb. 20: Interventionsdauer bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI.....	50
Abb. 21: Auftreten von größeren Gefäßkomplikationen bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI.....	51
Abb. 22: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI.....	51
Abb. 23: CRP-Verlauf bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in mg/l, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3).....	52
Abb. 24: LCT-Verlauf bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in $10^9/l$, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); * $p < 0,05$	53
Abb. 25: PCT-Verlauf bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in ng/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); # $p < 0,05$, * $p < 0,001$	54
Abb. 26: IL-6-Verlauf bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in pg/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); # $p < 0,05$, * $p < 0,001$	55
Abb. 27: IL-8-Verlauf bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in pg/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); # $p < 0,05$, * $p < 0,001$	56
Abb. 28: EMP-Verlauf (CD144+/AnnV-) bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI pro μl , Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); * $p < 0,05$	58
Abb. 29: EMP-Verlauf (CD144+/AnnV+) bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI pro μl , Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3); * $p < 0,05$	59

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach den Richtlinien des ACC und der AHA.....	17
Tab. 2:	Kriterien für eine hochgradige Aortenklappenstenose nach den Richtlinien der ESC und der EACTS.....	17
Tab. 3:	Basischarakteristika des Patientenkollektivs.....	46
Tab. 4:	Periprozedurale Charakteristika bezüglich des Auftretens eines SIRS nach TAVI.....	50
Tab. 5:	CRP bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in mg/l, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3).....	53
Tab. 6:	LCT bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in $10^9/l$, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3).....	54
Tab. 7:	PCT bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in ng/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3).....	55
Tab. 8:	IL-6 bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in pg/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3).....	56
Tab. 9:	IL-8 bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI in pg/ml, Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3).....	57
Tab. 10:	EMP (CD144+/AnnV-) bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI pro μl , Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3).....	58
Tab. 11:	EMP (CD144+/AnnV+) bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI pro μl , Mediane und Interquartilsabstände (Quartil 1/Quartil 3).....	59

8 Literaturverzeichnis

Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-793

Abid Hussein MN, Boing AN, Biro E, Hoek FJ, Vogel GM, Meuleman DG, Sturk A, Nieuwland R. Phospholipid composition of in vitro endothelial microparticles and their in vivo thrombogenic properties. *Throm Res* 2008; 121: 865-871

Allan D, Thomas P, Limbrick AR. The isolation and characterisation of 60 nm vesicles ('nanovesicles') produced during ionophore A23187-induced budding of human erythrocytes. *Biochem J* 1980; 188: 881-887

Amabile, N., Boulanger, C.M., Caussin, C. Unexpected benefits of TAVI: a therapy for the heart and the vessels. *EuroIntervention* 2015; 10: 1375-1377

Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European Heart Journal* 1992; 13: 704-708

Aregger F, Wenaweser P, Hellige GJ, Kadner A, Carrel T, Windecker S, Frey FJ. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2175-2179

Asimakopoulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion* 1999; 14: 269-277

Aupeix K, Hugel B, Martin T, Bischoff P, Lill H, Pasquali JL, Freyssinet JM. The significance of shed membrane particles during programmed cell death in vitro, and in vivo, in HIV-1 infection. *J Clin Invest* 1997; 99: 1546-1554

Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Laroche R, Doyle D, Masson JB, Gutierrez MJ, Clavel MA, Bertrand OF, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010; 31: 865-874

Barry OP, Pratico D, Lawson JA, Fitzgerald GA. Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles. *J Clin Invest* 1997; 99(9): 2118-2127

Basse F, Gaffet P, Bienvenue A. Correlation between inhibition of cytoskeleton proteolysis and anti-vesiculation effect of calpeptin during A23187-induced activation of human platelets: are vesicles shed by filopod fragmentation? *Biochim Biophys Acta* 1994; 1190(2): 217-224

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, 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; 38(36): 2739-2791

Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert J, Harringer W. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65: 505-518

