

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Veränderungen zirkulierender Monozyten-Subpopulationen nach
kardiochirurgischer und kathetergestützter Therapie der
Aortenklappenstenose

Changes in circulating monocyte subpopulations after surgical or
katheter-based therapy for aortic valve stenosis

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Rena Ellerbroek

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Hewing B, Ellerbroek R, Au SC, Stangl V, Dreger H, Laule M, Grubitzsch H, Knebel F, Baumann G, Ludwig A, Stangl K. Levels of Circulating Intermediate Monocytes Decrease after Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Thromb Haemost* 2017;117:2346-55.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Abstrakt	V
Abstract	VII
1. Einleitung	1
1.1. Prävalenz und Epidemiologie	1
1.2. Pathogenese der Aortenklappenstenose.....	2
1.3. Klinik und Diagnostik	6
1.4. Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose.....	9
2. Fragestellung	12
3. Methodik.....	13
3.1. Allgemein	13
3.2. Studiendesign.....	13
3.3. Materialien.....	19
3.4. Durchflusszytometrie.....	21
3.5. Statistische Auswertung	24
3.6. Konfounder-Analyse	24
4. Ergebnisse.....	25
4.1. Klinische Charakteristika und Laborwerte	25
4.2. Ergebnisse der Durchflusszytometrie	40
4.3. Ergebnisse der Konfounder-Analyse	45
5. Diskussion	47
5.1. Intermediäre Monozyten.....	48
5.2. Laborchemische Entzündungsparameter	51

5.3. Klinische Charakteristika und Laborwerte.....	53
5.4. Limitationen	54
6. Fazit und Ausblick	56
Literaturverzeichnis	59
Eidesstattliche Versicherung.....	VIII
Anteilsklärung.....	X
Lebenslauf.....	XII
Publikationsliste	XIV
Danksagung.....	XV
Bescheinigung Statistiker.....	XVI

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. <i>Einteilung der Aortenklappenstenose in der Echokardiographie nach Baumgartner et al.⁹⁰</i>	7
Tabelle 2. <i>Ausschlusskriterien der gescreenten Patienten</i>	15
Tabelle 3. <i>Erhobene Daten bei Baseline sowie zum 3-Monats-Follow-Up und 6-Monats-Follow-Up</i>	18
Tabelle 4. <i>Materialien</i>	19
Tabelle 5. <i>Antikörper</i>	20
Tabelle 6. <i>CyAn ADP Analyzer: Parameter</i>	22
Tabelle 7. <i>Baseline-Charakteristika aller Patienten sowie der SAVR- und TAVI-Gruppe</i>	26
Tabelle 8. <i>Periprozedurale Komplikationen in der SAVR- und TAVI-Gruppe</i>	28
Tabelle 9. <i>Baseline-Laborwerte aller Patienten sowie der SAVR- und TAVI-Gruppe</i>	29
Tabelle 10. <i>Charakteristika aller Patienten zum 3-Monats-Follow-Up</i>	30
Tabelle 11. <i>Laborwerte zum 3-Monats-Follow-Up</i>	31
Tabelle 12. <i>Charakteristika der SAVR- und TAVI-Gruppe zum 3-Monats-Follow-Up</i>	32
Tabelle 13. <i>Laborwerte der SAVR- und TAVI-Gruppe zum 3-Monats-Follow-Up</i>	33
Tabelle 14. <i>Charakteristika aller Patienten zum 6-Monats-Follow-Up</i>	34
Tabelle 15. <i>Laborwerte aller Patienten zum 6-Monats-Follow-Up</i>	35
Tabelle 16. <i>Charakteristika der SAVR- und TAVI-Gruppe zum 6-Monats-Follow-Up</i>	36
Tabelle 17. <i>Laborwerte der SAVR- und TAVI-Gruppe zum 6-Monats-Follow-Up</i>	37
Tabelle 18. <i>Laborchemische Entzündungsparameter aller Patienten jeweils im Vergleich zum Baselinezeitpunkt</i>	37
Tabelle 19. <i>Laborchemische Entzündungsparameter im Vergleich zwischen SAVR- und TAVI-Gruppe</i> ...	38
Tabelle 20. <i>Monozyten-Subpopulationen zum Baselinezeitpunkt im Vergleich zwischen SAVR- und TAVI-Gruppe</i>	40
Tabelle 21. <i>Monozyten-Subpopulation und -Aktivierung aller Patienten</i>	41
Tabelle 22. <i>Monozyten-Subpopulationen der SAVR- und TAVI-Gruppen</i>	43
Tabelle 23. <i>Ergebnis der Regressionsanalyse: Übersicht (ANOVA^a)</i>	45
Tabelle 24. <i>Regressionsanalyse</i>	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Überlebensrate in Prozent bei symptomatischer, hochgradiger Aortenklappenstenose ohne Therapie.	6
Abbildung 2. Darstellung des Ein- und Ausschlusses von Patienten.	15
Abbildung 3. Gating-Strategie im Durchflusszytometer.	23
Abbildung 4. IL-6 und TNF- α zum Baselinezeitpunkt sowie drei und sechs Monate nach SAVR oder TAVI.	39
Abbildung 5. Relativer Anteil in Prozent der klassischen, intermediären und nicht-klassischen Monozyten zum Baselinezeitpunkt sowie drei und sechs Monate nach Therapie aller Patienten.	42
Abbildung 6. Relativer Anteil in Prozent der klassischen, intermediären und nicht-klassischen Monozyten zum Baselinezeitpunkt sowie nach drei und sechs Monaten nach SAVR beziehungsweise TAVI.	44

Abkürzungsverzeichnis

°C Grad Celsius

ACE Angiotensin Converting Enzyme

ACEi Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren

AÖF Aortenklappenöffnungsfläche

APC Allophycocyanin

AS Aortenklappenstenose

BMI Body-Mass-Index

BMP-4 Bone Morphogenetic Protein-4

CABG *Coronary Artery Bypass Graft*; koronararterielle Bypass-Operation

CCR *Center for Cardiovascular Research*, Charité – Universitätsmedizin Berlin

CD Cluster of Differentiation

cm² Quadratcentimeter

CRP C-reaktives Protein

DC Dendritische Zellen

DG Druckgradienten

dl Deziliter

EDTA Ethylendiamintetraessigsäure

EF Ejektionsfraktion

EKG Elektrokardiogramm

FSC *Forward Scatter*, Vorwärtsstreulicht

FUP Follow-Up

g Normalerdschwerebeschleunigung

GFR Glomeruläre Filtrationsrate

HDL-Cholesterin *High-Density*-Lipoprotein-Cholesterin

ICAM-1 Intercellular Adhesion Molecul 1

IDDM insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ 2

IL-10 Interleukin-10

IL-1 β Interleukin-1 β

IL-6 Interleukin-6

IQR Interquatrilsabstand

KHK Koronare Herzerkrankung

l Liter

LDL-Cholesterin *Low-Density*-Lipoprotein-Cholesterin

LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion

m/s Meter pro Sekunde

m² Quadratmeter

MCP-1 Monocyte Chemoattractant Protein 1

MFI mediane Fluoreszenzintensität

mg Milligramm

min Minute

ml Milliliter

mmHg Millimeter Quecksilbersäule

MMP Matrix-Metalloproteinase

MMP-12 Matrix-Metalloproteinase-12

MSCT Multislice-Computertomographie

NIDDM nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ 2

nm Nanometer

NT-proBNP N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

OPN Osteopontin

pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit

PB PacificBlue™

PCI perkutane Koronarintervention

PE Phycoerythrin

PE/Cy7 Phycoerythrin-Cyanine7

pg Pikogramm

RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

SAVR *Surgical Aortic Valve Replacement*, chirurgischer Aortenklappenersatz

SIRS Systemic Inflammatory Response Syndrome

slan 6 Sulfo-LacNAc

SSC *Side Scatter*, Seitwärtsstreulicht

STS-Morbidity Society of Thoracic Surgeons-Morbidität

STS-Score Society of Thoracic Surgeons-Score

TAVI *Transcatheter Aortic Valve Implantation*, Transkatheter-Aortenklappenimplantation

TGF-1 β Transforming Growth Factor-1 β

TGF- β Transforming Growth Factor- β

Tie-2 Angiopoietin-1 Rezeptor

TNF- α Tumornekrosefaktor- α

TRAIL TNF-related Apoptosis-inducing Ligand

VCAM-1 Vascular Cell Adhesion Molecul 1

VHF Vorhofflimmern

μ l Mikroliter

Abstrakt

Hintergrund: Die Aortenklappenstenose (AS) stellt eine chronisch inflammatorische Erkrankung dar, die zu einem fibrotisch-kalzifizierenden Umbau des Klappengewebes führt. Als häufigste behandlungsbedürftige Klappenerkrankung des älteren Menschen gewinnt die AS zunehmend an Bedeutung. Ihre genaue Pathogenese ist bislang weitgehend ungeklärt. Zwar teilt sich die AS viele Risikofaktoren mit der Atherosklerose, jedoch zeigten etablierte medikamentöse Therapien zur Behandlung von Risikofaktoren der Atherosklerose bisher keine günstigen Effekt auf den Krankheitsverlaufs der AS. Aktuell existieren keine konservativen Therapieansätze, weshalb der chirurgische Klappenersatz (SAVR) oder die kathetergestützte Klappenimplantation (TAVI) die einzigen Therapieoptionen der hochgradigen AS darstellen. In vorausgegangenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass zirkulierende intermediäre Monozyten bei Patienten mit hochgradiger AS im Vergleich zu Kontrollen ohne AS erhöht ist. Die vorliegende Arbeit untersucht, inwiefern sich die Verteilung der zirkulierenden Monozyten-Subpopulationen nach Therapie der AS verändert.

Methoden: In der vorliegenden Studie wurden 69 Patienten mit hochgradiger AS vor geplanter SAVR oder TAVI in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, rekrutiert. Zum Zeitpunkt des Studieneinschluss (Baselinezeitpunkt) sowie 3 und 6 Monate nach dem therapeutischen Eingriff wurden die individuellen Monozyten-Subpopulationen mittels Durchflusszytometrie bestimmt sowie klinische und laborchemische Parameter erhoben.

Ergebnisse: Diese Studie zeigt, dass die absolute und relative Zahl intermediärer Monozyten bei Betrachtung aller Patienten 3 sowie 6 Monate nach Baselinezeitpunkt signifikant abnimmt. Die Anzahl der klassischen und nicht-klassischen Monozyten änderte sich im Wesentlichen nicht. Patienten, die einen SAVR erhielten, zeigten im Gegensatz zu TAVI-Patienten erst nach 6 Monaten eine signifikante Abnahme des Gehalts an intermediären Monozyten. Klassische Entzündungsparameter, wie C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) zeigten 6 Monate nach SAVR/TAVI keine wesentlichen Änderungen im Vergleich zum Baselinezeitpunkt.

Schlussfolgerung: Die Abnahme des absoluten und relativen Gehalts an zirkulierenden intermediären Monozyten nach chirurgischer oder kathetergestützten Therapie einer hochgradigen AS weist auf eine Beteiligung von intermediären Monozyten in der Pathogenese der AS hin. Die

Rena Ellerbroek: Veränderungen zirkulierender Monozyten-Subpopulationen nach kardiochirurgischer und kathetergestützter Therapie der Aortenklappenstenose

Abnahme war unabhängig vom Verbleib des inflammatorischen Klappengewebes (TAVI vs. SAVR), was darauf hindeutet, dass das erhöhte Ausgangsniveau an intermediären Monozyten bei hochgradiger AS nicht primär durch das Klappengewebe selbst, sondern durch die veränderte Hämodynamik durch die stenosierte Klappe hervorgerufen wird.

Abstract

Background: The aortic valve stenosis (AVS) is a chronic inflammatory disease leading to a fibrotic, calcific remodeling of the aortic valve tissue. As the most commonly valve disease of the elderly requiring treatment, AVS is becoming increasingly important. The exact pathogenesis is still largely unclear. Although AVS shares many risk factors with atherosclerosis, established drug therapies successful in treating those risk factors have so far not shown any beneficial effects on the progress of AVS. Currently, no conservative therapeutic options are available. Surgical aortic valve replacement (SAVR) or transcatheter aortic valve implantation (TAVI) are the only treatment option currently available for severe AVS. Previous studies have already shown that intermediate monocytes are elevated in patients with severe AVS in comparison to controls. Aim of this study is to investigate the change of monocyte subpopulations following the therapy of AVS with either SAVR or TAVI.

Methods: In the present study 69 patients with severe AVS were recruited before planned SAVR or TAVI at the Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany. Individual Monocyte subpopulations were determined using flow cytometry at study inclusion (baseline) as well as 3 and 6 months after the therapeutic procedure (follow-ups). At baseline and at each follow-up, clinical and laboratory parameters were recorded.

Results: This study show that the absolute and relative number of intermediate monocytes decreases significantly 3 and 6 months after treatment of AVS, considering all patients. The absolute number of classical and non-classical monocytes did not change overall. In contrast to patients undergoing TAVI, patients undergoing SAVR showed a decrease in relative intermediate monocytes only after 6 months. Typical inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) did not differ significantly from baseline at 6 months follow up.

Conclusion: The reduction of the absolute and relative number of circulating intermediate monocytes after surgical or catheter-based therapy of severe AVS indicates an involvement of intermediate monocytes in the pathogenesis of AVS. The reduction was independent of the remaining valve tissue (TAVI vs. SAVR). This suggests that the known elevation of intermediate monocytes in patients with severe AVS before therapy is not primarily caused by the valve tissue, rather it is caused by hemodynamic changes due to the stenosed valve.

1. Einleitung

Die Aortenklappenstenose (AS) ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung des Aortenklappengewebes, bei welcher es zur Fibrosierung und Verkalkung des Klappengewebes mit zunehmender Funktionsstörung der Aortenklappe kommt. Klinisch äußert sich die hochgradige AS durch typische, jedoch unspezifische Symptome wie Dyspnoe, Angina pectoris oder Synkopen, während die gering- bis mittelgradigen Stadien der AS häufig asymptomatisch sind^{1,2}.

Ausgehend von der Pathogenese werden drei Arten der AS unterschieden: die kalzifizierte, trikuspidale AS (81,9% aller Patienten mit AS), die kongenitale unikuspidale oder bikuspidale AS (5,4%) und die AS aufgrund eines vorausgegangenen rheumatischen Fiebers (11,2%)³.

Aufgrund der hohen Prävalenz und gesellschaftlichen Relevanz der häufigsten Form der AS in einer alternden Bevölkerung beziehen sich die folgenden Untersuchungen, soweit nicht anders angegeben, auf die kalzifizierte AS der trikuspidalen Aortenklappe.

1.1. Prävalenz und Epidemiologie

Die AS stellt die häufigste behandlungsbedürftige Klappenerkrankung des höheren Alters dar⁴. Etwa 48% der über 85-Jährigen sind von einer Verkalkung der Aortenklappe betroffen, wobei 3,4% eine mittel- oder hochgradige AS aufweisen^{4,5}. Im Jahr 2013 litten in Europa etwa 190.000 Patienten an einer hochgradigen AS; jährlich kommen etwa 19.000 Patienten hinzu⁵. Dies zeigt, dass die Entwicklung einer zuverlässigen Früherkennung und die Sicherstellung einer adäquaten Therapie von Patienten mit einer hochgradigen AS von großer Bedeutung sind.

Bereits das Vorhandensein einer leichten- bis mittelgradigen AS ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert⁶. Bei Patienten mit einer geringen oder mittelgradigen AS kommt es in 50% der Fälle zu einem Fortschreiten der Erkrankung zu einer hochgradigen AS⁷. Risikofaktoren für die Progression zu einer hochgradigen AS sind männliches Geschlecht, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie und erhöhtes Kreatinin und Kalzium im Blut^{4,8}. Bisher existiert kein spezifischer klinischer Parameter oder Laborparameter, der es ermöglicht, die Progression der AS abzuschätzen oder vorherzusagen.

1.2. Pathogenese der Aortenklappenstenose

Lange Zeit wurde die AS als rein degenerativer Prozess angesehen; allerdings kann inzwischen von einem aktiven inflammatorischen Geschehen ausgegangen werden⁹. Die Risikofaktoren für die Entstehung einer AS ähneln denen der Atherosklerose und umfassen ein hohes Lebensalter, männliches Geschlecht, Bluthochdruck und/oder eine Hypercholesterinämie⁴. Während circa die Hälfte der Patienten mit hochgradiger AS zusätzlich an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) leiden¹⁰, findet sich umgekehrt bei deutlich weniger als der Hälfte der Patienten mit KHK auch eine hochgradige AS^{11,12}, was trotz genannter Ähnlichkeiten der beiden Krankheitsbilder auf wesentliche Unterschiede in der Pathogenese hindeutet. Zudem ist es bisher nicht gelungen, durch Anwendung von Therapieansätzen der Atherosklerose, wie die Korrektur der Risikofaktoren z.B. durch Statine, das Fortschreiten der AS zu verhindern¹³. Im Unterschied zur Atherosklerose zeigen sich bei der AS vermehrt Kalzifizierung, während die typischen Lipidablagerungen der atherosklerotischen Plaques seltener auftreten^{13,14}. Auch die Plaqueruptur, welche typisch für die Atherosklerose ist, gehört nicht zum typischen Verlauf der AS¹³. Diese Besonderheiten stellen wesentliche Unterschiede der Pathogenese der AS im Vergleich zur Atherosklerose dar¹¹.

1.2.1. Immunologische Mechanismen in der Pathogenese der AS

Immunologische Mechanismen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der AS¹⁵. Als initiale Auslöser gelten endotheliale Läsionen an der Aortenklappe, infolgedessen es reaktiv zu entzündlichen Reparaturprozessen kommt, welche den Ausgangspunkt für weitere pathognomonische Prozesse darstellen^{14,16}. Es wird davon ausgegangen, dass eine physiologische Druckbelastung an der Aortenklappe nicht zu vermehrten entzündlichen Prozessen in der Klappe führt, da das Klappengewebe entstandene Läsionen durch kontinuierliche Reparaturprozesse kompensieren kann¹⁷. Anhand verschiedener Versuchsmodelle am Schwein konnte gezeigt werden, dass eine veränderte Druckbelastung der Aortenklappe bei übermäßiger pulsativer Aktivität und pathologisch erhöhten Blutdrücken eine gesteigerte Entzündungsreaktion und vermehrte Fibrosierung der Aortenklappe hervorrufen^{15,18-20}. Insbesondere auf der der Aorta zugewandten Klappenseite können diese Veränderungen festgestellt werden²¹. Es wird davon ausgegangen, dass der turbulente Blutfluss hinter der Aortenklappe im Vergleich zum laminaren Blutfluss vor der Aortenklappe zur Kalzifizierung führt²¹. Bei Patienten mit einer bikuspiden oder unikuspiden Aortenklappe, welche zu einer (im Vergleich zur trikuspiden Klappe) stärkeren mechanischen Belastung der Klappe führt, tritt die AS im Mittel etwa 20 Jahre früher auf, was die Bedeutung der mechanischen Belastung im Rahmen der Pathogenese der AS verdeutlicht²².

Adhäsionsmoleküle, wie das *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1) und das *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1), das *Bone Morphogenetic Protein-4* (BMP-4) und E-Selectin^{18,23,24}, werden durch Interstitium- und Endothelzellen auf der Klappenoberfläche exprimiert und ermöglichen die Migration von Makrophagen, T-Zellen und weiteren Immunzellen in das subendotheliale Klappengewebe^{14,15,24,25}.

Diese Adhäsionsmoleküle, wie z.B. ICAM-1 und VCAM-1, wirken im Zusammenspiel mit Osteopontin (OPN) und weiteren chemotaktisch wirksamen Molekülen wie des *Monocyte Chemoattractant Protein 1* (MCP-1), welche eine Rekrutierung von T-Lymphozyten und Monozyten in die Aortenklappe bewirken^{14,20,23,26}. Nach Infiltration des Klappengewebes mithilfe der Adhäsionsmoleküle differenzieren die Monozyten dort zu gewebständigen Makrophagen^{14,16,27}. Diese sezernieren weitere chemotaktisch wirkende Mediatoren wie Interleukin-1 β (IL-1 β)²⁸, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)²⁹, Transforming Growth Factor-1 β (TGF-1 β)³⁰, gewebständiges C-reaktives Protein (CRP)³¹ und Angiotensin II^{32,33} oder Osteopontin, welches wiederum weitere Monozyten rekrutiert^{26,34}. Nachfolgend kommt es in den klappenständigen Makrophagen zu einer Hochregulation einer Vielzahl an inflammatorischen Genen, wobei insbesondere die Matrix-Metalloproteinase-12 (MMP-12), welche Elastin und Kollagene abbaut, verstärkt exprimiert wird^{35,36}. Erhöhte Werte von Metalloproteinasen lassen sich auch im peripheren Blut von Patienten mit AS nachweisen³⁷. Im stenotischen Klappengewebe sind die Makrophagen eher in der Nähe der Klappenoberfläche lokalisiert, wohingegen die Kalzifizierung vermehrt in tieferen Schichten stattfindet¹⁴. In gesunden Aortenklappen lassen sich altersabhängig ebenfalls Makrophagen nachweisen; diese sind jedoch eher unzusammenhängend über das ganze Klappengewebe verstreut und finden sich in wesentlich geringerer Konzentration als bei Patienten mit AS^{14,29}. T-Lymphozyten sind, nach Makrophagen, der zweithäufigster Zelltyp in stenotisierten Aortenklappen¹⁴. Diese befinden sich vermehrt im Umkreis der Kalzifizierungsherde und in unmittelbarer Nähe zu Interleukin-2-Rezeptoren²⁵. Die spezifische räumliche Verteilung der Immunzellen unterstützt die Annahme, dass die AS ein chronisch-aktives Krankheitsgeschehen mit aufeinanderfolgenden Phasen der Pathogenese darstellt¹⁴.