Bella JN, Tang W, Kraja A, Rao DC, Hunt SC, Miller MB, Palmieri V, Roman MJ, Kitzman DW, Oberman A, Devereux RB, Arnett DK. Genome-wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension* 2007; 3: 453-460

Berckmans RJ, Nieuwland R, Boing AN, Romijn FP, Hack CE, Sturk A. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low-grade thrombin generation. *Thromb Haemost* 2001; 85: 639-646

Binder RK, Schäfer U, Kuck KH, Wood DA, Moss R, Leipsic J, Toggweiler S, Freeman M, Ostry AJ, Frerker C, Willson AB, Webb JG. Transcatheter aortic valve replacement with a new self-expanding transcatheter heart valve and motorized delivery system. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(3): 301-307

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies

in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655

Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet* 2000; 356: 1403-1405

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114: e84-e231

Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997; 5: 472-474

Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Steps Toward Percutaneous Aortic Valve Replacement. *Circulation* 2002; 105: 775-778

Boulanger CM, Amabile N, Guerin AP, Pannier B, Leroyer AS, Mallat CN, Tedgui A, London GM. In vivo shear stress determines circulating levels of endothelial microparticles in end-stage renal disease. *Hypertension* 2007; 49: 902-908

Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, Mallat Z. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 2649-2652

Brener SJ, Duffy C, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 305-310

Brisset AC, Terrisse AD, Dupouy D, Tellier L, Pech S, Navarro C, Sié P. Shedding of active tissue factor by aortic smooth muscle cells (SMCs) undergoing apoptosis. *Thromb Haemost* 2003; 90: 511-518

Butcher JT, Mahler GJ, Hockaday LA. Aortic valve disease and treatment: The need for naturally engineered solutions. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63: 242-268

Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R, De Blasi A, Ready N, Furie BC, Furie B. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(19): 8767-8771

Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010; 121(2): 306-314

Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Chou ML, Seghatchian J, Burnouf T, Boulanger C, Garraud O, Amabile N. The role of microparticles in inflammation and transfusion: A concise review. *Transfus Apher Sci* 2015; 53: 159-167

Cohn LH, Collins Jr JJ, Rizzo RJ, Adams DH, Couper GS, Aranki SF. Twenty-year follow-up of the Hancock modified orifice porcine aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6 Suppl): S30-S34

Coleman ML, Sahai EA, Yeo M, Bosch M, Dewar A, Olson MF. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nat Cell Biol* 2001; 3(4): 339-345

Combes V, Simon AC, Grau GE, Arnoux D, Camoin L, Sabatier F, Mutin M, Sanmarco M, Sampol J, Dignat-George F. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1999; 104: 93-102

Contreras F, Rivera M, Vasquez J, De la Parte MA, Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14(Suppl. 1): S20-S25

Cotter TG, Lennon SV, Glynn JM, Green DR. Microfilament-disrupting agents prevent the formation of apoptotic bodies in tumor cells undergoing apoptosis. *Cancer Res* 1992; 52(4): 997-1005

Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352(23): 2389-2397

Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-1720

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. First Human Case Description. *Circulation* 2002; 106: 3006-3008

Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?. *Lancet* 1986; 1(8472): 63-67

Curtis AM, Wilkinson PF, Gui M, Gales TL, Hu E, Edelberg JM. P38 mitogen-activated protein kinase targets the production of proinflammatory endothelial microparticles. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 701-709

Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1309-1313

David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg* 2010; 3: 775-781

Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997; 84: 920-935

Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, Gummert J, Autschbach R, Mohr FW. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: a comparison of limited approach, 'off-pump' technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000; 102: III95-100

Diehl P, Nagy F, Sossong V, Helbing T, Beyersdorf F, Olschewski M, Bode C, Moser M. Increased levels of circulating microparticles in patients with severe aortic valve stenosis. *Thromb Haemost* 2008; 99(4): 711-719

Dignat-George, F., Boulanger, C.M. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 27-33

Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? *EuroIntervention* 2016; 11: 1029-1033

Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular AS in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J* 1996; 132: 408-417

Fang ZY, Marwick TH. Vascular dysfunction and heart failure: epiphenomenon or etiologic agent? *Am Heart J* 2002; 143(3): 383-390

Ferrari M, Figulla HR, Schlosser M, Tenner I, Frerichs I, Damm C, Guyenot V, Werner GS, Hellige G. Transarterial aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs. *Heart* 2004; 90(11): 1326-1331

Fox JE. The platelet cytoskeleton. *Thromb Haemost* 1993; 70(6): 884-893

Fox JE, Austin CD, Boyles JK, Steffen PK. Role of the membrane skeleton in preventing the shedding of procoagulant-rich microvesicles from the platelet plasma membrane. *J Cell Biol* 1990; 111(2): 483-493

Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zoller LG, Weinhold C, Markewitz A. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 569-575

Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998; 113: 1290-1295

Freeman RV, Otto CM. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316-3326

Gagliardi M, Ashizawa AT. The challenges and strategies of antisense oligonucleotide drug delivery. *Biomedicines* 2021; 9(4): 433

Gasser O, Hess C, Miot S, Deon C, Sanchez JC, Schifferli JA. Characterisation and properties of ectosomes released by human polymorphonuclear neutrophils. *Exp Cell Res* 2003; 285: 243-257

Gilbert GE, Sims PJ, Wiedmer T, Furie B, Furie BC, Shattil SJ. Platelet-derived microparticles express high affinity receptors for factor VIII. *J Biol Chem* 1991; 266(26): 17261-17268

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127(1): e6-e245

Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(13): 1205-1213

Goldstone T, 2012: EuroSCORE. <http://euroscore.org/calc.html> (17.06.2014)

Gould KL, Carabello BA. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation* 2003; 107: 3121-3123

Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsvelde A, Buellesfeld L, Iversen S. First report on a human percutaneous transluminal implantation

of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66(4): 465-469

Grube E, Sinning JM, Vahanian A. The Year in Cardiology 2013: valvular heart disease (focus on catheter-based interventions). *Eur Heart J* 2014; 35: 490-494

Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardio-vasc Interv* 2005; 64(3): 322-326

Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85: 766-782

Hamilton KK, Hattori R, Esmon CT, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 induce vesiculation of the endothelial plasma membrane and expose catalytic surface for assembly of the prothrombinase enzyme complex. *J Biol Chem* 1990; 265(7): 3809-3814

Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mäyränpää M, Werkkala K, Lommi J, Turto H, Kupari M, Kovanen PT. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1859-1866

Hess C, Sadallah S, Hefti A, Landmann R, Schifferli JA. Ectosomes released by human neutrophils are specialised functional units. *J Immunol* 1999; 163: 4564-4573

Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 2003; 107: 2998-3002

Holme I, Boman K, Brudi P, Egstrup K, Gohlke-Baerwolf C, Kesäniemi YA, Malbecq W, Rossebø AB, Wachtell K, Willenheimer R, Pedersen TR. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis trial. *Am J Cardiol* 2010; 105(12): 1802-1808

Horn P, Stern D, Veulemans V, Heiss C, Zeus T, Merx MW, Kelm M, Westenfeld R. Improved endothelial function and decreased levels of endothelium-derived microparticles after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2015; 10(12): 1456-1463

Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci* 2004; 9: 1118-1135

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-150

Irace C, Gnasso A, Cirillo F, Leonardo G, Ciamei M, Crivaro A, Renzulli A, Cotrufo M. Arterial remodeling of the common carotid artery after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis. *Stroke* 2002; 33: 2446-2450

Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-1243

Janowska-Wieczorek A, Majka M, Kijowski J, Baj-Krzyworzeka M, Reca R, Turner AR, Ratajczak J, Emerson SG, Kowalska MA, Ratajczak MZ. Platelet derived microparticles bind to hematopoietic stem/progenitor cells and enhance their engraftment. *Blood* 2001; 98: 3143-3149

Jansen F, Li Q, Pfeifer A, Werner N. Endothelial- and Immune Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Regulation of Cardiovascular Health and Disease. *JACC Basic Transl Sci* 2017; 2(6): 790-807