Zusätzlich zu den eingewanderten Immunzellen sezernieren auch veränderte, aktivierte Interstitiumszellen Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und Cathepsine, welche kollagen- und elastinhaltiges gesundes Klappengewebe zerstören^{15,38-41}. Durch die verschiedenen inflammatorischen Mediatoren entsteht ein verändertes biochemisches Milieu innerhalb des Klappengewebes, welches zu einer Beeinträchtigung der regenerativen Prozesse führt und

zunehmend die für eine AS typischen Umbauprozessen wie Fibrose und Kalzifizierung herbeiführt^{15,42}. Als Folge des Abbaus gesunden Klappengewebes bleibt eine fibrotische Matrix zurück, welche sich aus unzusammenhängenden Kollagenbündeln, Elastinfasern und Proteoglycanen zusammensetzt^{15,43}. Dieser Umbau resultiert in einer vermindert beweglichen, stenosierenden Aortenklappe¹⁵.

1.2.2. Monozyten-Subpopulationen bei Aortenklappenstenose

Monozyten sind Zellen des angeborenen Immunsystems, welche nach ihrer Ausreifung im Knochenmark im Blut zirkulieren und infolge entsprechender Stimuli ins Gewebe infiltrieren können, wo sie zu gewebständigen Makrophagen oder dendritischen Zellen (DC) differenzieren und eine wichtige Rolle bei der Modulation der lokalen Immunantwort spielen^{44,45}.

Monozyten reagieren auf Chemokine sowie bakterielle Lipopolysaccharine und können über Zytokinfreisetzung das erworbene Immunsystem aktivieren und stimulieren⁴⁶. Monozyten sollten dabei nicht als reine Vorläuferform von Makrophagen oder DC gesehen werden, sondern haben, in Abhängigkeit von der jeweiligen Subpopulation, zudem eigene Aufgaben als Teil des angeborenen Immunsystems⁴⁶.

Monozyten lassen sich anhand ihrer unterschiedlich ausgeprägten Expression der beiden Oberflächenmarker *Cluster of Differentiation* (CD)14 und CD 16 in drei Subpopulationen unterteilen: Klassische (CD14++CD16-, ca. 85 % der Monozyten im Blut), intermediäre (CD14++CD16+, ca. 5% der Monozyten im Blut) und nicht-klassische Monozyten (CD14+CD16++, ca. 10 % der Monozyten im Blut)⁴⁷. Da die Subpopulationen der intermediären und nicht-klassischen Monozyten erst seit 2010 unterschieden werden⁴⁷, wurde die Gruppe der CD16+-Monozyten vorher als eine homogene Gruppe betrachtet.

Klassische Monozyten werden auf der Basis von Expressionsmustern und genetischen Ähnlichkeiten als Vorläuferzellen von DC und Makrophagen in gesundem Gewebe betrachtet und werden zusätzlich bei Verletzungen oder Infektionen rekrutiert, wo sie der Gewebsreparatur dienen^{45,48-54}. Klassische Monozyten verweilen etwa einen Tag in der Blutzirkulation, bevor sie in extravasales Gewebe migrieren, absterben oder zu intermediären Monozyten differenzieren⁴⁵. Dabei entwickelt sich nur ein kleiner Teil (ca. 1 %) zu intermediären Monozyten und daraufhin weiter zu nicht-klassischen Monozyten⁴⁵.

Im Vergleich zu klassischen Monozyten konnte bei intermediären Monozyten eine höhere Expression von inflammatorischen Zytokinen festgestellt werden^{49,55,56}. Intermediäre Monozyten können Angiogenese induzieren⁴⁸ und haben ein hohes Potenzial zur T-Zell-Antigen-Präsentation^{48,57}. Sie werden daher im Vergleich zu den klassischen und nicht-klassischen Monozyten als pro-inflammatorische Subpopulation angesehen⁴⁹. Intermediäre Monozyten verweilen etwa vier Tage im Blut, bevor sie zu nicht-klassischen Monozyten reifen oder in umliegende Gewebe einwandern⁴⁵. Erhöhte intermediäre Monozyten sind mit der Entstehung von Atherosklerose^{58,59} und mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert⁵⁹⁻⁶¹. Beispielsweise sind hohes Alter, hoher *Body-Mass-Index* (BMI), verringertes *High-Density-Lipoprotein-Cholesterin* (HDL-Cholesterin), Sepsis, Tuberkulose, rheumatoide Arthritis, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern (VHF) und chronische Niereninsuffizienz mit Hämodialyse mit einem erhöhten Gehalt an zirkulierenden intermediären Monozyten assoziiert⁶²⁻⁷⁴.

Nicht-klassische Monozyten werden als bewegliche, patrouillierende Zellen beschrieben, haben eher regulatorische Funktionen und induzieren dabei die Seneszenz und den Wachstumsarrest von Zellen^{16,49,56,75}. Sie verweilen etwa sieben Tage in der Blutzirkulation, bevor sie absterben oder in Gewebe einwandern⁴⁵. Erhöhte Werte nicht-klassischer Monozyten lassen sich bei auto-entzündlichen Erkrankungen wie Multipler Sklerose feststellen⁷⁶.

Eingewanderte Monozyten differenzieren sich zu Gewebemakrophagen und werden vereinfacht in M1- und M2-Makrophagen unterteilt^{77,78}. M1-Makrophagen sezernieren Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und TNF- α und gelten funktional als pro-inflammatorisch sowie antiinfektiös⁷⁷. M2-Makrophagen wirken hingegen immunregulatorisch und sind an der Gewebsreparatur beteiligt⁷⁷. Sie sezernieren vermehrt anti-inflammatorische Zytokine wie Interleukin-10 (IL-10) und *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β)⁷⁷. Es wird angenommen, dass Monozyten, welche pro-inflammatorischen Stimuli ausgesetzt werden, vorrangig zu inflammatorischen M1-Makrophagen differenzieren, wohingegen regulatorisch aktivierte Monozyten eher zu anti-inflammatorischen M2-Makrophagen differenzieren⁷⁹. Weiterhin unklar ist, welche Monozyten-Subpopulationen zu welcher Art von Makrophagen differenzieren⁷⁹. Die Unterteilung in M1- und M2-Makrophagen ist ein vereinfachtes Schema und in der Realität sind die Übergänge zwischen den beiden Phänotypen fließend; so sind hybride Makrophagen beschrieben, welche nicht eindeutig der einen oder anderen Kategorie zuzuordnen sind⁷⁹.

1.2.3. Intermediäre Monozyten bei der Aortenklappenstenose

Das vermehrte Vorkommen pro-inflammatorischer M1-Makrophagen in stenotischen Aortenklappen suggeriert eine Beteiligung der zirkulierenden Monozyten an der Klappenkalzifizierung⁸⁰. Zudem findet sich bei Patienten mit hochgradiger AS eine erhöhte Anzahl zirkulierender, pro-inflammatorischer intermediärer Monozyten im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollen⁸¹. Eine vergleichende Evaluierung der drei Monozyten-Subpopulationen im Zeitverlauf nach chirurgischem Aortenklappenersatz (*Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR*) sowie interventioneller, kathetergestützter Klappenimplantation (*Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI*) ist bislang noch nicht durchgeführt worden.

1.3. Klinik und Diagnostik

1.3.1. Symptome und Prognose der Aortenklappenstenose

Zu den typischen Symptomen der hochgradigen AS zählen Dyspnoe, Angina pectoris sowie belastungsinduzierter Schwindel und Synkopen⁸². Entsprechend der vorliegenden Symptomatik unterscheidet sich die durchschnittliche Überlebenszeit (siehe Abbildung 1). Ohne Behandlung versterben die Patienten mit hochgradiger AS bei Auftreten einer Herzinsuffizienz durchschnittlich innerhalb von 2 Jahren, bei einer vorausgegangenen Synkope innerhalb von 3 Jahren und bei Angina pectoris innerhalb von 4 Jahren^{2,83}.

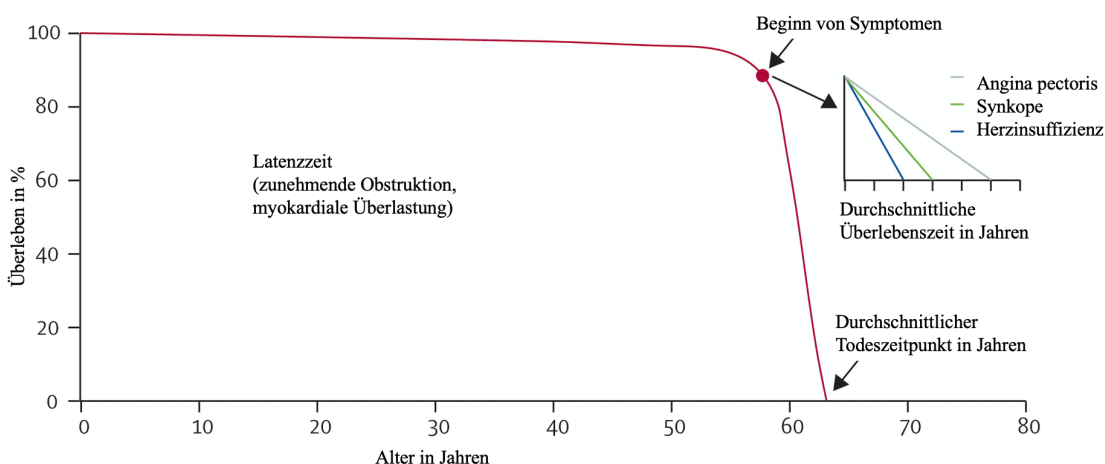


Abbildung 1. Überlebensrate in Prozent bei symptomatischer, hochgradiger Aortenklappenstenose ohne Therapie.

Anmerkung. Nach Carabello und Paulus¹ (Lizenznummer 4883081229553). Skalierung der durchschnittlichen Überlebenszeit (kleine Abbildung): Ein Strich entspricht einem Jahr.

Bei einer anfänglich noch asymptomatischen, hochgradigen AS treten bei 70 % der Patienten innerhalb von 4 Jahren erste Symptome auf⁸⁴. Die Überlebenswahrscheinlichkeit eines

unbehandelten Patienten mit initial asymptomatischer hochgradiger AS liegt nach 5 Jahren bei weniger als 20%⁸⁴⁻⁸⁶, innerhalb eines Jahres versterben bis zu 25% dieser Patientengruppe^{1,84}.

Nach Behandlung der AS durch SAVR oder TAVI (s. Abschnitt 1.4) bessert sich der Zustand der Patienten deutlich: neben einer Besserung von Symptomen und echokardiographischen Parametern der AS wird auch eine Steigerung der wahrgenommenen Lebensqualität der Patienten beobachtet^{87,88}. Die Prognose der AS verbessert sich erheblich durch die Therapie; so leben 5 Jahre nach SAVR/TAVI noch 56,6% bzw. 52,1% der Patienten⁸⁹.

Bei der körperlichen Untersuchung des Patienten fällt die AS bei der Auskultation des Herzens mit einem crescendo-decrescendo Systolikum auf, welches sich im *Punktum Maximum* im zweiten Interkostalraum rechts parasternal lokalisieren lässt. Auch eine Fortleitung in die Karotiden ist möglich.

1.3.2. Echokardiographische Untersuchung

Bei Verdacht auf eine AS stellt die Echokardiographie den diagnostischen Goldstandard dar⁹⁰.

Anhand des echokardiographischen Befundes der Aortenklappe wird eine Einteilung in vier Schweregrade (Aortenklappensklerose, milde AS, moderate AS und hochgradige AS) vorgenommen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Einteilung der Aortenklappenstenose in der Echokardiographie nach Baumgartner et al.⁹⁰

Parameter	Aortenklappen- sklerose	Milde AS	Moderate AS	hochgr. AS
transaortale Flussgeschwindigkeit, m/s	≤ 2,5	2,6 – 2,9	3,0 – 4,0	> 4,0
Mittlerer Druckgradient, mmHg		< 30 ^a / <20 ^b	30 – 50 ^a / 20-39 ^b	> 40
AÖF, cm ²		> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0
AÖF nach Körperoberfläche, cm ² /m ²		> 0,85	0,60 – 0,85	< 0,6
Flussgeschwindigkeits-Verhältnis zwischen V _{LVOT} und V _{AV}		> 0,50	0,25 – 0,50	< 0,25

Anmerkungen. a: nach Baumgartner et al.⁹⁰. b: nach Nishimura et al.⁹¹

Abkürzungen. AS: Aortenklappenstenose. AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche. V_{LVOT}: Geschwindigkeit in m/s über dem linksventrikulären Ausflusstrakt. V_{AV}: Geschwindigkeit in m/s über der Aortenklappe.

Darüber hinaus wird die hochgradige AS weiter in Abhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit und der vorhandenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) des Patienten unterteilt⁹¹. Neben der hochgradigen AS mit hoher Flussgeschwindigkeit (sog. *high-gradient* AS) gibt es die hochgradige AS mit einem geringen Druckgradienten und geringer Ejektionsfraktion (EF) (sog.

low-flow, low-gradient AS with reduced EF) und die paradoxe AS, bei welcher trotz erhaltener EF der Druckgradient verringert ist (*paradoxical low-flow low-gradient AS with preserved EF*)⁹¹.

Echokardiographische Parameter zur Abschätzung, bei welchen Patienten eine Aortenklappensklerose zu einer AS voranschreitet, existieren gegenwärtig nicht¹³.

1.3.3. Weitere Diagnostik

Zusätzlich wird ein Bewegungstest für ausdauertrainierte Patienten empfohlen, um bei vermeintlich asymptomatischen Patienten Symptome zu provozieren oder um Veränderungen echokardiographischer Parameter im Rahmen körperlicher Belastungen zu detektieren⁹⁰. Eine Dobutamin-Stress-Echokardiographie kann zur Differenzierung zwischen Pseudostenose mit einer Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) >1,0 cm² und tatsächlicher hochgradiger AS beitragen⁹⁰. Die transösophageale Echokardiographie wird zur weiterführenden Diagnostik insbesondere vor einem Eingriff empfohlen⁹⁰. Die Multislice-Computertomographie (MSCT) wird als Untersuchung bei Patienten mit *low-gradient* AS empfohlen und kann die Größe und den Aufbau der Aortenklappenwurzel und ihrer Umgebung sowie die Ausdehnung der Kalzifizierung mittels der Agatston-Methode bestimmen^{90,92}. Bei unklaren, nicht-invasiv gewonnenen Befunden ist zur abschließenden Sicherung ein Linksherzkatheter anwendbar, um die tatsächlichen Druckverhältnisse über der Klappe zu bestimmen⁹⁰.

1.3.1. Biomarker

Trotz verschiedener wissenschaftlicher Bemühungen existieren aktuell keine verlässlichen Biomarker, welche mit der Progression der Aortenklappensklerose hin zu einer AS, ihrer Dynamik sowie zur Prognose korrelieren¹³.

Erhöhte Blutwerte von CRP sind ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und wurden hinsichtlich ihrer Eignung als Biomarker bei AS untersucht⁹³. Eine Assoziation von erhöhten CRP-Werten im Blut mit dem Auftreten der AS⁹⁴⁻⁹⁷ und dem Voranschreiten zu einer symptomatischen AS⁹⁸ konnte in kleineren Studien gezeigt werden. Jedoch konnten Novaro et al.⁹³ und unsere Arbeitsgruppe⁸¹ diese Ergebnisse nicht bestätigen. Eine Abnahme des CRP-Wertes im Blut nach erfolgtem SAVR ist beschrieben⁹⁵. Der Verlauf des CRP nach TAVI zeigte in bisher vorliegenden Studien kein eindeutiges Muster^{97,99}.

Das Zytokin TNF- α wird unter anderem durch Makrophagen und Monozyten ausgeschüttet und führt nachweislich zu einer verstärkten Kalzifizierung der Klappe und der Bildung

knochenähnlicher Strukturen^{9,100,101}. In menschlichen Aortenklappen mit Stenose konnten erhöhte Konzentrationen von TNF- α als auch vermehrte Bindungsstellen für TNF- α nachgewiesen werden (*TNF-related Apoptosis-inducing Ligand*; TRAIL), welche die kalzifizierende Wirkung von TNF- α am Klappengewebe vermitteln^{29,102}. In einigen Studien konnte auch im Blut von Patienten mit AS eine erhöhte TNF- α -Konzentration nachgewiesen werden^{96,103}. Dies konnte durch unsere Arbeitsgruppe jedoch nicht bestätigt werden⁸¹.

Neben TNF- α wurde auch das pleiotrope, pro-inflammatorische Zytokin IL-6 in erhöhten Konzentrationen in kalzifizierten Aortenklappen nachgewiesen¹⁰⁴. IL-6 führt unter anderem zur Differenzierung von Monozyten zu pro-inflammatorischen M1-Makrophagen oder der Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen aus der Leber¹⁰⁵. Zudem korreliert die valvuläre Expression von IL-6 mit dem Schweregrad der AS¹⁰⁶. Gewebeständiges IL-6 scheint somit in die Pathogenese der AS involviert zu sein¹⁰⁴. Zirkulierendes IL-6 hingegen ist bei Patienten mit hochgradiger AS nicht erhöht⁸¹.

1.4. Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose

Es existiert aktuell keine medikamentöse Therapie, welche die Progression der AS aufhält oder verlangsamt⁹⁰. Die im Rahmen klinischer Studien getestete medikamentöse Therapie mit Betablockern, Statinen oder ACE-Inhibitoren konnte die schlechte Prognose der hochgradigen AS nicht verbessern⁸⁶. Neben der Valvuloplastie, bei welcher die verkalkte Klappe durch einen Katheterballon aufgedehnt wird und die einen begrenztem Langzeiterfolg aufweist, beinhalten die Therapieoptionen der hochgradigen AS den SAVR und die TAVI¹⁰⁷.

1.4.1. Chirurgische Therapie

Die erste künstliche Aortenklappe implantierten 1952 Hufnagel et al.¹⁰⁸ bei Aortenklappeninsuffizienz. Erste Erfolge in der operativen Behandlung der AS folgten 1960 durch D.E. Harken, seitdem wurden über 70 verschiedene Arten von künstlichen Klappen entwickelt und erfolgreich eingesetzt^{109,110}.

Im Rahmen des SAVR wird die Aortenklappe nach der Exploration und Freilegung vollständig reseziert¹¹¹. Etwaige, über die Klappe hinausgehende Verkalkungen werden ebenfalls entfernt¹¹¹. Die verfügbaren Klappenprothesen werden in Abhängigkeit vom verwendeten Material grob in mechanische und biologische Klappen unterteilt. Nach einem mechanischen Klappenersatz ist aufgrund der hohen Thrombogenität des Fremdmaterials eine lebenslange orale Antikoagulation

notwendig. Einen wichtigen Vorteil stellt hingegen die lange Haltbarkeit entsprechender Prothesen dar, weshalb sie bevorzugt bei jüngeren Patienten mit längerer Lebenserwartung eingesetzt werden⁹⁰. Biologische Klappenprothesen werden aus Rinder- oder Schweineperikard gewonnen und degenerieren nach etwa 10 bis 15 Jahren. Diese benötigen jedoch im Gegensatz zur mechanischen Prothese keine dauerhafte orale Antikoagulation, weswegen sie bevorzugt bei Patienten über 70 Jahren eingesetzt werden⁹⁰. Die korrekte Prothesenart wird präoperativ ausgewählt, die Größe prä- und intraoperativ bestimmt und mithilfe eines Prothesenhalters in die korrekte Position eingenäht¹¹¹.

1.4.2. Minimal-invasive, kathetergestützte Therapie

Bis zu 40 % aller Patienten mit einer symptomatischen, hochgradigen AS werden nicht chirurgisch behandelt, da sie unter anderem ein zu hohes Operationsrisiko aufweisen¹¹². Bis in die 1990er Jahre war die transfemorale Valvuloplastie die einzige minimal-invasive Therapieoption für Patienten mit hohem Operationsrisiko¹¹³. Inzwischen wird die Valvuloplastie nur noch als überbrückende Maßnahme bei hämodynamisch instabilen Patienten bis zur definitiven Versorgung mittels TAVI oder SAVR eingesetzt¹⁰⁷. Bereits 1992 wurden erste Studien zur transluminalen Aortenklappenimplantation – zunächst an Schweinen – veröffentlicht¹¹⁴. Erst im Jahr 2002 wurde die erste TAVI am Menschen durch Professor Alain Cribier in Rouen, Frankreich, erfolgreich durchgeführt, nachdem das Operationsrisiko im Rahmen eines SAVR für den Patienten als zu hoch eingestuft wurde und eine Ballon-Valvuloplastie keine Verbesserung erbracht hatte¹¹⁵. Inzwischen ist die TAVI die leitliniengerechte Therapie der Wahl einer AS bei Hochrisikopatienten geworden⁹⁰ und scheint auch bei Patienten mit einem niedrigeren Operationsrisiko ein gute Alternative zum SAVR zu sein¹¹⁶. Dabei wird bevorzugt über einen transfemorale Zugang (alternative Zugangswege: transaxillär, -aortal oder -apikal) eine biologische Aortenklappe, welche in einem Stent vernäht ist, entweder mittels Ballonexpansion oder selbstexpandierend in Aortenposition implantiert. Die native, kalzifizierte Aortenklappe wird dabei an die Aortenwand gedrängt, funktional ausgeschaltet und gibt der Prothese den nötigen Halt.

Im Jahr 2018 haben 19.317 Patienten in Deutschland eine TAVI erhalten¹¹⁷. Inzwischen liegt die Krankenhaus-Letalität der TAVI – trotz des hohen Risikoprofils dieser Patientengruppe – unterhalb der Letalität des SAVR¹¹⁸. Auch bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko zeigt die TAVI längerfristig einen Überlebensvorteil im Vergleich zum SAVR^{116,119}. Studien, welche den Einsatz der TAVI bei Patienten mit mittleren und niedrigem Operationsrisiko untersucht haben,

zeigen eine Überlegenheit der TAVI gegenüber dem SAVR hinsichtlich möglicher Komplikationen wie Schlaganfall, Herzinfarkt, akutes Nierenversagen, neu aufgetretenes VHF und größere Blutungskomplikationen^{116,118,120}. Allerdings ist die TAVI mit einem höheren Risiko für die Notwendigkeit einer Schrittmacher-Implantation und vaskulären Komplikationen verbunden¹¹⁶.

1.4.3. Medikamentöse Therapieansätze

Verschiedene Ansätze einer krankheitsverlangsamenden, medikamentösen Therapie der AS wurden evaluiert. In epidemiologischen Studien konnte eine Assoziation von erhöhten Lipidwerten mit dem Auftreten von AS beschrieben werden^{4,121,122}. Der Progress der AS konnte in Tiermodellen durch den Einsatz von Statinen verlangsamt werden¹²³⁻¹²⁵. Dieser Effekt konnte in einigen kleineren humanen Studien bestätigt werden¹²⁶⁻¹²⁸. Eine lipidsenkende Therapie durch Statine zur Prävention eines Progresses der AS in frühen Stadien wurde in der Folge im Rahmen umfangreicher randomisierter, doppelt verblindeter Studien evaluiert, konnte den Erfolg besagter Studien jedoch nicht reproduzieren, weshalb dieser Therapieansatz verworfen wurde¹²⁹⁻¹³¹. Einen möglichen Erklärungsansatz für das Versagen einer Statin-Therapie in den entsprechenden Studien könnte darin liegen, dass die Statin-Therapie bei milder bis moderater AS – nach den initialen Läsionen und somit erst nach Beginn der krankheitsentscheidenden Umbauprozesse – begonnen wurde^{132,133}.

Auf der Suche nach möglichen Ansatzpunkten zur Vermeidung der Entstehung oder Progression der AS wurde auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) evaluiert. Eine Aktivierung des RAAS verstärkt die Infiltration der Klappe durch Monozyten und die Wirkung von Chemokinen, und bewirkt hierdurch eine Umwandlung von Klappenzellen in knochenproduzierende Zellen^{33,134,135}. Während Ergebnisse von Bull et al.¹³⁶ Hinweise auf eine verminderte Progression der AS durch die Einnahme von *Angiotensin Converting Enzymes* (ACE)-Inhibitoren (ACEi) erbrachten, konnten Helske-Suihko et al.¹³⁷ keinen Effekt auf die Progression der AS bei der Einnahme eines ACEi feststellen. Eine abschließende Bewertung bezüglich der Wirksamkeit einer Einnahme von ACEi bei AS steht noch aus¹³⁴.

2. Fragestellung

Aktuell existiert kein Biomarker, welcher Aussagen über die Entstehung und/oder Progression einer Aortenklappenstenose oder der damit verbundenen klinischen Ereignisse erlaubt^{9,13,138}.

Eine pathophysiologisch relevante Beteiligung von Immunzellen an der Entstehung der AS ist schon seit längerem beschrieben^{16,25}. Insbesondere gibt es Hinweise auf einen Einfluss von Monozyten und Makrophagen auf die Kalzifizierungsprozesse der Aortenklappe sowie das Voranschreiten der Erkrankung^{139,140}. Die genaue Rolle der einzelnen Monozyten-Subpopulationen in der Pathogenese ist bisher nicht ausreichend untersucht. In vorausgegangenen Studien unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass vor einer Therapie der hochgradigen AS insbesondere der Gehalt der intermediären Monozyten im Blut von Patienten mit AS gegenüber altersentsprechenden Kontrollen ohne AS erhöht ist⁸¹. Dabei bleibt offen, inwiefern die erhöhten Monozyten kausal für die Entstehung der AS sind oder eher eine Folge der veränderten Hämodynamik bei stenosierter Aortenklappe darstellen. Es ist beschrieben, dass sich Änderungen in der Hämodynamik auf die Verteilung der individuellen Monozyten-Subpopulationen in Blut auswirken¹⁴¹⁻¹⁴³.

Die Haupthypothese der vorliegenden Arbeit ist daher, dass sich nach chirurgischer und kathetergestützter Therapie einer hochgradigen AS der Gehalt an intermediären Monozyten im peripheren Blut abnimmt. Sekundärhypothesen sind, dass die Aktivität von Monozyten (CD11b-Expression an der Zelloberfläche) sowie der Gehalt von CRP, IL-6 und TNF- α im Blut nach chirurgischer und kathetergestützter Therapie Veränderungen zeigen.

Aufgrund der hohen Kosten für das Gesundheitssystem, der hohen Mortalität der symptomatischen AS und der Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten wäre eine frühe präventive Intervention wünschenswert. Dafür sind genauere Kenntnisse der zugrundeliegenden Pathogenese der AS nötig, um mithilfe von einfachen und allzeit verfügbaren prädiktiven Markern Risikopatienten zu identifizieren und therapeutische Ansätze verbessern zu können. Eine Analyse der Monozyten-Subpopulationen nach Therapie der hochgradigen AS könnte hierzu einen wertvollen Beitrag leisten.

3. Methodik

3.1. Allgemein

Im Zeitraum vom 01.09.2013 bis zum 31.12.2016 wurden Patienten im Rahmen ihrer stationären Behandlung in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte für die Studie gescreent und rekrutiert. Die Nachuntersuchungen fanden in der Hochschulambulanz der Klinik statt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligt (EA1/175/12). Die Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Patienten zur Teilnahme an der Studie fand mindestens 24 Stunden vor der Teilnahme an der Studie statt.

Die Patienten wurden unmittelbar vor dem SAVR oder der TAVI, sowie drei Monate und sechs Monate nach dem jeweiligen Eingriff einer Anamnese, klinischen Untersuchung, Echokardiographie sowie einer Blutentnahme mittels peripherer Venenpunktion unterzogen.

Die Aufbereitung der entnommenen Blutproben zur Ermittlung der Monozyten-Subpopulationen fand am *Center for Cardiovascular Research (CCR)*, Charité – Universitätsmedizin Berlin, statt.

3.2. Studiendesign

3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

3.2.1.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden volljährige Patienten, die nach einer Aufklärung einer Teilnahme an der Studie schriftlich zugestimmt haben und aus einem der folgenden Gründe behandelt wurden:

- hochgradige AS mit geplantem, elektivem SAVR
- hochgradige AS mit geplanter, elektiver TAVI

3.2.1.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eines/mehrere der folgenden Kriterien zutrafen:

- Kongenitale bikuspidale Aortenklappe
- Akutes Koronarsyndrom oder Schlaganfall innerhalb der letzten 30 Tage
- Zeichen einer akuten Infektion, einer Sepsis oder *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) oder eine Leukozytose ($>11 \cdot 10^3/\mu\text{l}$; Normwerte $4.5\text{--}11.0 \cdot 10^3/\mu\text{l}$)
- Erhöhte CRP-Werte ($>15 \text{ mg/dl}$)
- Akute infektiöse Erkrankung oder aktuelle Notwendigkeit zur antibiotischen Therapie
- Rheumatische oder nicht-rheumatische Autoimmunerkrankung, welche eine inflammatorische Reaktion bewirken kann
- Aktuelle immunsuppressive Therapie
- Fortgeschrittene akute oder chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Andauerndes Vorliegen einer malignen (Krebs-)Erkrankung
- Akute Knochenfrakturen
- Operationen innerhalb der letzten 30 Tage

Insgesamt wurden 1.268 Patienten mit Aortenklappenvitium hinsichtlich ihrer Eignung zur Studienteilnahme überprüft. Davon wiesen 694 Patienten eine hochgradige AS auf und wurden für einen SAVR bzw. eine TAVI-Therapie geplant. 598 dieser Patienten wiesen Ausschlusskriterien auf oder waren nicht gewillt an der Studie teilzunehmen, sodass 51 TAVI- und 29 SAVR-Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die Häufigkeiten der Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 aufgeführt. Studienteilnehmer, die das 6-Monats-Follow-Up (FUP) abgeschlossen haben, wurden in die finale Analyse eingeschlossen. Dies waren in der SAVR-Gruppe 25 Patienten und in der TAVI-Gruppe 44 Patienten (Details siehe Abbildung 2).

Tabelle 2. Ausschlusskriterien der gescreeenten Patienten

Grund	SAVR	TAVI
	n	n
Kongenitale bikuspidale Aortenklappenstenose	26	–
Akutes Koronarsyndrom <30 Tage	16	12
TIA/Schlaganfall <30 Tage	3	3
Akute Infektionen, Endokarditis, Sepsis, SIRS mit Fieber, Leukozytose, CRP-Werte >15 mg/dl, aktuelle Antibiotikatherapie, Infektion <30 Tage	53	89
Rheumatische oder nicht-rheumatische Autoimmunerkrankungen mit einer entzündlichen Reaktion, aktuell immunsuppressive Therapie	19	32
Fortgeschrittene akutes oder chronische Niereninsuffizienz	8	39
Andauernde maligne (Krebs-)Erkrankungen	16	57
Akute Knochenfrakturen	4	4
Operation <30 Tage	2	1
Zustimmungsfähigkeit nicht gegeben	9	13
Gesamtsumme	156	250

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440506907).

Abkürzungen. SAVR: Surgical Aortic Valve Replacement. TAVI: Transfemoral Aortic Valve Implantation. TIA: transitorische ischämische Attacke. SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome. CRP: C-reaktives Protein.

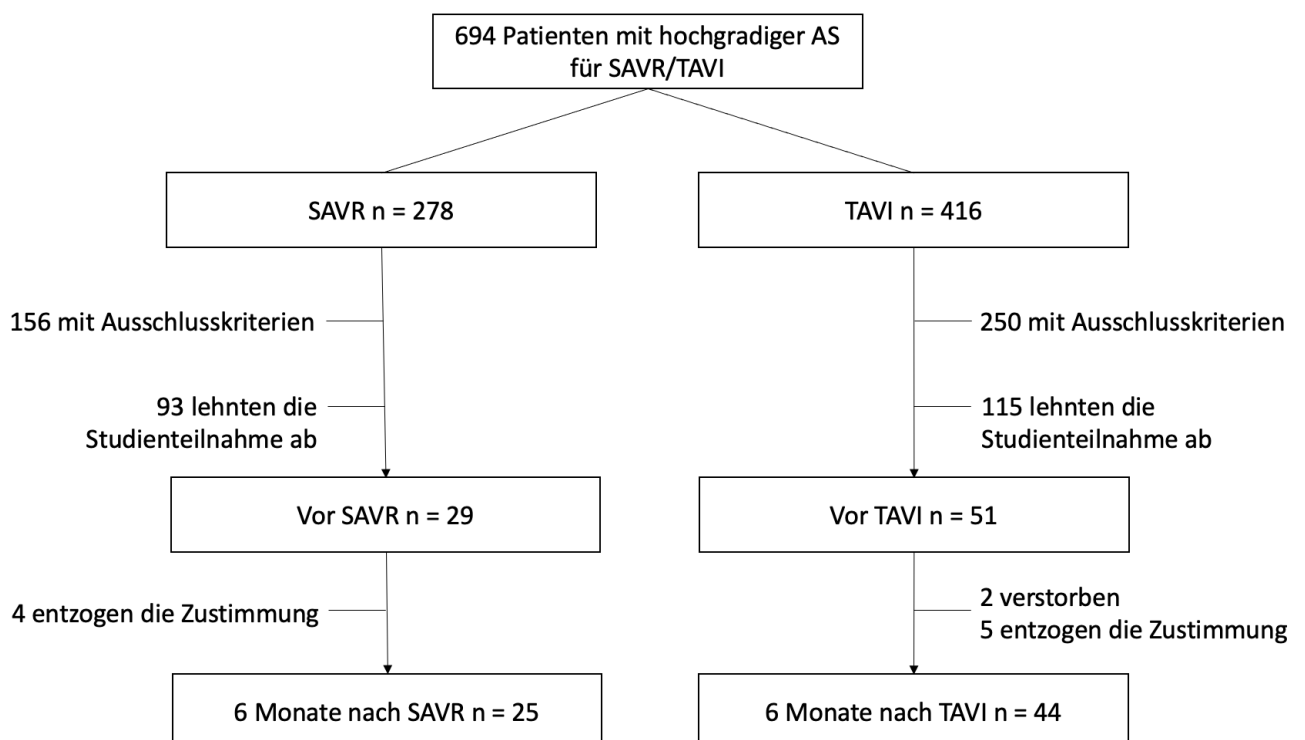


Abbildung 2. Darstellung des Ein- und Ausschlusses von Patienten.

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882430902059).

3.2.2. Parameter der Datenerhebung

Folgende Daten wurden im Rahmen der Studie erhoben:

- Demographische Charakteristika: Alter, Geschlecht
- Körperliche Merkmale: Körperoberfläche, BMI, Blutdruck, Herzfrequenz
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen: insbesondere koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, perkutane Koronarintervention (PCI), Bypass-Operationen (CABG), TIA (transitorische ischämische Attacke)/Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Vorhofflimmern
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Hypercholesterinämie, nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ 2 (NIDDM), insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ 2 (IDDM), aktuelles Rauchen, ehemals Rauchen, Zigarettenkonsum (gemessen in *pack years*), positive Familienanamnese, Bluthochdruck
- Scores: EuroSCORE II^{145,146}, *Society of Thoracic Surgeons*-Score (STS-Score), *Society of Thoracic Surgeons*-Morbidity (STS-Morbidity)¹⁴⁷
- Daten der Intervention: Art der Intervention, Art der Klappenprothese, periprozedurale Komplikationen (TIA, Schlaganfälle, Myokardinfarkte, Wundinfektionen, Perikarderguss und periprozedurale Tamponade)
- Klinische Symptome: Dyspnoe nach der NYHA-Klassifikation¹⁴⁸, Angina pectoris nach CCS¹⁴⁹, stattgehabte Synkopen
- Elektrokardiogramm (EKG)
- Echokardiographie: AÖF, transaortale maximale Geschwindigkeit (V_{max}) in m/s, maximaler und mittlerer transaortaler Druckgradienten (DG) in mmHg, Lokalisation und Grad der Insuffizienz der Aortenklappe, sowie die LVEF in Prozent.
- Aktuelle Medikation des Patienten
- Labor (erhoben durch das Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH)
 - Differenzialblutbild, Cholesterin, *Low-Density-Lipoprotein*-Cholesterin (LDL-Cholesterin), HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Kreatinin, GFR, NT-proBNP
 - Laborchemische Entzündungsparameter: Leukozyten, CRP, IL-6, TNF- α
- Monozyten-Subpopulationen und -Aktivierung in der Durchflusszytometrie in EDTA-Vollblut

3.2.2.1. Zeitpunkte der Datenerhebungen

Vor dem jeweiligen Klappeneingriff (definiert als Baselinezeitpunkt) erfolgte eine Anamnese, körperliche Untersuchung, ein EKG, eine Echokardiographie und eine Blutuntersuchung zur Bestimmung der Laborparameter und der Monozyten-Subpopulation im Durchflusszytometer (siehe Tabelle 3). Nach dem Eingriff wurden periprozedurale Komplikationen wie TIA/Schlaganfall, Myokardinfarkt, Perikarderguss und periprozedurale Tamponade, sowie Wundinfektionen durch Auswertung des Operationsberichtes und der Entlassungsepikrise erhoben.

Drei und sechs Monate nach dem SAVR bzw. der TAVI fanden die Follow-Up-Untersuchungen in der kardiologischen Hochschulambulanz der Charité – Universitätsmedizin Berlin statt. Es wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Parameter erhoben. Alle Studienteilnehmer nahmen am 3- und 6-Monats-FUP teil. Davon ausgenommen sind fünf Patienten der SAVR-Gruppe und acht Patienten der TAVI-Gruppe, die nicht am 3-Monats-FUP teilnahmen.

Tabelle 3. *Erhobene Daten bei Baseline sowie zum 3-Monats-Follow-Up und 6-Monats-Follow-Up*

Daten	Zeitpunkt		
	Baseline	3-Monats-FUP	6-Monats-FUP
<u>Baseline-Charakteristika</u>			
demographische Merkmale	X		
körperliche Merkmale	X		
kardiovaskuläre Risikofaktoren	X		
kardiovaskuläre Vorerkrankungen	X		
Scores	X		
Daten der Intervention	X		
<u>Anamnese</u>			
Dyspnoe (NYHA) ¹⁴⁸	X	X	X
Angina pectoris nach CCS ¹⁴⁹	X	X	X
stattgehabte Synkopen	X	X	X
<u>Untersuchungen</u>			
körperliche Untersuchung	X	X	X
EKG	X	X	X
Echokardiographie	X	X	X
<u>aktuelle Medikation des Patienten</u>			
	X	X	X
<u>Labor</u>			
	X	X	X
<u>Durchflusszytometrie</u>			
Monozyten-Subpopulationen	X	X	X
Monozytenaktivierung	X	X	X

Anmerkung. In Anlehnung an Hewing et al.¹⁴⁴.

Abkürzungen. FUP: Follow-Up. NYHA: New York Heart Association. CCS: Canadian Cardiovascular Society. EKG: Elektrokardiogramm.

3.3. Materialien

Tabelle 4. *Materialien*

Bezeichnung		Hersteller
<u>Laborgeräte</u>		
Zentrifuge	Centrifuge 5810 R	Eppendorf
Vibrationsmischer	Vortex-Genie 2	Bender und Hobein GmbH
Durchflusszytometer	CyAn™ ADP Flow Cytometer	Beckman Coulter, Inc.
Pipetten	Research plus-Pipetten (10µl, 20 µl, 100µl, 200µl, 1000µl)	Eppendorf
Kühlschrank 4°C		Liebherr
Stoppuhr	Stoppuhr Dual-Timer TR 118	Oregon Scientific
<u>Verbrauchsmaterialien</u>		
Blutentnahmeröhrchen	VACUETTE® Blutentnahmeröhrchen (EDTA, Heparin, Na-Citrat)	Greiner Bio-One Int.
Flügelkanüle	Sicherheitsblutentnahmeset	Greiner Bio-One Int.
Einweghalter	HOLDEX® Einweghalter	Greiner Bio-One Int.
Zentrifugenröhrchen	Konische Zentrifugenröhrchen (15ml, 50ml)	Falcon™
Pipettenspitzen	epT.I.P.S.-Pipettenspitzen (10µl, 20µl, 200µl, 1000µl)	Eppendorf
Polystyren-Röhrchen	Röhre 5ml	Sarstedt AG & Co. KG
<u>Fertiglösungen</u>		
Pufferlösung	Dubeccos's Phosphatgepufferte Salzlösung ohne Ca ²⁺ und Mg (DPBS)	Gibco™
Erythrozyten-Lyse	EasyLyse™	Agilent Technologies Inc.
<u>Software</u>		
IBM® SPSS® Statistics for Mac	Version 23	IBM®
Summit 4.4		Beckman Coulter, Inc.
Microsoft Excel® for Mac	Version 16.16.9 (190412),	Microsoft Corporation
Microsoft® Word for Mac	Version 16.43 (20110804)	Microsoft Corporation

Die zur Durchflusszytometrie verwendeten Antikörper richten sich gegen die in der Tabelle 5 aufgeführten humanen Oberflächenmarker:

Tabelle 5. *Antikörper*

Oberflächenmarker	Fluorochrom	Isotyp	Klon
CD86	PE	IgG2b	IT2.2
CD14	PacificBlue™	IgG2a	M5E2
CD16	APC	IgG1	3G8
CD11b	PE/Cy7	IgG1	ICRF44

Anmerkung. Hersteller: BioLegend, San Diego, U. S. A

Abkürzungen. PE: Phycoerythrin. APC: Allophycocyanin. PE/Cy7: Phycoerythrin-Cyanine7.

3.4. Durchflusszytometrie

Die Monozyten-Subpopulationen wurden durch Markierung der Monozyten mit fluoreszierenden Antikörpern und anschließender Vermessung im Durchflusszytometer bestimmt.