Jansen F, Rohwer K, Vasa-Nicotera M, Mellert F, Grube E, Nickenig G, Werner N, Sinning JM. CD-144 positive endothelial microparticles are increased in patients with systemic inflammatory response syndrome after TAVI. *Int J Cardiol* 2016; 204: 172-174

Jansen F, Yang X, Hoyer FF, Paul K, Heiermann N, Becher MU, Hussein NA, Kebschull M, Bedorf J, Franklin BS, Latz E, Nickenig G, Werner N. Endothelial microparticle uptake in target cells is annexin I/phosphatidylserine receptor dependent and prevents apoptosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1925-1935

Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER III, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(2): 457-465

- Jonas E, Dwenger A, Tscherne H. Investigation of neutrophil–endothelial cell interaction in multiple trauma by chemiluminescence. *J Biolumin Chemilumin* 1996; 11: 223-229
- Joop K, Berckmans RJ, Nieuwland R, Berkhout J, Romijn FP, Hack CE, Sturk A. Microparticles from patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis support coagulation through multiple mechanisms. *Thromb Haemost* 2001; 85(5): 810-820
- Jung C, Lichtenauer M, Figulla HR, Wernly B, Goebel B, Foerster M, Edlinger C, Lauten A. Microparticles in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Heart Vessels* 2017; 32(4): 458-466
- Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Vahl CF, Hagl S, Brueckmann M, Haase KK, Dempfle CE, Borggrefe M. Expression of bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-2 in calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 560-566
- Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kilic R, Sarikoc A, Brueckmann M, Vahl C, Hagl S, Haase KK, Borggrefe M. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 205-211
- Kim HK, Song KS, Chung JH, Lee KR, Lee SN. Platelet microparticles induce angiogenesis in vitro. *Br J Haematol* 2004; 124: 376-384
- Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, Watanabe K, Fukushima H, Tanaka T, Sakamoto T, Yoshimura M, Jinnouchi H, Ogawa H. Elevated Levels of VE-Cadherin-Positive Endothelial Microparticles in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1622-1630
- Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, Hochman JS. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1643-1650
- Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Mollmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Hamm C. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologie* 2015; 9: 11-26

Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J* 2005; 26: 1790-1796

Kvidal P, Bergström R, Malm T, Stahle E. Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 2000; 21: 1099-1111

Laborde JC, Borenstein N, Behr L, Farah B, Fajadet J. Percutaneous implantation of an aortic valve prosthesis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65(2): 171-174; discussion 175

Laher I. Microparticles have a macro effect in sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39: 1842-1843

Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neefjes JJ, Shaffer MA, Cinek T, Jeunhomme TM, Ahern TJ, Buurman WA. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992; 77(4): 543-549

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; 374: 1609-1620

Lombard JT, Selzer A. Valvular aortic stenosis. A clinical and hemodynamic profile of patients. *Ann Intern Med* 1987; 106: 292-298

Lutter G, Kuklinski D, Berg G, von Samson P, Martin J, Handke M, Uhrmeister P, Beyersdorf F. Percutaneous aortic valve replacement: An experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 768-776

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement

With a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695-1705

Maekawa M, Ishizaki T, Boku S, Watanabe N, Fujita A, Iwamatsu A, Obinata T, Ohashi K, Mizuno K, Narumiya S. Signaling from Rho to the actin cytoskeleton through protein kinases ROCK and LIM-kinase. *Science* 1999; 285(5429): 895-898

Martínez MC, Tesse A, Zobairi F, Andriantsitohaina R. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(3): H1004-H1009

Mills JC, Stone NL, Erhardt J, Pittman RN. Apoptotic membrane blebbing is regulated by myosin light chain phosphorylation. *J Cell Biol* 1998; 140(3): 627-636

Miyazaki Y, Nomura S, Miyake T, Kagawa H, Kitada C, Taniguchi H, Komiyama Y, Fujimura Y, Ikeda Y, Fukuhara S. High shear stress can initiate both platelet aggregation and shedding of procoagulant containing microparticles. *Blood* 1996; 88(9): 3456-3464

Miyoshi H, Umeshita K, Sakon M, Imajoh-Ohmi S, Fujitani K, Gotoh M, Oiki E, Kambayashi J, Monden M. Calpain activation in plasma membrane bleb formation during tert-butyl hydroperoxide-induced rat hepatocyte injury. *Gastroenterology* 1996; 110(6): 1897-1904

Moazami N, Bessler M, Argenziano M, Choudhri AF, Cabreriza SE, Allendorf JD, Rose EA, Oz MC. Transluminal aortic valve placement. A feasibility study with a newly designed collapsible aortic valve. *ASAIO J* 1996; 42(5): M381-385

Mohler ER, Adam LP, McClelland P, Graham L, Hathaway DR. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 547-552

Mohler ER, Chawla MK, Chang AW, Vyavahare N, Levy RJ, Graham L, Gannon FH. Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 254-260

Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522-1528

Möllmann H, Liebetrau C, Nef H, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Kathetergestützte Aortenklappenimplantation. *Internist* 2013; 54: 28-38

Morel O, Toti F, Morel N, Freyssinet JM. Microparticles in endothelial cell and vascular homeostasis: are they really noxious? *Haematologica* 2009; 94: 313-317

Mostefai HA, Meziani F, Mastronardi ML, Agouni A, Heymes C, Sargentini C, Asfar P, Martinez MC, Andriantsitohaina R. Circulating microparticles from patients with septic shock exert protective role in vascular function. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1148-1155

Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: 2544-2552

Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(4): 734-744; discussion 744-745

Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129(1): 111-118

Nieuwland R, Berckmans RJ, Rotteveel-Eijkman RC, Maquelin KN, Roozendaal KJ, Jansen PG, ten Have K, Eijssman L, Hack CE, Sturk A. Cell-derived microparticles generated in patients during cardiopulmonary micropartibypass are highly procoagulant. *Circulation* 1997; 96(10): 3534-3541

Nozaki T, Sugiyama S, Koga H, Sugamura K, Ohba K, Matsuzawa Y, Sumida H, Matsui K, Jinnouchi H, Ogawa H. Significance of a multiple biomarkers strategy including endothelial dysfunction to improve risk stratification for cardiovascular events in patients at high risk for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 601-608

Nozaki T, Sugiyama S, Sugamura K, Ohba K, Matsuzawa Y, Konishi M, Matsubara J, Akiyama E, Sumida H, Matsui K, Jinnouchi H, Ogawa H. Prognostic value of endothelial microparticles in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(11): 1223-1228

Nuis RJ, van Mieghem NM, Tzikas A, Piazza N, Otten AA, Cheng J, van Domburg RT, Betjes M, Serruys PW, de Jaegere PP. Frequency, determinants and prognostic effects of acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 881-889

O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1721-1728

O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, Otto CM. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92: 2163-2168

O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, Probstfield JL. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106: 2224-2230

Ogura H, Kawasaki T, Tanaka H, Koh T, Tanaka R, Ozeki Y, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H. Activated platelets enhance microparticle formation and platelet-leukocyte interaction in severe trauma and sepsis. *J Trauma* 2002; 50: 801-809

Ogura H, Tanaka H, Koh T, Fujita K, Fujimi S, Nakamori Y, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H. Enhanced production of endothelial microparticles with increased binding to leukocytes in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *J Trauma* 2004; 56(4): 823-830; discussion 830-831

Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1664-1671

Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1218-1222

Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-1172

Otto CM. Calcific aortic stenosis-time to look more closely at the valve. *N Engl J Med* 2008; 359: 1395-1398

Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion in "degenerative" valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994a; 90: 844-853

Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes Jr. DR. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994b; 89: 642-650

Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 545-550

Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis -- from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 2014; 371: 744-756

Pakunlu RI, Wang Y, Saad M, Khandare JJ, Starovoytov V, Minko T. In vitro and in vivo intracellular liposomal delivery of antisense oligonucleotides and anticancer drug. *J Control Release* 2006; 114: 153-162