3.4.1. Durchführung der Durchflusszytometrie

Die Blutproben wurden innerhalb von 4 Stunden nach der Entnahme analysiert. Zunächst wurden zwei Polystyren-Röhrchen vorbereitet. Eines wurde mit folgenden Antikörpern versehen: 1 µl CD86, 2 µl CD14, 1 µl CD16, 5 µl CD11b. Das zweite Röhrchen diente als Negativkontrolle (ohne Antikörper). Beiden Röhrchen wurden jeweils 200 µl Vollblut hinzugefügt. Die Proben wurden für 15 Minuten bei 4°C unter Lichtausschluss inkubiert, daraufhin mit 2 ml EasyLyse™-Lysereagenz versehen und für weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss inkubiert. Das EasyLyse™ Lysereagenz dient der Lysierung von Erythrozyten, welche unlysiert die Qualität der Analyse im Durchflusszytometer verschlechtern. Die auf diese Weise vorbereiteten und markierten Proben wurden mit 300 g für 5 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend verworfen. Das verbleibende zelluläre Material (Zellpellet) wurde mit 400 µl DPBS resuspendiert und in den Durchflusszytometer gegeben.

Mittels Durchflusszytometrie werden Zellhäufigkeiten ermittelt und einzelne Zellen mithilfe von Streulicht- und Antikörperfluoreszenzmessung typisiert. Dazu wird zunächst die Zellsuspension aus dem Polystyren-Röhrchen angesaugt und in die *flow cell* genannte Durchflusskammer geleitet. Durch Verringerung des Durchmessers der *flow cell* kommt es zu einer Beschleunigung und Aneinanderreihung der Zellen in ihrer Hüllflüssigkeit (*sheath fluid*, hier DPBS)^{150,151}. Dieser Vorgang der sogenannten hydrodynamischen Fokussierung ermöglicht die gleichmäßige Verteilung der einzelnen Zellen¹⁵¹. Hierdurch werden die einzelnen Zellen nacheinander am Analysepunkt durch verschiedene Laserstrahlen getroffen, infolgedessen es zur Streuung des Lichts kommt. Diese Streulichtreaktion ermöglicht eine Bestimmung der inneren Beschaffenheit der Zelle (Vorwärtsstreulicht, *forward scatter*, FSC) und der Größe der Zelle (Seitwärtsstreulicht, *side scatter*, SSC). Dadurch lassen sich Lymphozyten, Monozyten und Zelldetritus voneinander differenzieren. Gleichzeitig mit der Messung der Streulichtreaktion wird die Fluoreszenzreaktion gemessen. Die Fluoreszenzreaktion entsteht durch die Stimulation der an Oberflächenmarker gebundenen, fluoreszierenden Antikörper (Fluorochrome) durch spezifische Laser. Wurde eine Zelle durch ein Fluorochrom markiert, wird das Licht in einer spezifischen Wellenlänge absorbiert und emittiert (siehe Tabelle 6). Diese Emission ist in einem, für jedes Fluorochrom spezifischen, Wellenlängenbereich messbar und ermöglicht es, mehrere Oberflächenmarker einer Zelle zu

bestimmen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Fluorochrome Allophycocyanin (APC), PacificBlue™ (PB), Phycoerythrin (PE) und Phycoerythrin-Cyanine7 (PE/Cy7) verwendet. Das emittierte Licht der Fluorochrome wird in dem jeweiligen charakteristischen Emissionsmaximum erfasst und ermöglicht dadurch eine Zuordnung von Oberflächenmarkern mit nur geringer Überlappung der Frequenzspektren, was die Notwendigkeit einer Kompensation dieser Überlappungen minimiert. Die kombinierte Vermessung des FSC/SSC sowie der Fluorochrome führt zu einer genauen Immuntypisierung der registrierten Zellen.

Bei dem verwendeten CyAn™ ADP Flow Cytometer können bis zu 70.000 Zellen pro Sekunde in FSC/SSC und bis zu 9 Fluoreszenzmarker bestimmt werden. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Oberflächenmarker wurden dabei jeweils mithilfe folgender Fluorochrome gemessen: CD86 auf PE, CD CD14 auf PB, CD16 auf APC und CD11b auf PE/Cy7 (s. Tabelle 6). Es wurden mindestens 100.000 Monozyten für jede Probe vermessen. Ein Monozyt entspricht dabei einem gemessenen Event.

Tabelle 6. *CyAn ADP Analyzer: Parameter*

Datenpunkt	Abkürzung	Lasere	Oberflächenmarker	Exzitationsmaximum	Emissionsmaximum
		nm		nm	nm
<u>Streulichtparameter</u>					
Vorwärtsstreulicht	FSC	488			
Seitwärtsstreulicht	SSC	488			
<u>Fluorochrom</u>					
Phycoerythrin	PE	488	CD86	490; 565	578
PacificBlue™	PB	405	CD14	410	455
Allophycocyanin	APC	635	CD16	650	661
Phycoerythrin-Cyanine7	PE/Cy7	488	CD11b	496; 546	785

Anmerkung. Nach Beckman Coulter¹⁵² und Rahman¹⁵³.

Abkürzungen. APC: Allophycocyanin; PB: PacificBlue; PE: Phycoerythrin; PE/CY7: Phycoerythrin-Cyanine7.

3.4.2. Auswertung der Durchflusszytometrie-Daten

Die Auswertung der gewonnenen Daten der Durchflusszytometrie erfolgte mithilfe der Software Summit 4.4. Dabei wurden die einzelnen Events grafisch in sogenannten Plots dargestellt. In diesen Plots werden die Events anhand der Intensität des Signals an zwei Achsen aufgetragen und verglichen. Daraus lassen sich mit sogenannten Gates Untergruppen auswählen, Verunreinigungen ausblenden und relevante Untergruppen in weiteren Plots auf ihre Eigenschaften analysieren. Die Gating-Strategie wurde in Anlehnung an Zawada et al.⁴⁸ durchgeführt (Abbildung 3): Zunächst wurden alle Leukozyten im FSC/SSC-Plot ausgewählt (Gate 1). Danach wurden die Monozyten anhand ihrer CD86-Positivität selektiert (Gate 2). Dann wurden in einem weiteren FSC/SSC-Plot Ausreißer für die ausgewählten Monozyten eliminiert (Gate 3) und die ausgewählten Events nach CD14/CD16-Positivität dargestellt (Gate 4). CD14⁺⁺CD16⁻ Monozyten wurden als klassische Monozyten identifiziert (blau), CD14⁺⁺CD16⁺ Monozyten wurden als intermediäre Monozyten (rot) und CD14⁺CD16⁺⁺ Monozyten wurden als nicht-klassische Monozyten (grün) identifiziert. Die Trennung der drei Monozyten-Subpopulationen erfolgte dabei nach der Methodik von Zawada et al.⁴⁸. Die Monozytenaktivierung wurde anhand der medianen Fluoreszenzintensität (MFI) der CD11b-markierten Monozyten für jede Subpopulation getrennt ermittelt. Die Auswertung wurde von zwei unabhängigen, verblindeten Auswertern in allen Gruppen durchgeführt und die Werte aus beiden Analysen für jede untersuchte Probe gemittelt.

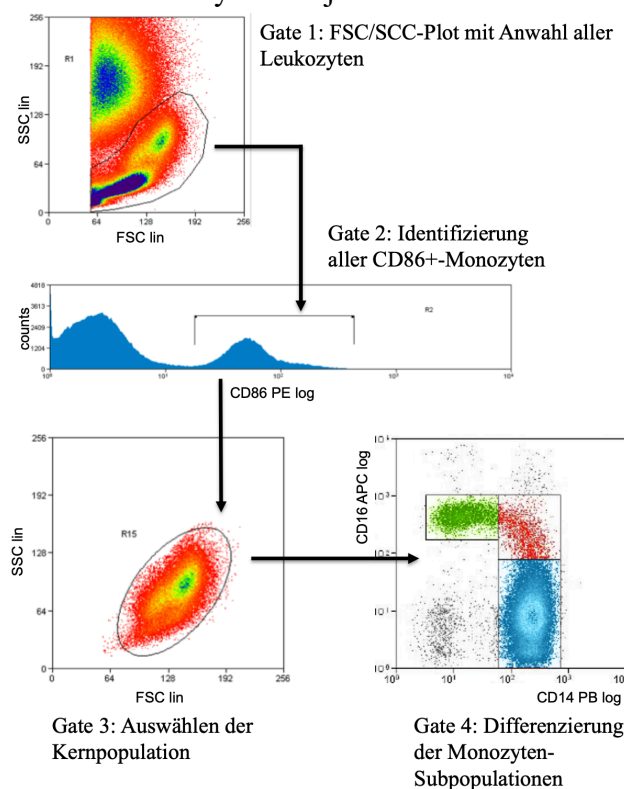


Abbildung 3. Gating-Strategie im Durchflusszytometer.

Anmerkung. Nach Hewing et al.⁸¹ (Lizenznummer 4882440506907) und Zawada et al.⁴⁸.

3.5. Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM® SPSS®, Version 23. Die Ergebnisse wurden dabei für normalverteilte Daten als Mittelwert mit der jeweiligen Standardabweichung und bei nicht-normalverteilten Daten (sog. schiefen Daten) als Median mit Interquartilsangaben angegeben. Kategorische Daten wurden als absolute Zahlen mit entsprechenden Prozenten angegeben.

Die Analyse von numerischen Daten erfolgte mithilfe des Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Variablen und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (*Wilcoxon's signed rank test*) für abhängige Variablen. Kategorische Werte wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Test für unabhängige Daten sowie dem McNemar-Test für abhängige Daten ausgewertet.

Zur Auswertung der Daten aller Patienten sowie der Gruppen SAVR/TAVI wurde gleichermaßen verfahren. Ein ermittelter p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

3.6. Konfounder-Analyse

Im Rahmen der durchgeführten Literaturlauswertung (siehe Kapitel 1.2.2) wurden mögliche Konfounder-Variablen identifiziert. Eine Analyse des Einflusses der identifizierten Konfounder auf den Anteil der intermediären Monozyten zum 6-Monats-FUP wurde mithilfe einer multiplen linearen Regression durchgeführt. Es wurde auf Kolinearität geachtet.

Es wurden folgende mögliche Konfounder identifiziert:

- Geschlecht
- Alter
- BMI
- Dyspnoe nach NYHA¹⁴⁸
- anamnestische Angaben zu kardiovaskulären Vorerkrankungen
- periprozedurale Komplikationen
- Kreatinin
- Leukozyten
- NT-pro-BNP
- Statin-Einnahme
- Einnahme von ACE-Hemmern

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Charakteristika und Laborwerte

4.1.1. Baseline-Daten

Alle erhobenen Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 7 dargestellt. Nachfolgend werden die signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der SAVR- und TAVI-Gruppe beschrieben. TAVI-Patienten weisen ein höheres mittleres Alter auf, erhielten häufiger eine PCI und wiesen höhere Werte im EuroSCORE II, STS- sowie STS-Morbidity-Score auf. Die Patienten der TAVI-Gruppe waren stärker von Dyspnoe (gemessen nach NYHA¹⁴⁸) als Patienten der SAVR-Gruppe betroffen. Bei den Ergebnissen der Auswertung der echokardiographischen Parametern fiel bei der TAVI-Gruppe eine geringere V_{max}, ein geringerer maximaler und mittlerer DG auf; die AÖF war vergleichbar groß in beiden Gruppen. Patienten der TAVI-Gruppe nahmen häufiger Statine, Beta-Blocker und P2Y₁₂-Hemmer ein.

Tabelle 7. Baseline-Charakteristika aller Patienten sowie der SAVR- und TAVI-Gruppe

Parameter	alle Patienten n=69	SAVR n=25	TAVI n=44	p-Wert
<u>demographische Merkmale</u>				
Alter, Jahre	75,8 ± 9,0	68,1 ± 8,0	80,2 ± 6,1	<0,001
Geschlecht				0,802
Männlich, n (%)	36 (52,0)	14 (56,0)	22 (50,0)	
Weiblich, n (%)	33 (48,0)	11 (44,0)	22 (50,0)	
<u>körperliche Merkmale</u>				
BMI	27,1 ± 4,0	27,6 ± 3,6	26,9 ± 4,2	0,306
Systolischer Blutdruck, mmHg	131,8 ± 13,9	133,5 ± 16,6	130,9 ± 12,3	0,615
Diastolischer Blutdruck, mmHg	74,5 ± 9,9	73,9 ± 10,1	74,8 ± 9,9	0,622
Herzfrequenz, /min	73,5 ± 10,7	75,9 ± 11,3	72,3 ± 10,3	0,192
<u>kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</u>				
Hypercholesterinämie	32 (46,4)	10 (40,0)	22 (50,0)	0,461
NIDDM	13 (18,8)	3 (12,0)	10 (22,7)	0,349
IDDM	11 (15,9)	4 (16,0)	7 (15,9)	1,0
Nikotinabusus	27 (39,1)	12 (48,0)	15 (34,1)	0,309
Aktueller Nikotinabusus	9 (13,0)	2 (8,0)	7 (15,9)	0,471
Positive Familienanamnese	20 (29)	6 (24,0)	14 (31,8)	0,587
Art. Hypertonus	58 (84,1)	21 (84,0)	37 (84,1)	1,0
<u>kardiovaskuläre Vorerkrankungen, n (%)</u>				
KHK	37 (53,6)	12 (48,0)	25 (56,8)	0,616
Myokardinfarkt	12 (17,4)	4 (16,0)	8 (18,2)	0,548
PCI	17 (24,6)	1 (4,0)	16 (36,4)	0,003
CABG	7 (10,1)	1 (4,0)	6 (13,6)	0,409
TIA/Apoplex	5 (7,2)	1 (4,0)	4 (9,1)	0,646
pAVK	7 (10,1)	2 (8,0)	5 (11,4)	1,0
VHF	32 (46,4)	4 (16,0)	18 (40,9)	0,058
Paroxysmales VHF	8 (11,6)	1 (4,0)	7 (15,9)	
Persistierendes VHF	5 (7,2)	2 (8,0)	3 (6,8)	
Permanentes VHF	9 (13,0)	1 (4,0)	8 (18,2)	
<u>Scores, %</u>				
EuroSCORE II	2,6 (1,3-4,9)	1,3 (0,8-1,9)	3,6 (2,3-5,7)	<0,001
STS-Score	1,7 (1,3-2,9)	1,3 (1,0-1,6)	2,5 (1,4-3,9)	<0,001
STS-Morbidity	14,0 (10,5-17,9)	10,1 (8,7-12,6)	15,6 (13,3-19,1)	<0,001

Parameter	alle Patienten n=69	SAVR n=25	TAVI n=44	p-Wert
<u>Anamnese, n (%)</u>				
Dyspnoe nach NYHA ¹⁴⁸				0,023
I	11 (15,9)	8 (32,0)	3 (6,8)	
II	26 (37,7)	9 (36,0)	17 (38,6)	
III	30 (43,5)	7 (28,0)	23 (52,3)	
IV	2 (2,9)	1 (4,0)	1 (2,3)	
Angina pectoris nach CCS ¹⁴⁹	20 (29,0)	7 (28,0)	13 (29,5)	1,0
Stattgehabte Synkopen	16 (23,2)	8 (32,0)	8 (18,2)	0,24
<u>Echokardiographische Parameter</u>				
AÖF ^a , cm ²	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,767
Vmax ^b , m/s	4,0 ± 0,9	4,4 ± 0,9	3,8 ± 0,8	0,004
Max. DG ^c , mmHg	68,5 ± 23,3	84,0 ± 13,6	60,1 ± 23,3	<0,001
Mittlerer DG ^c , mmHg	41,3 ± 13,6	49,8 ± 9,2	37,3 ± 13,6	0,001
Insuffizienz vor Intervention, n (%)	53 (76,8)	14 (56,0)	29 (88,6)	0,580
LVEF ^d , %	53,2 ± 11,3	55,0 ± 9,6	52,3 ± 12,2	0,246
<u>aktuelle Medikation, n (%)</u>				
ASS	37 (53,6)	12 (48,0)	25 (56,8)	0,616
P2Y ₁₂ -Hemmer	12 (17,4)	1 (4,0)	11 (25,0)	0,044
Antikoagulation	20 (29,0)	4 (16,0)	16 (36,4)	0,100
Beta-Blocker	59 (85,5)	18 (72,0)	41 (93,2)	0,029
ACE-Inhibitor	24 (34,8)	11 (44,0)	13 (29,5)	0,295
AT ₁ -Antagonist	28 (40,6)	4 (16,0)	24 (54,5)	0,002
Statin	39 (56,5)	10 (40,0)	29 (65,9)	0,046
Anderer Cholesterinsenker	1 (1,4)	-	1 (2,3)	1,0
CCB	23 (33,3)	6 (24,0)	17 (38,6)	0,290
Schleifendiuretika	28 (40,6)	7 (28,0)	21 (47,7)	0,132
Thiazide	17 (24,6)	5 (20,0)	12 (27,3)	0,572
Spirolacton	13 (18,8)	2 (8,0)	11 (25,0)	0,113

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644).

a: Die AÖF lag bei fünf Patienten nicht vor. Das Vorliegen einer hochgradigen AS wurde entsprechend der Leitlinie diagnostiziert^{154,155}. b: n=17. c: n=19. d: n=24.

Die Daten sind als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD), Median mit Interquartilsabständen oder als absolute Zahlen mit den entsprechenden Prozenten angegeben. p-Werte wurden zwischen den Gruppen TAVI und SAVR mithilfe des Mann-Whitney-U-Test (numerische Daten) und Chi-Quadrat-Test (kategorische Daten) berechnet.

Abkürzungen. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation. BMI: Body-Mass-Index. NIDDM: Nicht-Insulinabhängiger Diabetes mellitus. IDDM: Insulinabhängiger Diabetes mellitus. KHK: Koronare Herzerkrankung. PCI: Perkutane Koronarintervention. CABG: koronararterielle Bypass-Operation. TIA: transitorisch ischämische Attacke. pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit. VHF: Vorhofflimmern. STS: Society of Thoracic Surgeons. NYHA: New York Heart Association. CCS: Canadian Cardiovascular Society. AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche. DG: Druckgradient. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion. ASS: Acetylsalicylsäure. ACE-Inhibitor: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor. AT₁-Antagonist: Angiotensin-1-Antagonist. CCB: Calcium-Kanal-Blocker.

4.1.1.1. Periprozedurale Komplikationen

Periprozedurale Komplikationen finden sich in Tabelle 8. In der SAVR-Gruppe trat ein Perikarderguss auf. In der TAVI-Gruppe kam es zu vier TIA/Minor Stroke-Ereignissen, zwei Perikardergüssen sowie einer periprozeduralen Tamponade.

Tabelle 8. *Periprozedurale Komplikationen in der SAVR- und TAVI-Gruppe*

Parameter	alle Patienten n=69	SAVR n=25	TAVI n=44	p-Wert
TIA/Minor Stroke, n (%)	4 (5,8)	-	4 (9,1)	0,289
Major Stroke, n (%)	-	-	-	-
nicht-tödlicher Myokardinfarkt, n (%)	-	-	-	-
Infektion der Wunde, n (%)	-	-	-	-
Perikarderguss, n (%)	3 (4,3)	1 (4,0)	2 (4,5)	1,0
periprozedurale Tamponade, n (%)	1 (1,4)	-	1 (2,3)	1,0

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644). Die Daten sind als absolute Zahlen mit den entsprechenden Prozenten angegeben. p-Werte zwischen den Gruppen SAVR und TAVI wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Test berechnet.

Abkürzungen. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation. TIA: transitorische ischämische Attacke.

4.1.1.2. Laborwerte

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen zum Baselinezeitpunkt finden sich in Tabelle 9. Im Vergleich zur SAVR-Gruppe zeigte die TAVI-Gruppe signifikant niedrigere Cholesterin- und LDL-Werte. Bei TAVI-Patienten waren die Werte für Kreatinin und NT-proBNP im Vergleich zur SAVR-Gruppe signifikant erhöht; die GFR war signifikant geringer.

Tabelle 9. *Baseline-Laborwerte aller Patienten sowie der SAVR- und TAVI-Gruppe*

Parameter	alle Patienten n=69	SAVR n = 25	TAVI n= 44	p-Wert
Cholesterin, mg/dl	181,0 ± 42,6	209,0 ± 35,8	165,2 ± 37,9	<0,001
LDL-Cholesterin, mg/dl	110,8 ± 37,2	135,5 ± 26,6	96,8 ± 35,9	<0,001
HDL-Cholesterin, mg/dl	55,7 ± 17,5	55,2 ± 16,6	56,0 ± 18,2	0,901
Triglyzeride, mg/dl	126,5 ± 60,3	141,3 ± 71,0	118,0 ± 52,3	0,114
Kreatinin, mg/dl	1,04 ± 0,34	0,89 ± 0,17	1,12 ± 0,38	0,012
GFR, ml/min	65,6 ± 18,6	77,64 ± 11,8	58,7 ± 18,3	<0,001
NT-proBNP, pg/ml	985,0 (348,0-2.148,0)	314,5 (152,0-688,0)	1.600,0 (711,0-2.596,0)	<0,001

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644). Die Daten sind als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsabständen angegeben. p-Werte zwischen den Gruppen SAVR und TAVI wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Test (numerische Daten) und Chi-Quadrat-Test (kategorische Daten) berechnet.

Abkürzungen. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation. LDL: low-density Lipoprotein. HDL: high-density-Lipoprotein. GFR: glomeruläre Filtrationsrate. NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

4.1.2. 3-Monats-Follow-Up

Das 3-Monats-FUP fand im Median 104 Tage nach der Intervention statt (Interquartilsabstand (IQR): 91-124 Tage). Es fand im Median in der SAVR-Gruppe nach 112 Tagen (IQR: 97-129 Tage) und in der TAVI-Gruppe nach 100 Tagen (IQR: 87-113 Tage) statt.

4.1.2.1. Ergebnisse der Auswertung aller Patienten

In Tabelle 10 sind die Charakteristika aller Patienten zum 3-Monats-FUP dargestellt. Im Vergleich zum Baselinezeitpunkt traten bei allen Patienten signifikant weniger Synkopen auf. Hingegen war die Dyspnoe-Symptomatik (klassifiziert nach NYHA¹⁴⁸) nach 3 Monaten noch nicht signifikant verbessert. Die Parameter der Echokardiographie verbesserten sich signifikant: Die AÖF vergrößerte sich, die Vmax, der maximale DG und der mittlere DG nahmen ab. Der Anteil von Patienten mit Einnahme von ASS sowie P2Y₁₂-Hemmern nahm zu.

Die Auswertung der Laborwerte aller Patienten zum 3-Monats-FUP, dargestellt in Tabelle 11, ergab eine signifikante Verminderung der GFR und einen signifikanten Anstieg der Werte für Kreatinin. Die übrigen Laborwerte unterschieden sich nicht signifikant vom Baselinezeitpunkt.

Tabelle 10. Charakteristika aller Patienten zum 3-Monats-Follow-Up

Parameter	alle Patienten n=56	p-Wert
<u>Anamnese^a, n (%)</u>		
Dyspnoe nach NYHA ¹⁴⁸		0,215
I	20 (37,0)	
II	25 (46,3)	
III	1 (1,9)	
IV	8 (41,6)	
Angina pectoris nach CCS ¹⁴⁹	8 (14,8)	0,143
stattgehabte Synkopen	1 (1,9)	<0,001
<u>Echokardiographie^b, n (%)</u>		
AÖF, cm ²	1,9 ± 0,5	<0,001
Vmax, m/s	2,0 ± 0,5	<0,001
max. DG, mmHg	16,3 ± 7,0	<0,001
mittlerer DG, mmHg	8,9 ± 4,1	<0,001
LVEF, %	46,0 ± 7,7	0,166
<u>aktuelle Medikation^a, n (%)</u>		
ASS	37 (68,5)	0,019
P2Y ₁₂ -Hemmer	21 (38,9)	0,002
Antikoagulation	15 (27,8)	1,0
Beta-Blocker	48 (88,9)	0,344
ACE-Inhibitor	23 (42,6)	0,549
AT ₁ -Antagonist	19 (35,2)	1,0
Statin	35 (66,0)	0,302
anderer Cholesterinsenker	1 (1,9)	1,00
CCB	15 (27,8)	0,508
Schleifendiuretika	24 (44,4)	0,388
Thiazide	13 (24,1)	1,0
Spironolacton	6 (11,1)	1,0

Anmerkung. a: n=54. b: n=56.

Die Daten sind als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) oder als absolute Zahlen mit den entsprechenden Prozenten angegeben. p-Werte wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Test (numerische Daten) und Chi-Quadrat-Test (kategorische Daten) berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. NYHA: New York Heart Association. CCS: Canadian Cardiovascular Society. AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche. DG: Druckgradient. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion. ASS: Acetylsalicylsäure. ACE-Inhibitor: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor. AT₁-Antagonist: Angiotensin-1-Antagonist. CCB: Calcium-Kanal-Blocker.

Tabelle 11. *Laborwerte zum 3-Monats-Follow-Up*

Parameter	alle Patienten n=56	p-Wert
Cholesterin, mg/dl	178,6 ± 44,4	0,458
LDL-Cholesterin, mg/dl	103,8 ± 39,6	0,100
HDL-Cholesterin, mg/dl	55,2 ± 16,6	0,317
Triglyzeride, mg/dl	147,3 ± 101,2	0,107
Kreatinin, mg/dl	1,08 ± 0,33	0,005
GFR, ml/min	61,9 ± 17,1	0,003
NT-proBNP, pg/ml	464,0 (228,0-1.422,8)	0,067

Anmerkung. Die Daten wurden als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) und Median mit Interquartilsabständen angegeben. p-Werte wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. LDL: low-density-Lipoprotein. HDL: high-density-Lipoprotein. GFR: glomeruläre Filtrationsrate. NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

4.1.2.2. Ergebnisse der Auswertung nach Gruppen

Tabelle 12 zeigt die Charakteristika zum 3-Monats-FUP nach Gruppen. Im Vergleich zum Ausgangswert wurde im 3-Monats-FUP in beiden Gruppen ein signifikant geringerer Anteil von Synkopen sowie verminderte Werte von Vmax, maximalem DG und mittlerem DG festgestellt. Die AÖF nahm signifikant in beiden Gruppen zu. In der TAVI-Gruppe nahm die Anzahl von Patienten mit Einnahme von P2Y₁₂-Hemmern entsprechend des klinikinternen Behandlungsstandards nach TAVI signifikant zu. Die übrigen Werte veränderten sich nicht signifikant zum Baselinezeitpunkt.

Tabelle 13 zeigt die Laborwerte der Gruppen zum 3-Monats-FUP sowie die p-Werte im Vergleich zum Baselinezeitpunkt. Die Werte von LDL-Cholesterin nahmen in der SAVR-Gruppe signifikant ab. In der TAVI-Gruppe nahm der Wert für NT-proBNP ab; der Kreatinin-Wert stieg an. Die übrigen Werte der Blutuntersuchung waren nicht verändert.

Tabelle 12. Charakteristika der SAVR- und TAVI-Gruppe zum 3-Monats-Follow-Up

Parameter	SAVR n=20	p-Wert	TAVI n=36	p-Wert
<u>Anamnese, n (%)</u>				
	n=20		n=34	
Dyspnoe nach NYHA ¹⁴⁸		0,109		0,832
I	11 (55,0)		9 (26,5)	
II	9 (45,0)		16 (47,1)	
III	-		1 (2,9)	
IV	-		8 (23,5)	
Angina pectoris nach CCS ¹⁴⁹	2 (8,0)	0,145	6 (17,6)	0,245
stattgehabte Synkopen	-	0,016	1 (2,9)	0,016
<u>Echokardiographie</u>				
	n=20		n=36	
AÖF, cm ²	1,9 ± 0,5	<0,001	1,9 ± 0,5	<0,001
Vmax, m/s	2,0 ± 0,3	<0,001	1,9 ± 0,5	<0,001
max. DG, mmHg	17,5 ± 7,4	<0,001	15,7 ± 6,8	<0,001
mittlerer DG, mmHg	9,7 ± 4,2	<0,001	8,5 ± 4,1	<0,001
LVEF, %	58,8 ± 3,2	0,078	54,5 ± 9,0	0,565
<u>aktuelle Medikation, n (%)</u>				
	n=20		n=34	
ASS	14 (70,0)	0,227	23 (67,6)	0,070
P2Y ₁₂ -Hemmer	5 (20,0)	1,0	21 (61,8)	0,001
Antikoagulation	3 (15,0)	0,50	12 (35,3)	1,0
Beta-Blocker	16 (80,0)	0,453	32 (94,1)	1,0
ACE-Inhibitor	12 (60,0)	0,453	11 (32,4)	1,0
AT ₁ -Antagonist	3 (15,0)	1,0	16 (47,1)	1,0
Statin	11 (57,9)	0,375	24 (70,6)	0,754
anderer Cholesterinsenker	-	-	1 (2,9)	1,0
CCB	5 (20,0)	1,0	10 (29,4)	0,453
Schleifendiuretika	6 (30,0)	1,0	18 (52,9)	0,219
Thiazide	4 (20,0)	1,0	9 (26,5)	1,0
Spironolacton	1 (5,0)	1,0	5 (14,7)	0,687

Anmerkung. Die Daten sind als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) oder als absolute Zahlen mit den entsprechenden Prozenten angegeben. p-Werte wurden mithilfe Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (numerische Werte) und McNemar-Test (kategorische Werte) berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation. NYHA: New York Heart Association. CCS: Canadian Cardiovascular Society. AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche. DG: Druckgradient. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion. ASS: Acetylsalicylsäure. ACE-Inhibitor: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor. AT₁-Antagonist: Angiotensin-1-Antagonist. CCB: Calcium-Kanal-Blocker.

Tabelle 13. Laborwerte der SAVR- und TAVI-Gruppe zum 3-Monats-Follow-Up

Parameter	SAVR	p-Wert	TAVI	p-Wert
	n=20		n=36	
Cholesterin, mg/dl	198,1 ± 36,9	0,099	167,5 ± 45,0	0,768
LDL-Cholesterin, mg/dl	122,6 ± 32,9	0,032	93,4 ± 39,5	0,801
HDL-Cholesterin, mg/dl	55,3 ± 14,9	0,899	55,2 ± 17,6	0,167
Triglyzeride, mg/dl	174,5 ± 138,7	0,199	132,3 ± 70,7	0,357
Kreatinin, mg/dl	0,97 ± 0,15	0,111	1,25 ± 0,38	0,019
GFR, ml/min	72,0 ± 12,8	0,063	56,0 ± 16,6	0,109
NT-proBNP, pg/ml	347,0 (100,0-554,3)	0,089	757,5 (249,0-2.183,8)	0,022

Anmerkung. Die Daten wurden als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsabständen angegeben. p-Werte wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation. LDL: low-density-Lipoprotein. HDL: high-density-Lipoprotein. GFR: glomeruläre Filtrationsrate. NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

4.1.3. 6-Monats-Follow-Up

Das 6-Monats-FUP fand im Median bei 196 Tagen statt (IQR: 178-212 Tage). Es fand im Median in der SAVR-Gruppe nach 193 Tagen (IQR: 167-209 Tage) und in der TAVI-Gruppe nach 196 Tagen (IQR: 180-212 Tage) statt.

4.1.3.1. Ergebnisse der Auswertung aller Patienten

In Tabelle 14 sind die Charakteristika aller Patienten zum 6-Monats-FUP sowie die p-Werte im Vergleich zum Baselinezeitpunkt dargestellt. Es ließ sich eine signifikante Verbesserung der Dyspnoe klassifiziert nach NYHA¹⁴⁸ sowie Verringerung der Synkopen und Angina pectoris Symptomatik nach Auswertung aller Patienten feststellen. Die Parameter der Echokardiographie (AÖF, Vmax, maximaler DG und mittlerer DG) verbesserten sich ebenfalls signifikant. Die eingenommene Medikation unterschied sich nicht vom Baselinezeitpunkt.

Die Laborwerte zum 6-Monats-FUP aller Patienten sowie die p-Werte im Vergleich zum Baselinezeitpunkt sind in Tabelle 15. *Laborwerte aller Patienten zum 6-Monats-Follow-Up* dargestellt. Es konnte ein signifikanter Anstieg der Triglyzeride und des Kreatinins festgestellt werden. Die GFR als auch das NT-proBNP sanken signifikant ab. Die übrigen Laborwerte waren nicht zum Baseline-Labor verändert.

Tabelle 14. Charakteristika aller Patienten zum 6-Monats-Follow-Up

Parameter	alle Patienten n=69	p-Wert
Anamnese, n (%)		
Dyspnoe nach NYHA ¹⁴⁸		0,026
I	23 (33,3)	
II	30 (43,5)	
III	15 (21,7)	
IV	1 (1,4)	
Angina pectoris nach CCS ¹⁴⁹	9 (13,0)	0,019
stattgehabte Synkopen	2 (2,9)	0,001
Echokardiographie		
AÖF, cm ²	1,8 ± 0,4	<0,001
Vmax, m/s	2,0 ± 0,4	<0,001
max. DG, mmHg	16,4 ± 6,3	<0,001
mittlerer DG, mmHg	8,9 ± 3,7	<0,001
Insuffizienz nach Intervention		
geringgradig	25 (36,2)	
mittelgradig	1 (1,4)	
hochgradig	-	
paravalvuläre Insuffizienz	11 (15,9)	
EF, %	55,9 ± 7,9	0,68
aktuelle Medikation, n (%)		
ASS	47 (68,1)	0,087
P2Y ₁₂ -Hemmer	20 (29,0)	0,134
Antikoagulation	26 (37,7)	0,263
Beta-Blocker	61 (88,4)	0,774
ACE-Inhibitor	26 (37,7)	0,774
AT ₁ -Antagonist	27 (39,1)	1,0
Statin	46 (66,7)	0,210
anderer Cholesterinsenker	1 (1,4)	1,00
CCB	21 (30,4)	0,824
Schleifendiuretika	33 (47,8)	0,405
Thiazide	16 (23,2)	1,00
Spirolacton	9 (13,0)	0,388

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644). Die Daten sind als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) oder als absolute Zahlen mit den entsprechenden Prozenten angegeben. p-Werte wurden mithilfe Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (numerische Werte) und McNemar-Test (kategorische Werte) berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. NYHA: New York Heart Association. CCS: Canadian Cardiovascular Society. AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche. DG: Druckgradient. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion. ASS: Acetylsalicylsäure. ACE-Inhibitor: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor. AT₁-Antagonist: Angiotensin-1-Antagonist. CCB: Calcium-Kanal-Blocker.

Tabelle 15. Laborwerte aller Patienten zum 6-Monats-Follow-Up

Parameter	alle Patienten n=69	p-Wert
Cholesterin, mg/dl	176,5 ± 50,1	0,696
LDL-Cholesterin, mg/dl	106,4 ± 41,0	0,678
HDL-Cholesterin, mg/dl	61,3 ± 41,0	0,482
Triglyzeride, mg/dl	144,9 ± 73,2	0,016
Kreatinin, mg/dl	1,13 ± 0,34	<0,001
GFR, ml/min	58,4 ± 19,2	<0,001
NT-proBNP, pg/ml	505 (202,8-1.501,8)	0,007

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644).

Die Daten wurden als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) und Median mit Interquartilsabständen angegeben. p-Werte wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. LDL: low-density-Lipoprotein. HDL: high-density-Lipoprotein. GFR: glomeruläre Filtrationsrate. NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

4.1.3.2. Ergebnisse der Auswertung nach Gruppen

Die Ergebnisse zum 6-Monats-FUP der Auswertung nach SAVR- und TAVI-Gruppe sowie die p-Werte im Vergleich zum Baselinezeitpunkt sind in Tabelle 16 dargestellt.

Das Auftreten von Synkopen war in der SAVR-Gruppe im Vergleich zum Baselinezeitpunkt signifikant verringert. Die Parameter der Echokardiographie, mit Ausnahme der EF, waren signifikant verbessert. Die Anzahl von Patienten der SAVR-Gruppe, die Statine einnahmen, war im Vergleich zum Baselinezeitpunkt signifikant erhöht. Die übrigen Parameter der SAVR-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant zum Baselinezeitpunkt.

In der TAVI-Gruppe war das Auftreten von AP signifikant verringert. Weiterhin waren die Parameter der Echokardiographie, mit Ausnahme der EF, signifikant verbessert. Die Anzahl von Patienten, die P2Y₁₂-Hemmer einnahmen, erhöhte sich signifikant. Die übrigen Parameter der TAVI-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant zum Ausgangszeitpunkt.

Die Ergebnisse der Laborwerte zum 6-Monats-FUP der SAVR- und TAVI-Gruppe sowie die p-Werte im Vergleich zum Baselinezeitpunkt finden sich in Tabelle 17. In der SAVR-Gruppe nahmen die Werte für Cholesterin, LDL-Cholesterin sowie die GFR im Vergleich zum Baselinezeitpunkt signifikant ab und der Kreatininwert nahm signifikant zu. In der TAVI-Gruppe nahmen die Triglyzeride und das Kreatinin signifikant zu; die GFR nahm signifikant ab.

Tabelle 16. Charakteristika der SAVR- und TAVI-Gruppe zum 6-Monats-Follow-Up

Parameter	SAVR n=25	p-Wert	TAVI n=44	p-Wert
<u>Anamnese, n (%)</u>				
Dyspnoe nach NYHA ¹⁴⁸		0,057		0,061
I	12 (48,0)		11 (25,0)	
II	13 (52,0)		17 (28,6)	
III	-		15 (34,1)	
IV	-		1 (2,3)	
Angina pectoris nach CCS ¹⁴⁹	4 (16,0)	0,453	5 (11,4)	0,039
stattgehabte Synkopen	-	0,008	2 (4,5)	0,109
<u>Echokardiographie</u>				
AÖF, cm ²	1,8 ± 0,4	<0,001	1,6 ± 0,4	<0,001
Vmax, m/s	2,0 ± 0,4	<0,001	1,9 ± 0,4	<0,001
max. DG, mmHg	17,8 ± 5,3	<0,001	15,6 ± 6,7	<0,001
mittlerer DG, mmHg	9,5 ± 3,3	<0,001	8,5 ± 4,0	<0,001
Insuffizienz nach Intervention				
geringgradig	7 (28,0)		18 (40,9)	
mittelgradig	-		1 (2,3)	
hochgradig	-		-	
paravalvuläre Insuffizienz	2 (8,0)		9 (20,5)	
EF, %	59,0 ± 2,0	0,070	54,1 ± 9,4	0,449
<u>aktuelle Medikation, n (%)</u>				
ASS	18 (72,0)	0,180	29 (65,9)	0,424
P2Y ₁₂ -Hemmer	-	1,0	20 (45,5)	0,001
Antikoagulation	6 (24,0)	0,687	20 (45,5)	0,424
Beta-Blocker	20 (80,0)	0,727	41 (93,2)	1,0
ACE-Inhibitor	13 (52,0)	0,687	13 (29,5)	1,0
AT ₁ -Antagonist	5 (20,0)	1,0	22 (50,0)	0,754
Statin	16 (64,0)	0,031	30 (68,2)	1,0
anderer Cholesterinsenker	-	-	1 (2,3)	1,0
CCB	6 (24,0)	1,0	15 (34,1)	0,804
Schleifendiuretika	9 (36,0)	0,727	24 (54,5)	1,0
Thiazide	5 (20,0)	1,0	11 (25,0)	1,0
Spirolacton	3 (12,0)	1,0	6 (13,6)	0,227

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644). Die Daten sind als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) oder als absolute Zahlen mit den entsprechenden Prozenten angegeben. p-Werte wurden mithilfe Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (numerische Werte) und McNemar-Test (kategorische Werte) berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation. NYHA: New York Heart Association. CCS: Canadian Cardiovascular Society. AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche. DG: Druckgradient. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion. ASS: Acetylsalicylsäure. ACE-Inhibitor: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor. AT₁-Antagonist: Angiotensin-1-Antagonist. CCB: Calcium-Kanal-Blocker.

Tabelle 17. Laborwerte der SAVR- und TAVI-Gruppe zum 6-Monats-Follow-Up

Parameter	SAVR	p-Wert	TAVI	p-Wert
	n=25		n=44	
Cholesterin, mg/dl	191,6 ± 43,2	0,020	167,9 ± 52,2	0,119
LDL-Cholesterin, mg/dl	119,7 ± 37,1	0,021	98,9 ± 41,6	0,132
HDL-Cholesterin, mg/dl	73,8 ± 102,5	0,953	54,1 ± 13,7	0,466
Triglyzeride, mg/dl	154,4 ± 83,3	0,550	139,6 ± 67,2	0,005
Kreatinin, mg/dl	0,99 ± 0,20	0,007	1,21 ± 0,38	0,002
GFR, ml/min	70,4 ± 15,4	0,004	51,5 ± 17,8	<0,001
NT-proBNP, pg/ml	237,0 (147,5-554,0)	0,119	928,0 (273,0-2.237,0)	0,068

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644). Die Daten wurden als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) und Median mit Interquartilsabständen angegeben. p-Werte wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation. LDL: low-density-Lipoprotein. HDL: high-density-Lipoprotein. GFR: glomeruläre Filtrationsrate. NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

4.1.4. Laborchemische Entzündungsparameter

4.1.4.1. Ergebnisse der Auswertung aller Patienten

In Tabelle 18 werden die Ergebnisse der laborchemischen Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP, IL-6, TNF- α) für alle Patienten zum Baselinezeitpunkt und nach drei und sechs Monaten vorgestellt. Die Werte von CRP und IL-6 sind zum 3-Monats-FUP signifikant erhöht; sie unterscheiden sich zum 6-Monats-FUP jedoch nicht mehr vom Baseline-Wert. Die übrigen Parameter (Leukozyten, TNF- α) bleiben nahezu unverändert.