Patel KD, Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Novel leukocyte agonists are released by endothelial cells exposed to peroxide. *J Biol Chem* 1992; 267(21): 15168-15175

Pilgrim T, Lee JKT, O'Sullivan CJ, Stortecky S, Ariotti S, Franzone A, Lanz J, Heg D, Asami M, Praz F, Siontis GCM, Vollenbroich R, Räber L, Valgimigli M, Roost E, Windecker S. Early versus newer generation devices for transcatheter aortic valve implantation in routine clinical practice: a propensity score matched analysis. *Open Heart* 2018; 5(1): e000695

Pohle K., Mäffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001; 104(16): 1927-1932

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH,

van der Meer P, Filippatos G, McMurray JJ V, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Atherton JJ, Bauersachs J, John Camm A, Carerj S, Ceconi C, Coca A, Elliott P, Erol Ç, Ezekowitz J, Fernández-Golfín C, Fitzsimons D, Guazzi M, Guenoun M, Hasenfuss G, Hindricks G, Hoes AW, Iung B, Jaarsma T, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Konstantinides S, Lainscak M, Lancellotti P, Lip GYH, Maisano F, Mueller C, Petrie MC, Piepoli MF, Priori SG, Torbicki A, Tsutsui H, van Veldhuisen DJ, Windecker S, Yancy C, Zamorano JL, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol Ç, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GYH, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Sisakian HS, Isayev E, Kurlianskaya A, Mullens W, Tokmakova M, Agathangelou P, Melenovsky V, Wiggers H, Hassanein M, Uuetoa T, Lommi J, Kostovska ES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200

Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL 3rd, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ; Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement With a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1706-1715

Rahimtoola SH. Catheter balloon valvuloplasty for severe calcific aortic stenosis: a limited role. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1076-1078

Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, Orszulak T, Fullerton DA, Tajik AJ, Bonow RO, Spelsberg T. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 107: 2181-2184

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 PWJC, Kappetein AP. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1321-1331

Reid VL, Webster NR. Role of microparticles in sepsis. *Br J Anaesth* 2012; 109(4): 503-513

Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: S302-S312

Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Hamilton EJ, Richards RD. Syncope in aortic valvular stenosis. *Lancet* 1984; 2(8412): 1113-1116

Roberts JM. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16(1): 5-15

Roberts WC. Anatomically isolated aortic valvular disease. The case against its being of rheumatic etiology. *Am J Med* 1970; 49: 151-159

Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005; 112: 920-925

Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes Infect* 2006; 8(5): 1382-1389

Rodés-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 15-29

Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR, Oh JK, Taylor CL, Seward JB. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1990; 119: 331-338

Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003; 24(9): 882-883

Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(6): 816-823

Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1291-1295

Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38(1 Suppl): 61-67

Sabatier F, Roux V, Anfosso F, Camoin L, Sampol J, Dignat-George F. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity. *Blood* 2002; 99: 3962-3970

Satta N, Toti F, Feugeas O, Bohbot A, Dachary-Prigent J, Eschwège V, Hedman H, Freyssinet JM. Monocyte vesiculation is a possible mechanism for dissemination of membrane-associated procoagulant activities and adhesion molecules after stimulation by lipopolysaccharides. *J Immunol* 1994; 153: 3245-3255

Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis S, Babaliaros V. Aortic Stenosis: A Contemporary Review. *Am J Med Sci* 2012; 343(6): 490-496

Schechter AD, Spim B, Rossikhina M, Giesen PL, Bogdanov V, Fallon JT, Fisher EA, Schnapp LM, Nemerson Y, Taubman MB. Release of active tissue factor by human arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 2000; 87(2): 126-132

Schwartz LS, Goldfischer J, Sprague GJ, Schwartz SP. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1969; 23(5): 647-658

Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kübler W. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982; 66: 1105-1110

Sexton T, Alkhasova M, de Beer M, Lynch D, Smyth S. Changes in thromboinflammatory profiles across the generations of transcatheter aortic heart valves. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 47(2): 174-178

Sharma UC, Barenbrug P, Pokharel S, Dassen WR, Pinto YM, Maessen JG. Systematic review of the outcome of aortic valve replacement in patients with aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 90-95

Shimura M, Wada H, Wakita Y, Nakase T, Hiyoyama K, Nagaya S, Mori Y, Shiku H. Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1996; 52(3): 165-170

Shroyer ALW, Plomondon ME, Grover FL, Edwards FH, Society of Thoracic Surgeons' National Database Committee. The 1996 coronary artery bypass risk model: the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1205-1208

Sims PJ, Faioni EM, Wiedmer T, Shattil SJ. Complement proteins C5b-9 cause release of membrane vesicles from the platelet surface that are enriched in the membrane receptor for coagulation factor Va and express prothrombinase activity. *J Biol Chem* 1988; 263(34): 18205-18212

Sims PJ, Wiedmer T, Esmon CT, Weiss HJ, Shattil SJ. Assembly of the platelet prothrombinase complex is linked to vesiculation of the platelet plasma membrane. Studies in Scott syndrome: an isolated defect in platelet procoagulant activity. *J Biol Chem* 1989; 264(29): 17049-17057

Sinning JM, Ghanem A, Steinhauser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1141-1149

Sinning JM, Jansen F, Hammerstingl C, Meier A, Losch J, Rohwer K, Schmitz T, Paul K, Sedaghat A, Schueler R, Vasa-Nicotera M, Müller C, Nickenig G, Werner N. Circulating Microparticles Decrease After Cardiac Stress in Patients With Significant Coronary Artery Stenosis. *Clin Cardiol* 2016; 39(10): 570-577

Sinning JM, Losch J, Walenta K, Bohm M, Nickenig G, Werner N. Circulating CD31+/annexin V+ microparticles correlate with cardiovascular outcomes. *Eur Heart J* 2011; 32: 2034-2041

Sinning JM, Scheer AC, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Schueler R, Müller C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2012a; 33: 1459-1468

Sinning JM, Werner N, Nickenig G, Grube E. Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2012b; 8(2): 9-12

Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, Søndergaard L, Jüni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016; 37: 3503-3512

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; 364: 2187-2198

Sochman J, Peregrin JH, Pavcnik D, Timmermans H, Rösch J. Percutaneous transcatheter aortic disc valve prosthesis implantation: a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000 ;23(5): 384-388

Soriano AO, Jy W, Chirinos JA, Valdivia MA, Velasquez HS, Jimenez JJ, Horstman LL, Kett DH, Schein RM, Ahn YS. Levels of endothelial and platelet microparticles and their interactions with leukocytes negatively correlate with organ dysfunction and predict mortality in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33: 2540-2546

Stahle E, Kvidal P, Nyström SO, Bergström R. Long-term relative survival after primary heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 81-91

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634

Stoddard MF, Hammons RT, Longaker RA. Doppler transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. *Am Heart J* 1996; 132: 337-342

Takahashi T, Hato F, Yamane T, Fukumasu H, Suzuki K, Ogita S, Nishizawa Y, Kitagawa S. Activation of human neutrophil by cytokine-activated endothelial cells. *Circ Res* 2001; 88: 422-429

Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 123(3): 299-308

Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56(6): 565-571

Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, Kerr KF, Pechlivanis S, Budoff MJ, Harris TB, Malhotra R, O'Brien KD, Kamstrup PR, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Allison MA, Aspelund T, Criqui MH, Heckbert SR, Hwang SJ, Liu Y, Sjogren M, van der Pals J, Kälsch H, Mühleisen TW, Nöthen MM, Cupples LA, Caslake M, Di Angelantonio E, Danesh J, Rotter JI, Sigurdsson S, Wong Q, Erbel R, Kathiresan S, Melander O, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013; 368(6): 503-512

Tricot O, Mallat Z, Heymes C, Belmin J, Leseche G, Tedgui A. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 2000; 101: 2450-2453

Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, Burkey JL, Yang Q, Marcovina SM, Geary RS, Crooke RM, Witztum JL. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015; 386: 1472-1483