Tabelle 18. Laborchemische Entzündungsparameter aller Patienten jeweils im Vergleich zum Baselinezeitpunkt

Parameter	alle Patienten				
	Baseline	3FUP	p	6FUP	p
Leukozyten, *10 ³ / μ l	7,1 ± 2,2	7,1 ± 1,7	0,460	7,0 ± 2,1	0,546
CRP, mg/l	1,7 (0,9-4,4)	2,7 (1,2-5,8)	0,014	2,3 (0,9-4,6)	0,126
IL-6, pg/ml	2,5 (1,9-3,9)	3,1 (1,9-4,6)	0,005	2,3 (1,9-3,9)	0,948
TNF- α , pg/ml	10,9 (8,1-14,2)	10,0 (8,2-13,2)	0,067	10,4 (7,9-12,6)	0,120

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644). Die Daten wurden als Mittelwert mit ± Standardabweichung (SD) und Median mit Interquartilsabständen angegeben. p-Werte wurden mithilfe Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (numerischen Werte) berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. 3FUP: 3-Monats-Follow-Up. 6FUP: 6-Monats-Follow-Up. CRP: C-reaktives-Protein. IL-6: Interleukin-6. TNF- α : Tumornekrosefaktor- α .

4.1.4.2. Ergebnisse der Auswertung nach Gruppen

Tabelle 19. zeigt die Ergebnisse der laborchemischen Entzündungsparameter nach Gruppen zum Baselinezeitpunkt sowie drei und sechs Monate nach SAVR bzw. TAVI.

IL-6 ist in der SAVR-Gruppe nach drei Monaten signifikant erhöht und sinkt nach sechs Monaten wieder auf das Niveau zum Baselinezeitpunkt. Hinsichtlich der TNF- α -Konzentration im Serum ergibt sich eine kontinuierliche Abnahme über drei und sechs Monate, die allerdings nur nach drei Monaten statistisch signifikant war.

In der TAVI-Gruppe ist keiner der laborchemischen Entzündungsparameter signifikant im Vergleich zum Baselinezeitpunkt verändert.

In Abbildung 4 werden die Ergebnisse der Auswertung von IL-6 und TNF- α im Zeitverlauf grafisch nach Gruppen dargestellt.

Tabelle 19. Laborchemische Entzündungsparameter im Vergleich zwischen SAVR- und TAVI-Gruppe

Parameter	SAVR					TAVI				
	Baseline	3FUP	p	6FUP	p	Baseline	3FUP	p	6FUP	p
Leukozyten, *10 ³ / μ l	6,9 \pm 2,0	6,9 \pm 1,6	0,784	6,4 \pm 2,0	0,070	7,3 \pm 2,3	7,3 \pm 1,8	0,228	7,3 \pm 2,0	0,409
CRP, mg/l	1,8 (1,1-4,4)	4,6 (1,4-10,5)	0,071	2,2 (1,0-3,1)	0,963	1,6 (0,7-5,6)	2,1 (1,2-5,4)	0,113	2,2 (0,9-8,4)	0,840
IL-6, pg/ml	1,9 (1,9-2,2)	2,5 (1,9-4,1)	0,009	1,9 (1,9-2,8)	0,409	3,0 (2,1-4,4)	3,7 (2,3-5,3)	0,109	5,2 (1,9-5,2)	0,838
TNF- α , pg/ml	9,6 (7,8-11,2)	8,4 (7,3-9,9)	0,045	8,3 (6,1-11,5)	0,602	11,8 (8,9-14,5)	11,7 (9,3-14,8)	0,443	11,1 (9,2-12,7)	0,132

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644). Die Daten wurden als Mittelwert mit \pm Standardabweichung (SD) und Median mit Interquartilsabständen angegeben. p-Werte wurden mithilfe Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei verbundenen Daten (numerischen Werte) berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation. 3FUP: 3-Monats-Follow-Up. 6FUP: 6-Monats-Follow-Up. CRP: C-reaktives Protein. IL-6: Interleukin-6. TNF- α : Tumornekrosefaktor- α .

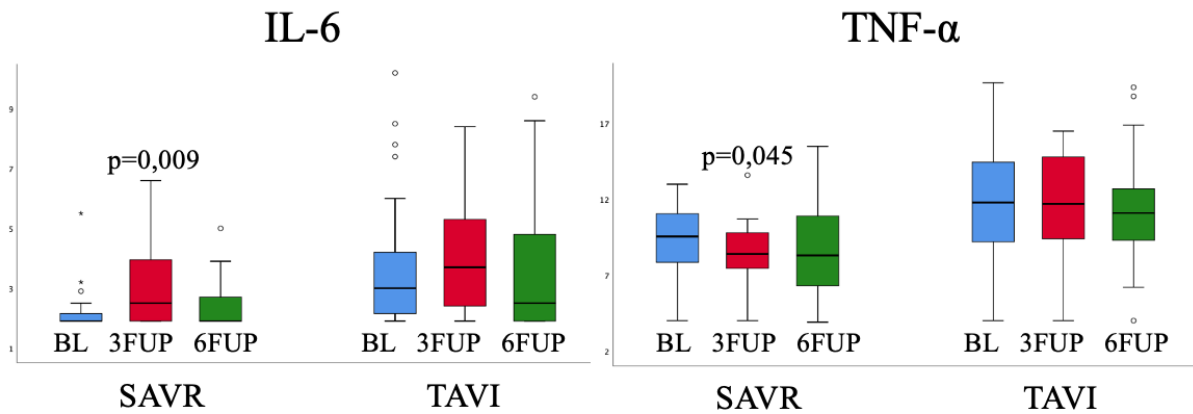


Abbildung 4. IL-6 und TNF- α zum Baselinezeitpunkt sowie drei und sechs Monate nach SAVR oder TAVI.

Anmerkung. Die Daten in pg/ml wurden als Median mit 25./75. Perzentilen (Box) und 10./90. Perzentilen (Whisker) angegeben. p-Werte wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet und beziehen sich jeweils auf den Vergleich zum Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. IL-6: Interleukin-6. TNF- α : Tumornekrosefaktor- α . BL: Baselinezeitpunkt. 3FUP: 3-Monats-Follow-Up. 6FUP: 6-Monats-Follow-Up. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation.

4.2. Ergebnisse der Durchflusszytometrie

4.2.1.1. Ergebnisse zum Baselinezeitpunkt

In Tabelle 20 werden die Monozytenwerte der SAVR- und TAVI-Gruppe zum Baselinezeitpunkt dargestellt und zwischen den Gruppen verglichen. Die Patienten der TAVI-Gruppe wiesen im Vergleich zur SAVR-Gruppe erhöhte absolute Werte für Gesamtmonozyten, klassische Monozyten und intermediäre Monozyten auf. Die übrigen Werte (relative Monozytenwerte, Monozytenaktivierung) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Auswertung der Monozytenwerte aller Patienten zum Baselinezeitpunkt findet sich in Tabelle 21.

Tabelle 20. Monozyten-Subpopulationen zum Baselinezeitpunkt im Vergleich zwischen SAVR- und TAVI-Gruppe

Parameter	SAVR	TAVI	p
	Baseline	Baseline	
<u>Absolute Monozytenwerte, /μl</u>			
Gesamt-Monozyten	0,49 (0,42-0,69)	0,63 (0,54-0,76)	0,010
Klassische Monozyten	370,6 (328,2-518,4)	504,3 (402,2-614,9)	0,006
Intermediäre Monozyten	32,1 (22,1-42,6)	41,4 (34,5-56,6)	0,004
Nicht-klassische Monozyten	42,5 (32,9-56,7)	56,6 (37,2-82,0)	0,065
<u>Relative Monozyten, %</u>			
Klassische Monozyten	78,8 (74,6-82,0)	77,3 (73,1-81,9)	0,717
Intermediäre Monozyten	5,9 (5,1-7,9)	7,1 (6,0-8,3)	0,111
Nicht-klassische Monozyten	8,4 (6,0-10,3)	8,2 (5,9-12,7)	0,626
<u>Aktivierung von Monozyten, CD11b</u>			
MFI			
Gesamt-Monozyten	329,4 (260,4-424,7)	293,4 (245,0-373,3)	0,198
Klassische Monozyten	360,5 (280,0-481,6)	310,6 (257,0-392,8)	0,190
Intermediäre Monozyten	424,2 (354,0-581,8)	416,9 (323,3-515,0)	0,396
Nicht-klassische Monozyten	91,4 (64,9-127,7)	83,6 (58,4-117,3)	0,303

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴. Die Daten wurden als Median mit Interquartilsabständen angegeben. p-Werte zwischen den Gruppen SAVR und TAVI wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Abkürzungen. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation. MFI mediane Fluoreszenzintensität.

4.2.1.2. Ergebnisse der Auswertung aller Patienten im Zeitverlauf

Die Ergebnisse der Auswertung der Monozyten-Subpopulationen aller Patienten zum Baselinezeitpunkt sowie nach drei und sechs Monaten finden sich in Tabelle 21. Im Vergleich zum Baselinezeitpunkt ist die absolute und relative Anzahl von intermediären Monozyten nach drei und sechs Monaten signifikant erniedrigt. Die relative Anzahl von klassischen Monozyten ist nach drei Monaten signifikant erhöht. Dieser Wert ist nach sechs Monaten weiterhin erhöht, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Die Monozytenaktivierung verändert sich nicht signifikant im Zeitverlauf.

Abbildung 5 zeigt die relativen Anteile klassischer, intermediärer und nicht-klassischer Monozyten an der Monozytengesamtpopulation aller Patienten im Zeitverlauf.

Tabelle 21. *Monozyten-Subpopulation und -Aktivierung aller Patienten*

Parameter	alle Patienten				
	Baseline	3FUP	p	6FUP	p
<u>Absolute Monozytenwerte, /μl</u>					
Gesamt-Monozyten	0,58 (0,47-0,73)	0,60 (0,52-0,77)	0,411	0,56 (0,49-0,72)	0,637
Klassische Monozyten	451,8 (370,3-587,6)	447,6 (408,1-625,8)	0,349	454,7 (376,1-564,3)	0,798
Intermediäre Monozyten	39,9 (31,7-53,6)	34,2 (26,8-50,0)	0,023	31,6 (24,3-42,4)	<0,001
Nicht-klassische Monozyten	38,5 (33,9-72,6)	55,9 (36,3-73,4)	0,695	55,9 (35,2-73,7)	0,864
<u>Relative Monozyten, %</u>					
Klassische Monozyten	77,4 (73,4-81,9)	79,2 (75,2-83,2)	0,016	80,2 (75,7-83,2)	0,057
Intermediäre Monozyten	6,7 (5,6-8,1)	5,7 (4,3-6,9)	0,001	5,4 (4,4-6,7)	<0,001
Nicht-klassische Monozyten	8,4 (6,0-11,5)	8,5 (6,5-11,4)	0,604	8,5 (7,1-11,6)	0,304
<u>Monozytenaktivierung, CD11b MFI</u>					
Gesamt-Monozyten	306,4 (251,2-384,1)	323,4 (249,9-391,1)	0,352	335,3 (260,5-409,2)	0,509
Klassische Monozyten	323,5 (265,2-405,4)	329,4 (267,6-420,3)	0,502	347,7 (285,1-447,7)	0,404
Intermediäre Monozyten	424,2 (323,5-531,6)	394,6 (314,9-494,4)	0,793	416,5 (347,8-527,2)	0,767
Nicht-klassische Monozyten	87,7 (60,9-119,9)	82,0 (60,6-105,6)	0,959	85,0 (57,2-120,0)	0,788

Anmerkung: Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644). Die Daten wurden als Median mit Interquartilsabständen angegeben. p-Werte wurden mithilfe Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (numerische Werte) berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. 3FUP: 3-Monats-Follow-Up. 6FUP: 6-Monats-Follow-Up. MFI: MFI: mediane Fluoreszenzintensität.

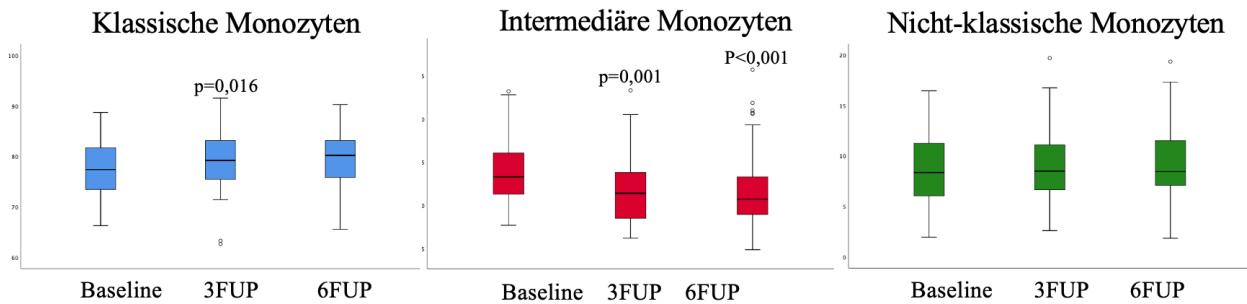


Abbildung 5. Relativer Anteil in Prozent der klassischen, intermediären und nicht-klassischen Monozyten zum Baselinezeitpunkt sowie drei und sechs Monate nach Therapie aller Patienten.

Anmerkung. Die Daten wurden als Median mit 25./75. Perzentilen (Box) und 10./90. Perzentilen (Whisker) angegeben. p-Werte wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet und beziehen sich jeweils auf den Vergleich zum Baselinezeitpunkt. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882441442344).

Abkürzungen. 3FUP: 3-Monats-Follow-Up. 6FUP: 6-Monats-Follow-Up.

4.2.1.3. Ergebnisse der Auswertung nach Gruppen

Tabelle 22 zeigt die Auswertung der Monozyten-Subpopulationen zum Baselinezeitpunkt sowie nach drei und sechs Monaten in den beiden Gruppen.

In der SAVR-Gruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme der absoluten als auch relativen intermediären Monozyten nach sechs Monaten. Die übrigen Monozyten-Subpopulationen als auch die Monozytenaktivierung war nicht signifikant verschieden vom Baselinezeitpunkt.

In der TAVI-Gruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme der absoluten und relativen intermediären Monozyten nach drei und sechs Monaten. Der relative Anteil der klassischen Monozyten war nach drei und sechs Monaten signifikant erhöht. Die übrigen Werte der Monozyten-Subpopulationen als auch die Monozytenaktivierung waren nicht signifikant verändert.

Abbildung 6 zeigt den relativen Anteil von klassischen, intermediären und nicht-klassischen Monozyten an der Monozytengesamtpopulation in der SAVR- und TAVI-Gruppe im Zeitverlauf.

Tabelle 22. Monozyten-Subpopulationen der SAVR- und TAVI-Gruppen

Parameter	SAVR					TAVI				
	BL	3FUP	p	6FUP	p	Baseline	3FUP	p	6FUP	p
<u>Absolute Monozytenwerte, /μl</u>										
Gesamt-Monozyten	0,49 (0,42-0,69)	0,61 (0,56-0,82)	0,116	0,54 (0,43-0,65)	0,638	0,63 (0,54-0,76)	0,59 (0,50-0,77)	0,683	0,62 (0,52-0,75)	0,298
Klassische Monozyten	370,6 (328,2-518,4)	470,7 (445,8-654,7)	0,143	397,6 (321,4-512,7)	0,791	504,3 (402,2 - 614,9)	480,2 (387,6-625,8)	0,969	505,0 (402,1-580,5)	0,583
Intermediäre Monozyten	32,1 (22,1-42,6)	35,7 (29,4-48,8)	0,812	25,0 (19,5-35,6)	0,030	41,4 (34,5-56,6)	33,9 (23,1-50,1)	0,003	33,8 (26,5-47,5)	0,003
Nicht-klassische Monozyten	42,5 (32,9-56,7)	49,4 (40,4-72,5)	0,114	44,4 (32,5-69,8)	0,300	56,6 (37,2-82,0)	56,5 (32,9-73,4)	0,499	56,2 (36,7-76,4)	0,617
<u>Relative Monozyten, %</u>										
Klassische Monozyten	78,6 (74,6-82,0)	79,1 (75,4-83,3)	0,721	78,8 (75,1-83,3)	0,692	77,3 (73,1-81,9)	79,43 (75,2-83,7)	0,005	80,7 (75,6-83,1)	0,044
Intermediäre Monozyten	5,9 (5,1-7,9)	5,9 (4,7-6,9)	0,199	5,0 (3,6-6,5)	0,014	7,1 (6,0-8,3)	5,5 (4,2-7,1)	0,001	5,5 (4,8-6,9)	0,004
Nicht-klassische Monozyten	8,4 (6,0-10,3)	7,9 (6,1-13,5)	0,528	8,5 (6,9-11,5)	0,143	8,3 (5,9-12,7)	8,7 (6,5-11,1)	0,289	8,8 (7,1-12,0)	0,942
<u>Monozytenaktivierung, CD11b MFI</u>										
Gesamt-Monozyten	329,4 (260,4-424,7)	329,4 (270,0-399,9)	0,985	335,3 (267,6-454,6)	1,0	293,4 (245,0-373,3)	290,2 (227,9-376,0)	0,293	329,4 (242,8-437,9)	0,357
Klassische Monozyten	360,5 (280,0-481,6)	363,9 (286,5-424,2)	1,0	373,7 (295,6-464,2)	0,958	310,6 (257,0-392,8)	312,0 (245,0-398,6)	0,409	342,0 (257,1-437,9)	0,263
Intermediäre Monozyten	424,2 (354,0-581,8)	401,9 (344,7-470,9)	0,294	401,5 (347,8-504,3)	0,653	416,9 (323,3-515,0)	387,7 (282,3-517,4)	0,676	435,9 (343,1-543,7)	0,499
Nicht-klassische Monozyten	91,4 (64,9-127,7)	92,1 (72,6-108,7)	0,522	85,0 (52,3-119,0)	0,634	83,6 (58,4-117,3)	76,3 (58,0-102,9)	0,509	90,6 (59,6-122,2)	0,408

Anmerkung: Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882440754644). Die Daten wurden als Median mit Interquartilsabständen angegeben. p-Werte wurden mithilfe Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (numerischen Werte) berechnet. p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem Baselinezeitpunkt.

Abkürzungen. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation. BL: Baseline. 3FUP: 3-Monats-Follow-Up. 6FUP: 6-Monats-Follow-UP. MFI: mediane Fluoreszenzintensität.

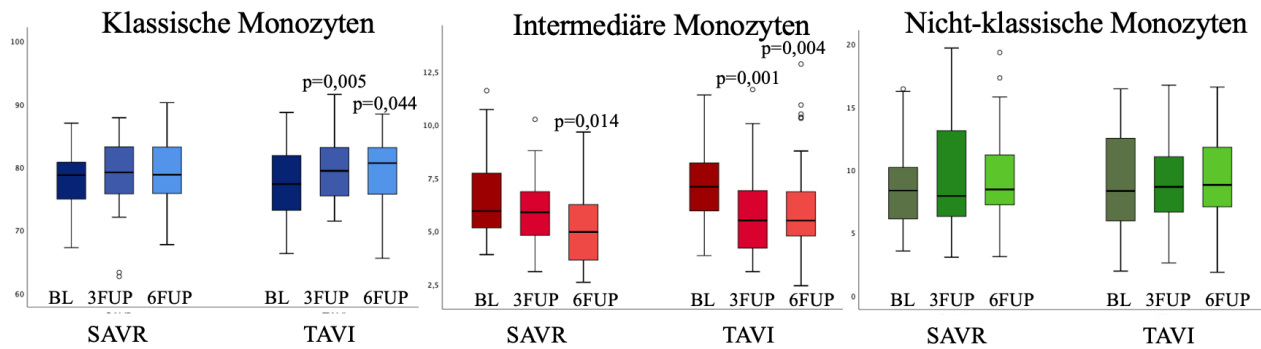


Abbildung 6. Relativer Anteil in Prozent der klassischen, intermediären und nicht-klassischen Monozyten zum Baselinezeitpunkt sowie nach drei und sechs Monaten nach SAVR beziehungsweise TAVI.

Anmerkung. Nach Hewing et al.¹⁴⁴ (Lizenznummer 4882441442344).

Die Daten wurden als Median mit 25./75. Perzentilen (Box) und 10./90. Perzentilen (Whisker) angegeben. p-Werte wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet und beziehen sich jeweils auf den Vergleich zur Baseline.

Abkürzungen. BL: Baselinezeitpunkt. 3FUP: 3-Monats-Follow-Up. 6FUP: 6-Monats-Follow-Up. SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz. TAVI: transfemorale Aortenklappenimplantation.

4.3. Ergebnisse der Konfounder-Analyse

Eine Übersicht der Ergebnisse der Konfounder-Analyse findet sich in Tabelle 23. Es konnten keine Konfounder identifiziert werden, die einen signifikanten Einfluss auf den Anteil der intermediären Monozyten zum 6-Monats-FUP aller Patienten haben.

Die Koeffizienten und Kolinearitätsstatistik der einzelnen Konfounder der Regressionsanalyse sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 23. *Ergebnis der Regressionsanalyse: Übersicht (ANOVA^a)*

Modell	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	
1	Regression	81,562	13	6,274	1,436	0,176^b
	Nicht standardisierte Residuen	222,849	51	4,370		
	Gesamt	304,411	64			

Anmerkungen.

a. Abhängige Variable: relative intermediären Monozyten aller Patienten nach sechs Monaten in Prozent.

b. Einflussvariablen : (Konstante), Statin-Einnahme, Geschlecht, BMI, Periprozedurale Komplikationen (gesamt), relative intermediäre Monozyten zum Baselinezeitpunkt, Einnahme von ACE-Inhibitoren, Dyspnoe nach NYHA-Stadium¹⁴⁸, Leukozyten, Gruppe, NT-proBNP, Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (gesamt), Kreatinin, Alter

Tabelle 24. *Regressionsanalyse*

Faktoren	nicht standardisierte Koeffizienten		standardisierte Koeffizienten	Sig.	Kolinearitätsstatistik	
	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta		Toleranz	VIF
Gruppe	-0,661	0,807	-0,145	0,417	0,461	2,171
intermediäre Monozyten in % ¹	0,384	0,146	0,336	0,011	0,883	1,133
Geschlecht	0,030	0,687	0,007	0,966	0,576	1,737
Alter	0,012	0,043	0,050	0,777	0,460	2,174
BMI	0,048	0,068	0,089	0,482	0,916	1,094
Dyspnoe nach NYHA ¹⁴⁸	0,158	0,388	0,055	0,685	0,783	1,277
kardiovaskuläre Vorerkrankungen ²	-0,146	0,257	-0,083	0,571	0,668	1,497
periprozedurale Komplikationen	-1,509	0,981	-0,202	0,130	0,833	1,200
Kreatinin ¹	-0,392	1,004	-0,061	0,698	0,588	1,700
Leukozyten ¹	0,248	0,144	0,241	0,091	0,733	1,364
NT-proBNP ¹	<0,001	<0,001	0,052	0,719	0,706	1,417
Einnahme von ACE-Hemmern ¹	-0,071	0,608	-0,016	0,908	0,794	1,259
Einnahme von Statinen ¹	0,261	0,683	0,060	0,703	0,594	1,684

R-Quadrat: 0,268

BMI: Body-Mass-Index. NYHA: New York Heart Association. NT-proBNP: NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. ACE: Angiotensin-converting Enzyme.

1. Werte zum Einschlusszeitpunkt

2. Zusammengefasste kardiovaskuläre Vorerkrankungen entsprechend Kapitel 3.2.2

5. Diskussion

Die AS ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung, bei der es zur Kalzifizierung und Stenosierung der Aortenklappe kommt^{9,15}. Die genaue Pathogenese der AS ist bislang ungeklärt. Obwohl die Risikofaktoren für das Auftreten einer AS denen der Atherosklerose ähneln⁴, konnten mit Therapieansätzen zur Modulation der bekannten Risikofaktoren bislang keine positiven Wirkungen auf die Entstehung oder den Verlauf der AS erzielt werden^{129-131,137}. Die einzigen etablierten Therapieoptionen stellen aktuell der SAVR bzw. die TAVI dar⁹⁰.

Es ist bereits bekannt, dass inflammatorische Prozesse zum fibrotischen Umbau der Aortenklappe beitragen. Eine wichtige Rolle im Rahmen dieser Prozesse nehmen unter anderem Makrophagen ein¹⁴. Monozyten sind die zirkulierenden Vorläuferzellen der gewebeständigen Makrophagen und werden anhand der Oberflächenmarker CD14 und CD16 in drei Subpopulationen (klassische, intermediäre und nicht-klassische Monozyten) unterteilt⁴⁷. Vorhergehende Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass insbesondere der Gehalt intermediärer Monozyten bei hochgradiger AS vor Therapie durch SAVR/TAVI im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollen erhöht ist, während sich der Gehalt klassischer und nicht-klassischer Monozyten nicht signifikant unterschied⁸¹. In dieser vorangegangenen Studie war der erhöhte Gehalt von intermediären Monozyten unabhängig von Faktoren, die bekanntlich einen Einfluss auf die Verteilung der Monozyten-Subpopulationen haben können wie Alter, Geschlecht, BMI, LDL-Cholesterin, NT-proBNP, NYHA oder Kreatinin im Blut^{62,64,65,71,74,81}.

Es ist beschrieben, dass ein erhöhter Gehalt an zirkulierenden intermediären Monozyten einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt⁶¹ und insbesondere mit atherosklerotischen Erkrankungen assoziiert ist^{58,59}. Intermediären Monozyten wird im Gegensatz zu den klassischen und nicht-klassischen Monozyten ein besonderes hohes inflammatorisches Potential zugeschrieben⁴⁹, da sie unter anderem vermehrt pro-inflammatorische Zytokine exprimieren und Antigene präsentieren^{48,49,56}. Die Erhöhung von intermediären Monozyten bei Patienten mit hochgradiger AS steht somit in Einklang mit der Annahme, dass die AS eine chronisch inflammatorische Erkrankung darstellt^{15,16}. Um die Zusammenhänge zwischen der Pathogenese der AS und den intermediären Monozyten weiter zu untersuchen, wurde im Rahmen dieser Studie erstmalig die Dynamik der Monozyten-Subpopulation nach erfolgter kurativer Therapie mittels SAVR bzw. TAVI untersucht.

5.1. Intermediäre Monozyten

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die Anzahl sowie relative Verteilung der drei Monozyten-Subpopulationen im Blut von Patienten mit hochgradiger AS vor und im Verlauf von drei und sechs Monaten nach erfolgter SAVR oder TAVI untersucht und verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die absolute Anzahl von intermediären Monozyten als auch ihr relativer Anteil an der Monozyten-Gesamtpopulation sechs Monate nach SAVR bzw. TAVI im Vergleich zum Baselinezeitpunkt vor dem therapeutischen Eingriff signifikant abnahm. Die Abnahme des absoluten und relativen Gehaltes an zirkulierenden intermediären Monozyten war in der TAVI-Gruppe bereits drei Monate nach dem Eingriff zu beobachten, wohingegen dies bei SAVR-Patienten erst sechs Monate nach dem Eingriff zu beobachten war.

Bisher ist die Ursache für den erhöhten Gehalt an zirkulierenden intermediären Monozyten im Rahmen der AS nicht geklärt.

Sucosky et al.¹⁸ konnten im Jahr 2009 im *In-vitro*-Modell an der Aortenklappe vom Schwein zeigen, dass das Aortenklappengewebe durch erhöhten pulsatilen Schärstress vermehrt proinflammatorische, endotheliale Adhäsionsmoleküle wie VCAM-1 und ICAM-1 exprimiert. Die Autoren vermuten, dass eine veränderte Hämodynamik und die folgenden inflammatorischen Prozesse einen wesentlichen Einfluss auf die Pathogenese und Progression der AS haben¹⁸. Van Craenenbroeck et al.¹⁴¹ zeigten, dass durch eine veränderte Hämodynamik an der Aortenklappe infolge körperlicher Belastung erhöhte Konzentrationen von MCP-1 im Blut nachweisbar sind. Darüber hinaus konnte in dieser sowie einer weiteren Studie von Hong und Mills¹⁴² auch eine Zunahme des Anteils zirkulierender intermediärer Monozyten an der Gesamtpopulation nach körperlicher Anstrengung festgestellt werden^{141,142}. MCP-1 wirkt als Chemokin stimulierend auf die Mobilisierung von Monozyten aus dem Knochenmark und könnte eine Erklärung für die Erhöhung des Anteils von zirkulierenden intermediären Monozyten bieten¹⁵⁶. Auch bei Patienten mit AS konnte gezeigt werden, dass der MCP-1-Gehalt im Blut erhöht ist³⁷ und nach Therapie der AS mittels SAVR abnimmt⁹⁶. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Konzentrationserhöhung von MCP-1 im Blut infolge einer veränderten Hämodynamik bei Patienten mit AS einen für die Pathogenese typischen Prozess darstellt, welcher zur erhöhte Anzahl von Monozyten (insbesondere der intermediären Monozyten) beitragen kann.

Übereinstimmend mit dieser Annahme konnte im Rahmen der hier vorliegenden Studie nach Beseitigung der hämodynamischen "Störung" mittels SAVR/TAVI eine signifikante Abnahme der

zirkulierenden intermediären Monozyten nachgewiesen werden, welche möglicherweise auf die bereits durch Kastellanos et al.⁹⁶ beschriebene Reduktion des MCP-1-Gehalts im Blut nach Therapie der AS zurückzuführen ist.

Im Rahmen der Follow-Up-Untersuchungen der vorliegenden Studie ist in Einklang mit dieser Theorie eine deutliche Verbesserung der hämodynamischen Situation nach SAVR und TAVI echokardiographisch durch eine signifikante Abnahme der transvalvulären Parameter (maximale transaortale Geschwindigkeit und mittlerer Druckgradient) sowie laborchemisch durch eine signifikante Abnahme von NT-proBNP im Serum nachgewiesen worden. Die Korrektur der Hämodynamik an der Aortenklappe mit anschließend verringerter MCP-1-Freisetzung in Blut könnte somit eine Erklärung für die beobachteten Veränderungen der zirkulierenden Monozyten-Subpopulationen nach SAVR/TAVI darstellen. Diese Vermutung bedarf weiterer Untersuchungen, welche die Untersuchung der Dynamik von MCP-1 nach SAVR/TAVI mit einschließen sollten, um die vermuteten Zusammenhänge zu belegen.

Zudem kann angenommen werden, dass das inflammatorische Klappengewebe durch Sezernierung von Chemokinen wie OPN, einem zentralen Faktor der Kalzifizierungsprozesse, ebenfalls zur Mobilisierung und Erhöhung der zirkulierenden intermediären Monozyten beiträgt^{26,34}. So könnte unabhängig von den hämodynamischen Veränderungen die Entfernung des inflammatorischen Klappenmaterials, wie dies im Rahmen der SAVR geschieht, bereits einen Effekt auf die Verteilung der zirkulierenden Monozyten-Subpopulationen haben. Während im Rahmen des SAVR das inflammatorische Klappenmaterial entfernt wird, verbleibt das Klappengewebe bei einer TAVI im Patienten und wird durch die Aortenklappenprothese an den Klappenannulus verlagert. Es ist davon auszugehen, dass das verbliebene Klappengewebe weiterhin Kontakt zum vorbeiströmenden Blut hat und weiterhin Chemokine, wie beispielsweise OPN, sezerniert. Da in der vorliegenden Studie sowohl in der SAVR- als auch in der TAVI-Gruppe eine signifikante Reduktion der zirkulierenden intermediären Monozyten zu beobachten war, ist jedoch anzunehmen, dass das verbliebene Klappengewebe nach TAVI keinen wesentlichen Einfluss auf die Verteilung der zirkulierenden Monozyten-Subpopulationen zu haben scheint und somit die Entfernung des Klappengewebes wie bei SAVR nicht oder nur untergeordnet für die Abnahme der intermediären Monozyten verantwortlich ist.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnte eine weitere, kürzlich publizierte Studie von Neuser et al.⁹⁹ ebenfalls eine Abnahme der zirkulierenden intermediären Monozyten zeigen, die allerdings nur den Zeitraum bis drei Monate nach TAVI untersucht hat.

Ein Vergleich mit SAVR-Patienten oder ein über drei Monate hinausgehender Beobachtungszeitraum erfolgte in dieser Studie nicht⁹⁹. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Abnahme der zirkulierenden intermediären Monozyten auch sechs Monate nach dem Eingriff (TAVI, aber auch SAVR) nachzuweisen ist und somit langfristig persistiert.

Otto und Prendergast¹⁵⁷ stellten fest, dass aktive inflammatorische Prozesse der AS vorrangig beim Übergang von gering- zu mittelgradiger AS stattfänden und in späteren Stadien eher Kalzifizierungsvorgänge im Vordergrund stehen. Demnach rücken die lokalen Inflammationsprozesse im Aortenklappengewebe bei hochgradiger AS in den Hintergrund¹⁵⁷. In der vorliegenden Studie ist der Abfall der intermediären Monozyten bei Patienten nach TAVI unabhängig vom Verbleib des Klappengewebes im Patienten, was die Vermutung von Otto und Prendergast¹⁵⁷ zur zeitlichen Dynamik der Inflammation in der Pathogenese der AS unterstützt. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die erhöhten relativen intermediären Monozyten bei hochgradiger AS eher eine Folge der durch die Stenose veränderten Hämodynamik sind und nicht primär durch die inflammatorischen Prozesse im veränderten Klappengewebe verursacht werden. Bisher fehlen Untersuchungen, die die Entwicklung und Differenzierung der individuellen Monozyten-Subpopulationen im Verlauf der Pathogenese und Progression der AS zeigen.

Während die Abnahme des Gehalts an zirkulierenden intermediären Monozyten bei der TAVI-Gruppe bereits drei Monate nach dem Eingriff nachweisbar war, war diese in der SAVR-Gruppe erst sechs Monate nach dem Eingriff festzustellen. Im Rahmen der SAVR kommt es unter anderem zu großflächigeren Gewebeverletzungen, u.a. Eröffnen des Sternums. Dieses wird im Rahmen der Operation mit Drähten fixiert und muss entsprechend eines traumatischen Knochenbruchs abheilen. Es ist bekannt, dass Monozyten an der Resorption und Heilung nach Knochenbrüchen beteiligt sind¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ und sie gelten als Vorläuferzellen von Osteoklasten¹⁶¹. Es ist somit durchaus denkbar, dass die traumatische Durchtrennung des Sternums mit folgender Knochenheilung zu einer verzögerten Abnahme der intermediären Monozyten beitragen kann. Neben der angenommenen ursächlichen Beteiligung der veränderten Hämodynamik aufgrund der hochgradigen AS können demnach auch weitere entzündliche Prozesse, wie der Heilungsprozess nach Sternotomie, zu einer verzögerten Abnahme von intermediären Monozyten beitragen. Auch Mossanen et al.¹⁶² stellten eine Zunahme von intermediären Monozyten in den ersten Tagen nach herzchirurgischen Eingriffen fest.

In der TAVI-Gruppe war zusätzlich feststellbar, dass die Abnahme des relativen Gehalts intermediärer Monozyten infolge des Eingriffs von einem signifikanten Anstieg des relativen

Gehalts der klassischen Monozyten an der Monozytengesamtpopulation begleitet war. Klassische Monozyten gelten als Vorläuferzellen von DC und Makrophagen und erfüllen im Rahmen inflammatorischer Prozesse wichtige Funktionen bei der Gewebsreparatur⁴⁸⁻⁵⁰. Da die absolute Anzahl der klassischen Monozyten jedoch nicht zunahm, kann dieser relative Anstieg nach TAVI als sekundärer Effekt der Abnahme der relativen intermediären Monozyten gedeutet werden. Insgesamt kann der beobachtete Anstieg dieser Subpopulation – wie die Reduktion der intermediären Monozyten – nach Behandlung einer hochgradigen AS mittels TAVI als ein geringerer inflammatorischer Status der Monozyten-Gesamtpopulation interpretiert werden.

Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zeigte sich, dass zum Baselinezeitpunkt die absolute Anzahl zirkulierender klassischer und intermediärer Monozyten in der TAVI-Gruppe höher als in der SAVR-Gruppe war. Patienten der TAVI-Gruppe waren im Mittel signifikant älter als die Patienten der SAVR-Gruppe. Ein erhöhtes Niveau absoluter und relativer Werte von CD16+ Monozyten (intermediäre und nicht-klassische Monozyten) im höheren Alter ist bereits bekannt⁶² und stellt eine schlüssige Erklärung für den beobachteten Unterschied dar. Eine weitere Erklärung, insbesondere für den höheren Gehalt an zirkulierenden intermediären Monozyten in der TAVI-Gruppe, kann, verglichen mit der SAVR-Gruppe, im schlechteren klinischen Zustand der TAVI-Gruppe liegen, der sich den höheren Score-Werten (EuroSCORE II und STS-Score), sowie der schlechteren Nierenfunktion oder der höheren Prävalenz an Vorhofflimmern widerspiegelt. Eine Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern sind jeweils mit einem höheren Gehalt an zirkulierenden intermediären Monozyten assoziiert^{59,72,74}.

Darüber hinaus konnten Diehl et al.¹⁶³ bei Patienten mit hochgradiger AS eine erhöhte Monozytenaktivierung anhand der MFI des Oberflächenmarkers CD11b im Vergleich zu Kontrollpatienten feststellen. Eine erhöhte Monozytenaktivierung konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht bestätigt werden. Auch eine Veränderung der Monozytenaktivierung nach drei bzw. sechs Monaten ließ sich nicht feststellen.

5.2. Laborchemische Entzündungsparameter

Aufgrund der Annahme einer entzündlichen Genese der AS wurden laborchemische Entzündungsparameter wie CRP, IL-6 oder TNF- α untersucht.

Galante et al.⁹⁴ stellten eine Erhöhung des CRP-Wertes bei hochgradiger AS fest; dieses Ergebnis konnte jedoch in späteren Studien nicht bestätigt werden^{81,93}. In der vorliegenden Studie war der CRP-Wert zum Baselinezeitpunkt normwertig. Nach drei Monaten erhöhte sich der CRP-Wert

aller Patienten signifikant. Bei Betrachtung des CRP-Wertes in der SAVR-Gruppe ist ein deutlicher Anstieg festzustellen, der keine statistische Signifikanz erreichte. Der CRP-Wert der TAVI-Patienten der vorliegenden Studie bleibt im Verlauf nahezu unverändert. Es ist davon auszugehen, dass der signifikante Anstieg des CRP-Wertes aller Patienten zum 3-Monats-FUP auf den 2,5-fachen Anstieg in der SAVR-Gruppe zurückzuführen ist. Im Unterschied zum in der vorliegenden Studie festgestellten Anstieg zum 3-Monats-FUP beobachteten Kastellanos et al.⁹⁶, dass der CRP-Wert nach SAVR lediglich vorübergehend (Tag 10) steigt und nach drei Monaten wieder auf das Ausgangswert vor SAVR absinkt. Zum 6-Monats-FUP lag der CRP-Wert in beiden Gruppen auf Niveau des Baselinezeitpunkts.

Ein vergleichbares Bild zeigt sich für IL-6. Zum 3-Monats-FUP war bei Auswertung aller Patienten sowie in der SAVR-Gruppe ein signifikanter Anstieg des IL-6-Wertes festzustellen. Eine wesentliche Veränderung des IL-6-Wertes ließ sich für die TAVI-Gruppe nicht feststellen.

In der SAVR-Gruppe konnte eine Abnahme des Blutwertes von TNF- α nach drei und sechs Monaten festgestellt werden, welcher allerdings nur nach drei Monaten statistische Signifikanz erreicht. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie haben Kastellanos et al.⁹⁶ ebenfalls gezeigt, dass der TNF- α -Wert im Blut über den Verlauf von sechs Monaten nach SAVR abnimmt. In der vorliegenden Studie blieb der TNF- α -Wert der TAVI-Gruppe im Verlauf weitgehend unverändert.

Beim chirurgischen Aortenklappenersatz kommt es neben den großflächigen Haut- und Weichteilwunden zu einer Sternotomie. Diesem, einem traumatischen Knochenbruch entsprechenden Eingriff, folgen entsprechende Heilungsprozesse (s. Erläuterungen oben). IL-6 und TNF- α sind, neben anderen inflammatorischen Mediatoren, in der Frühphase der Knochenheilung erhöht und nehmen im weiteren Zeitverlauf wieder ab¹⁶⁴. In der vorliegenden Studie kann daher von einem passager erhöhtem inflammatorischen Status in den SAVR-Gruppe durch eine prolongierte Erholung nach dem im Vergleich zur TAVI deutlich invasiveren Eingriff (inkl. nachfolgender Knochenheilung des Sternums) ausgegangen werden. Dieser passager erhöhte inflammatorische Status könnte die Zunahme der CRP- und IL-6-Werte drei Monate nach SAVR bedingen. Die Knochenheilung ist in der Regel nach etwa drei bis fünf Monaten vollständig abgeschlossen, sodass davon auszugehen ist, dass CRP und IL-6 zum 6-Monats-FUP wieder das Ausgangsniveau erreichen. Passend zu dieser Annahme fiel der CRP-Wert in der vorliegenden Studie nach Abheilung der Gewebeschäden sechs Monate nach SAVR zurück auf das

Ausgangsniveau. Eine oben zitierte transiente Zunahme des TNF- α -Wertes im Rahmen der Knochenheilung wurde in der vorliegenden Studie nicht beobachtet.

Die lediglich in der SAVR-Gruppe beobachtete, transiente Erhöhung der laborchemischen Entzündungsparameter CRP und IL-6 deutet auf einen von der AS unabhängigen Prozess hin. In der TAVI-Gruppe erfolgt die Implantation über eine femorale Schleuse und ist damit wesentlich atraumatischer als eine SAVR mit Sternotomie und Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine. Dies könnte eine Erklärung für die vorübergehende Erhöhung der Entzündungsparameter CRP und IL-6 in der SAVR-Gruppe sein.

5.3. Klinische Charakteristika und Laborwerte

Vergleicht man das Alter der beiden untersuchten Gruppen miteinander, so fällt das höhere Alter der TAVI-Gruppe im Vergleich zur SAVR-Gruppe auf. Zwar ist ein Alter über 75 Jahre keine alleinige Indikation zur TAVI⁹⁰; jedoch nimmt mit dem steigendem Alter der Patienten die Anzahl von Grunderkrankungen zu und die Operabilität ab, was auch an den Unterschieden in EuroSCORE II bzw. STS-Score zu sehen ist. Während der EuroSCORE II der SAVR-Gruppe bei 1,3% (0,8%-1,9%) liegt, weisen die TAVI Patienten einen signifikant höheren Score von 3,6% (2,3%-5,7%) auf. Dies entspricht den aktuellen Leitlinien, wonach bei einem EuroSCORE II >4% eine TAVI durchgeführt werden soll⁹⁰. Gleiches kann auch für den STS-Score und den STS-Morbidity-Score beobachtet werden.