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart

Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451-2496

Van Linden A, Kempfert J, Rastan AJ, Holzhey D, Blumenstein J, Schuler G, Mohr FW, Walther T. Risk of acute kidney injury after minimally invasive transapical aortic valve implantation in 270 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 835-842

Van Wijk MJ, Boer K, Berckmans RJ, Meijers JC, van der Post JA, Sturk A, VanBavel E, Nieuwland R. Enhanced coagulation activation in pre-eclampsia: the role of APC resistance, microparticles and other plasma constituents. *Thromb Haemost* 2002; 88: 415-420

Van Wijk MJ, Van Bavel E, Sturk A, Nieuwland R. Microparticles in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 277-287

Vaquette B, Corbineau H, Laurent M, Lelong B, Langanay T, de Place C, Froger-Bompas C, Leclercq C, Daubert C, Leguerrier A. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome. *Heart* 2005; 91: 1324-1329

Veinot JP. Pathology of inflammatory native valvular heart disease. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15(5): 243-251

Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 349(4): 343-349

Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, Hughes SG, Graham MJ, Crooke RM, Crooke ST, Witztum JL, Stroes ES, Tsimikas S. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016; 388: 2239-2253

Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 269-276

Wang Y, Liu J, Chen X, Sun H, Peng S, Kuang Y, Pi J, Zhuang T, Zhang L, Yu Z, Tomlinson B, Chan P, Chen Y, Zhang Y, Li Y. Dysfunctional endothelial-derived microparticles promote inflammatory macrophage formation via NF- κ B and IL-1 β signal pathways. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 476-486

Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006; 113(6): 842-850

Weerheim AM, Kolb AM, Sturk A, Nieuwland R. Phospholipid composition of cell-derived microparticles determined by one-dimensional high-performance thin-layer chromatography. *Anal Biochem* 2002; 302(2): 191-198

Wiedmer T, Sims PJ. Participation of protein kinases in complement C5b-9-induced shedding of platelet plasma membrane vesicles. *Blood* 1991; 78(11): 2880-2886

Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol* 1967; 13: 269-288

Yano Y, Kambayashi J, Shiba E, Sakon M, Oiki E, Fukuda K, Kawasaki T, Mori T. The role of protein phosphorylation and cytoskeletal reorganization in microparticle formation from the platelet plasma membrane. *Biochem J* 1994; 299(Pt 1): 303-308

Zwaal RA, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 1997; 89(4): 1121-1132

Zylberberg C, Matosevic S. Pharmaceutical liposomal drug delivery: A review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. *Drug Deliv* 2016; 23: 3319-3329

9 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Datenerhebung sowie der Verfassung der Dissertation unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Jan-Malte Sinning für die sehr gute Betreuung während der Studie und der Erstellung der Doktorarbeit sowie für die Begutachtung der Dissertation. Er hat mich in den letzten Jahren stets motiviert und unterstützt.

Herrn Prof. Dr. Nikos Werner danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die sehr guten Arbeitsbedingungen, die ich zur klinischen Forschungsarbeit vorgefunden habe.

Herrn Prof. Dr. Georg Nickenig danke ich für die Möglichkeit und die hervorragenden Voraussetzungen die Studie in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn durchzuführen.

Ich danke den wissenschaftlichen Mitarbeitern des Biomedizinischen Zentrums für die tatkräftige Unterstützung während der Datenermittlung im Labor.

Den Pflegekräften und Ärzten der Intensivstation der Medizinischen Klinik und Poliklinik II danke ich dafür, dass sie mir mit wichtigen Informationen und Hilfe bei aufkommenden Fragen auf der Intensivstation jederzeit zur Seite standen.

Ich danke dem gesamten Team des Herzkatheterlabors für die gute Zusammenarbeit.

Danke an meine kleine Familie, meine Eltern und Kristina Lust für die Unterstützung und Begleitung während des Studiums, der Doktorarbeit und in allen Lebenslagen. Ich bin sehr glücklich euch an meiner Seite zu haben.