Eine chronische Niereninsuffizienz, welche sich unter anderem in erhöhten Kreatinin-Werten äußert, beschleunigt zudem die Progression der AS^{165,166}. In der vorliegenden Arbeit wies die TAVI-Gruppe signifikant höhere Kreatinin-Werte im Blut im Vergleich zur SAVR-Gruppe auf. Dies entspricht der Annahme des schlechteren gesundheitlichen Status der TAVI-Patienten. Ein Einfluss des Kreatinin-Wertes zum Baselinezeitpunkt auf die Veränderung der zirkulierenden intermediären Monozyten sechs Monate nach SAVR bzw. TAVI ließ sich jedoch im Rahmen der Regressionsanalyse nicht nachweisen. Nach SAVR bzw. TAVI stieg der Kreatinin-Wert in beiden Gruppen zum 6-Monats-FUP an. Heine et al.⁷⁴ beobachteten einen Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und einer Zunahme der intermediären Monozyten. Eine Abnahme der intermediären Monozyten zum 6-Monats-FUP wäre bei einem gestiegenen Kreatininwert im Rahmen einer zunehmenden Niereninsuffizienz nicht zu erwarten.

5.4. Limitationen

Für eine Aussage bezüglich des prognostischen Wertes der beobachteten Veränderungen der Monozyten-Subpopulationen auf klinische Endpunkte wie kardiovaskuläre Mortalität oder Mortalität jeglicher Ursache war die Studie von der Probandenzahl und der Dauer des Nachbeobachtungszeitraumes nicht ausgelegt. Die Ereignisrate peri-interventioneller Komplikationen war in den ausgewählten Patientengruppen gering und es traten keine Herzinfarkte, PCI, TIA/Schlaganfall oder sternalen bzw. femoralen Wundinfektionen nach Krankenhausentlassung und dem 6-Monats-FUP auf.

Die Studie kann nicht abschließend klären, ob die beobachtete Abnahme der zirkulierenden relativen intermediären Monozyten nach SAVR/TAVI ausschließlich durch die Verbesserung der Hämodynamik durch Beseitigung der Stenose durch SAVR/TAVI verursacht wurde oder weitere lokale (Klappengewebe) oder systemische inflammatorische Prozesse einen Einfluss auf die Monozyten-Subpopulationen haben. Um die Ursache der Abnahme der intermediären Monozyten nach SAVR/TAVI zu klären, ist ein besseres Verständnis der Pathogenese der AS erforderlich. Hierfür sind Studien mit einer wiederholten longitudinalen Analyse der Monozyten-Subpopulationen im Verlauf des Progresses von einer Aortenklappensklerose über eine gering- bis mittelgradige AS bis hin zu einer hochgradigen AS notwendig. Eine ergänzende Evaluation von MCP-1 vor und nach SAVR/TAVI wäre im Rahmen der vorliegenden Studie hilfreich gewesen, um die Änderungen der Monozyten-Subpopulationen besser interpretieren zu können.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie angewandten strikten Ausschlusskriterien sind als Stärke der Studie anzusehen, da auf diese Weise andere Einflüsse auf die Verteilung der Monozyten-Subpopulation minimiert wurden. Gleichzeitig kann es jedoch dadurch zu einem Selektionsbias gekommen sein, weswegen die Ergebnisse der Studie möglicherweise nur begrenzt auf die Population aller Patienten mit hochgradiger AS übertragbar sind. Zur Abklärung dieses Aspektes bedarf es Studien mit größeren Probandenzahlen.

In der SAVR-Gruppe nahm die Anzahl der Patienten, die eine Statin-Therapie erhielten, sechs Monate nach SAVR im Vergleich zum Baselinezeitpunkt zu. Für eine Einnahme von Statinen zum Baselinezeitpunkt wurde im Rahmen der Regressionsanalyse kein Konfounder-Effekt auf den relativen Anteil der intermediären Monozyten zum 6-Monats-FUP ermittelt. In vorausgegangenen Studien wurde ein Einfluss von Statinen auf sowohl den Progress der AS als auch auf die Höhe

zirkulierender intermediärer Monozyten nicht nachgewiesen¹²⁹⁻¹³¹, dennoch ist ein Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse nicht vollständig auszuschließen.

Die Einteilung der Monozyten wurde nach etablierten Protokollen durchgeführt⁴⁸. Es sind mittlerweile weitere Marker wie Angiopoietin-1-Rezeptor (Tie-2) oder 6 Sulfo-LacNAc (slan)¹⁶⁷ beschrieben worden, die zu einer genaueren Differenzierung der individuellen Monozyten-Subpopulationen beitragen können und somit in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten.

Die Studienpopulation der vorliegenden Studie wurde ausschließlich in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland, rekrutiert. Es ist denkbar, dass die Ergebnisse dieser Patienten nur bedingt auf andere Studienpopulationen übertragbar sind. Studien zur Prävalenz der AS beziehen sich ausschließlich auf Nordamerika und Europa und könnten mögliche ethnische und regionale Unterschiede in der Prävalenz der AS außer Acht lassen¹¹².

6. Fazit und Ausblick

Die AS ist eine entzündliche Klappenerkrankung des höheren Alters und ihre Inzidenz nimmt im Rahmen des demographischen Wandels mit einer immer älter werdenden Bevölkerung stetig zu. Die Risikofaktoren der AS sind denen der Atherosklerose ähnlich – hohes Alter, männliches Geschlecht, arterieller Hypertonus und erhöhte Lipidwerte konnten bereits als Risikofaktoren identifiziert werden⁴. Allerdings konnte bisher kein eindeutiger pathogenetischer Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren und der Entstehung der AS identifiziert werden. Eine medikamentöse Behandlung der Risikofaktoren mit Therapien, welche in der Behandlung der Atherosklerose Erfolge erzielt hatten, zeigte bislang keine Erfolge in der Prävention der AS¹²⁹⁻¹³¹. Dies weist darauf hin, dass es noch weitere, bislang unerkannte Faktoren in der Entstehung der AS gibt.

Ein Biomarker für Patienten mit hochgradiger AS, der für die Entstehung, den Progress und den Verlauf nach SAVR/TAVI gleichermaßen geeignet ist, ist aktuell noch nicht etabliert. Intermediäre Monozyten sind bei hochgradiger AS vermehrt in im Blut nachweisbar⁸¹ und könnten einen potentiellen Kandidaten darstellen. Angesichts der noch nicht abschließend geklärten Pathogenese der AS ist eine weiterführende Untersuchung der zirkulierenden Monozyten-Subpopulationen, insbesondere der intermediären Monozyten, im Zeitverlauf nach einer Therapie sinnvoll.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der absolute und relative Gehalt an zirkulierenden intermediären Monozyten sechs Monate nach SAVR/TAVI abnimmt, während andere etablierte inflammatorische Marker unverändert blieben.

Im Rahmen eines SAVR wird das erkrankte Aortenklappengewebe chirurgisch entfernt, während es im Rahmen der TAVI im Patienten verbleibt. Da sowohl nach SAVR als auch nach TAVI eine langfristige Abnahme der zirkulierenden intermediären Monozyten beobachtet werden konnte, kann vermutet werden, dass nicht das inflammatorische Aortenklappengewebe, sondern die Hämodynamik der Aortenklappe die Monozyten-Subpopulationen beeinflusst. Dieses Ergebnis ist ein wichtiger Hinweis auf den möglichen Einfluss einer pathologisch veränderten Hämodynamik der stenosierten Aortenklappe auf die Entstehung sowie Aufrechterhaltung der Inflammation bei Patienten mit hochgradiger AS.

Rena Ellerbroek: Veränderungen zirkulierender Monozyten-Subpopulationen nach kardiochirurgischer und kathetergestützter Therapie der Aortenklappenstenose

Weiterführende Studien sind erforderlich, um die Rolle der intermediären Monozyten in der Pathogenese der AS besser zu verstehen und um eine mögliche prognostische Aussagekraft abzuleiten.

Literaturverzeichnis

1. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009;373:956-66.
2. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravnaud 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;24:1231-43.
4. 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;29:630-4.
5. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1002-12.
6. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-7.
7. Otto CM. Aortic stenosis: even mild disease is significant. *Eur Heart J* 2004;25:185-7.
8. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000;101:2497-502.
9. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16006.
10. Exadactylos N, Sugrue DD, Oakley CM. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *Br Heart J* 1984;51:121-4.
11. Otto CM, O'Brien KD. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? : BMJ Publishing Group Ltd; 2001.
12. Rapp AH, Hillis LD, Lange RA, Cigarroa JE. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *The American Journal of Cardiology* 2001;87:1216-7.
13. Small A, Kiss D, Giri J, Anwaruddin S, Siddiqi H, Guerraty M, Chirinos JA, Ferrari G, Rader DJ. Biomarkers of Calcific Aortic Valve Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:623-32.

14. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-53.
15. Mahler GJ, Butcher JT. Inflammatory regulation of valvular remodeling: the good(?), the bad, and the ugly. *Int J Inflam* 2011;2011:721419.
16. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
17. Schneider PJ, Deck JD. Tissue and cell renewal in the natural aortic valve of rats: an autoradiographic study. *Cardiovasc Res* 1981;15:181-9.
18. Sucusky P, Balachandran K, Elhammali A, Jo H, Yoganathan AP. Altered shear stress stimulates upregulation of endothelial VCAM-1 and ICAM-1 in a BMP-4–and TGF- β 1–dependent pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2009;29:254-60.
19. Butcher JT, Tressel S, Johnson T, Turner D, Sorescu G, Jo H, Nerem RM. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences: influence of shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:69-77.
20. Warnock JN, Burgess SC, Shack A, Yoganathan AP. Differential immediate-early gene responses to elevated pressure in porcine aortic valve interstitial cells. *J Heart Valve Dis* 2006;15:34-41; discussion 2.
21. Simmons CA, Grant GR, Manduchi E, Davies PF. Spatial heterogeneity of endothelial phenotypes correlates with side-specific vulnerability to calcification in normal porcine aortic valves. *Circ Res* 2005;96:792-9.
22. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993;71:322-7.
23. Müller AM, Cronen C, Kupferwasser LI, Oelert H, Müller KM, Kirkpatrick CJ. Expression of endothelial cell adhesion molecules on heart valves: up-regulation in degeneration as well as acute endocarditis. *The Journal of pathology* 2000;191:54-60.
24. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-8.
25. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1162-70.
26. 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;92:2163-8.

27. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2257-62.
28. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kilic R, Sarikoc A, Brueckmann M, Vahl C, Hagl S, Haase KK, Borggreffe M. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003;170:205-11.
29. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Fischer CS, Vocke DC, Kilic R, Sarikoc A, Pinol R, Hagl S, Lang S, Brueckmann M, Borggreffe M. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2005;14:80-7.
30. Jian B, Narula N, Li Q-y, Mohler III ER, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF- β 1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *The Annals of thoracic surgery* 2003;75:457-65.
31. Skowasch D, Schrepf S, Preusse CJ, Likungu JA, Welz A, Luderitz B, Bauriedel G. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins. *Heart* 2006;92:495-8.
32. 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;106:2224-30.
33. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mayranpaa 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;44:1859-66.
34. Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 1998;152:353-8.
35. Bosse Y, Miqdad A, Fournier D, Pepin A, Pibarot P, Mathieu P. Refining molecular pathways leading to calcific aortic valve stenosis by studying gene expression profile of normal and calcified stenotic human aortic valves. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:489-98.
36. Shapiro SD, Kobayashi DK, Ley TJ. Cloning and characterization of a unique elastolytic metalloproteinase produced by human alveolar macrophages. *J Biol Chem* 1993;268:23824-9.
37. Kapelouzou A, Tsourelis L, Kaklamanis L, Degiannis D, Kogerakis N, Cokkinos DV. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis. *Glob Cardiol Sci Pract* 2015;2015:49.

38. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation* 2001;104:2525-32.
39. Aikawa E, Aikawa M, Libby P, Figueiredo JL, Rusanescu G, Iwamoto Y, Fukuda D, Kohler RH, Shi GP, Jaffer FA, Weissleder R. Arterial and aortic valve calcification abolished by elastolytic cathepsin S deficiency in chronic renal disease. *Circulation* 2009;119:1785-94.
40. Dreger SA, Taylor PM, Allen SP, Yacoub MH. Profile and localization of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in human heart valves. *Journal of Heart Valve Disease* 2002;11:875-80.
41. Soini Y, Satta J, Maatta M, Autio-Harmainen H. Expression of MMP2, MMP9, MT1-MMP, TIMP1, and TIMP2 mRNA in valvular lesions of the heart. *J Pathol* 2001;194:225-31.
42. Lee JH, Meng X, Weyant MJ, Reece TB, Cleveland JC, Jr., Fullerton DA. Stenotic aortic valves have dysfunctional mechanisms of anti-inflammation: implications for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:481-6.
43. Fondard O, Detaint D, Iung B, Choqueux C, Adle-Biassette H, Jarraya M, Hvass U, Couetil JP, Henin D, Michel JB, Vahanian A, Jacob MP. Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. *Eur Heart J* 2005;26:1333-41.
44. van Furth R, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 1968;128:415-35.
45. Patel AA, Zhang Y, Fullerton JN, Boelen L, Rongvaux A, Maini AA, Bigley V, Flavell RA, Gilroy DW, Asquith B, Macallan D, Yona S. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation. *J Exp Med* 2017;214:1913-23.
46. Robbins CS, Swirski FK. The multiple roles of monocyte subsets in steady state and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:2685-93.
47. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, Leenen PJ, Liu YJ, MacPherson G, Randolph GJ, Scherberich J, Schmitz J, Shortman K, Sozzani S, Strobl H, Zembala M, Austyn JM, Lutz MB. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010;116:e74-80.
48. Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, Winter P, Marell R-R, Fliser D, Heine GH. SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺ CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset. *Blood* 2011;blood-2011-01-326827.
49. Wong KL, Yeap WH, Tai JJ, Ong SM, Dang TM, Wong SC. The three human monocyte subsets: implications for health and disease. *Immunol Res* 2012;53:41-57.

50. Boyette LB, Macedo C, Hadi K, Elinoff BD, Walters JT, Ramaswami B, Chalasani G, Taboas JM, Lakkis FG, Metes DM. Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *PLoS One* 2017;12:e0176460.
51. Avraham-Davidi I, Yona S, Grunewald M, Landsman L, Cochain C, Silvestre JS, Mizrahi H, Faroja M, Strauss-Ayali D, Mack M. On-site education of VEGF-recruited monocytes improves their performance as angiogenic and arteriogenic accessory cells. *Journal of Experimental Medicine* 2013;210:2611-25.
52. Arnold L, Henry A, Poron F, Baba-Amer Y, Van Rooijen N, Plonquet A, Gherardi RK, Chazaud B. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *The Journal of experimental medicine* 2007;204:1057-69.
53. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo JL, Libby P, Weissleder R, Pittet MJ. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med* 2007;204:3037-47.
54. Bain CC, Bravo-Blas A, Scott CL, Perdiguero EG, Geissmann F, Henri S, Malissen B, Osborne LC, Artis D, Mowat AM. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat Immunol* 2014;15:929-37.
55. Belge KU, Dayyani F, Horelt A, Siedlar M, Frankenberger M, Frankenberger B, Espevik T, Ziegler-Heitbrock L. The proinflammatory CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺ monocytes are a major source of TNF. *J Immunol* 2002;168:3536-42.
56. Skrzeczynska-Moncznik J, Bzowska M, Loseke S, Grage-Griebenow E, Zembala M, Pryjma J. Peripheral blood CD14^{high} CD16⁺ monocytes are main producers of IL-10. *Scand J Immunol* 2008;67:152-9.
57. Grage-Griebenow E, Zawatzky R, Kahlert H, Brade L, Flad H, Ernst M. Identification of a novel dendritic cell-like subset of CD64(+) / CD16(+) blood monocytes. *Eur J Immunol* 2001;31:48-56.
58. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:77-86.
59. Rogacev KS, Seiler S, Zawada AM, Reichart B, Herath E, Roth D, Ulrich C, Fliser D, Heine GH. CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2011;32:84-92.
60. Heine GH, Ulrich C, Seibert E, Seiler S, Marell J, Reichart B, Krause M, Schlitt A, Köhler H, Girndt M. CD14⁺⁺ CD16⁺ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney international* 2008;73:622-9.

61. Rogacev KS, Cremers B, Zawada AM, Seiler S, Binder N, Ege P, Grosse-Dunker G, Heisel I, Hornof F, Jeken J, Rebling NM, Ulrich C, Scheller B, Böhm M, Fliser D, Heine GH. CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1512-20.
62. Seidler S, Zimmermann HW, Bartneck M, Trautwein C, Tacke F. Age-dependent alterations of monocyte subsets and monocyte-related chemokine pathways in healthy adults. *BMC Immunol* 2010;11:30.
63. Verschoor CP, Johnstone J, Millar J, Parsons R, Lelic A, Loeb M, Bramson JL, Bowdish DM. Alterations to the frequency and function of peripheral blood monocytes and associations with chronic disease in the advanced-age, frail elderly. *PLoS One* 2014;9:e104522.
64. Rogacev KS, Ulrich C, Blomer L, Hornof F, Oster K, Ziegelin M, Cremers B, Grenner Y, Geisel J, Schlitt A, Kohler H, Fliser D, Girndt M, Heine GH. Monocyte heterogeneity in obesity and subclinical atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010;31:369-76.
65. Rogacev KS, Zawada AM, Emrich I, Seiler S, Böhm M, Fliser D, Woollard KJ, Heine GH. Lower Apo AI and lower HDL-C levels are associated with higher intermediate CD14⁺⁺CD16⁺ monocyte counts that predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2014;34:2120-7.
66. Fingerle G, Pforte A, Passlick B, Blumenstein M, Strobel M, Ziegler-Heitbrock HWL. The Novel Subset of Cd14⁺/Cd16⁺ Blood Monocytes Is Expanded in Sepsis Patients. *Blood* 1993;82:3170-6.
67. Castano D, Garcia LF, Rojas M. Increased frequency and cell death of CD16⁺ monocytes with Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb)* 2011;91:348-60.
68. Tsukamoto M, Suzuki K, Seta N, Takeuchi T. Increased circulating CD14^{bright}CD16⁺ intermediate monocytes are regulated by TNF- α and IL-6 axis in accordance with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:540-4.
69. Kawanaka N, Yamamura M, Aita T, Morita Y, Okamoto A, Kawashima M, Iwahashi M, Ueno A, Ohmoto Y, Makino H. CD14⁺,CD16⁺ blood monocytes and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2578-86.
70. Goonewardena SN, Stein AB, Tsuchida RE, Rattan R, Shah D, Hummel SL. Monocyte Subsets and Inflammatory Cytokines in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail* 2016;22:358-65.
71. Barisione C, Garibaldi S, Ghigliotti G, Fabbi P, Altieri P, Casale MC, Spallarossa P, Bertero G, Balbi M, Corsiglia L, Brunelli C. CD14⁺CD16⁺ monocyte subset levels in heart failure patients. *Dis Markers* 2010;28:115-24.

72. Suzuki A, Fukuzawa K, Yamashita T, Yoshida A, Sasaki N, Emoto T, Takei A, Fujiwara R, Nakanishi T, Yamashita S, Matsumoto A, Konishi H, Ichibori H, Hirata KI. Circulating intermediate CD14⁺⁺CD16⁺monocytes are increased in patients with atrial fibrillation and reflect the functional remodelling of the left atrium. *Europace* 2017;19:40-7.
73. Nockher WA, Scherberich JE. Expanded CD14⁺ CD16⁺ monocyte subpopulation in patients with acute and chronic infections undergoing hemodialysis. *Infect Immun* 1998;66:2782-90.
74. Heine GH, Ortiz A, Massy ZA, Lindholm B, Wiecek A, Martinez-Castelao A, Covic A, Goldsmith D, Suleymanlar G, London GM, Parati G, Sicari R, Zoccali C, Fliser D, European R, Cardiovascular Medicine working group of the European Renal Association-European D, Transplant A. Monocyte subpopulations and cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:362-9.
75. Ong SM, Hadadi E, Dang TM, Yeap WH, Tan CT, Ng TP, Larbi A, Wong SC. The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence. *Cell Death Dis* 2018;9:266.
76. Gjelstrup MC, Stilund M, Petersen T, Moller HJ, Petersen EL, Christensen T. Subsets of activated monocytes and markers of inflammation in incipient and progressed multiple sclerosis. *Immunol Cell Biol* 2018;96:160-74.
77. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep* 2014;6:13.
78. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol* 2000;164:6166-73.
79. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008;8:958-69.
80. Li XF, Wang Y, Zheng DD, Xu HX, Wang T, Pan M, Shi JH, Zhu JH. M1 macrophages promote aortic valve calcification mediated by microRNA-214/TWIST1 pathway in valvular interstitial cells. *Am J Transl Res* 2016;8:5773-83.
81. Hewing B, Au SC, Ludwig A, Ellerbroek R, van Dijk P, Hartmann L, Grubitzsch H, Giannini C, Laule M, Stangl V, Baumann G, Stangl K. Severe Aortic Valve Stenosis in Adults is Associated with Increased Levels of Circulating Intermediate Monocytes. *J Cardiovasc Transl Res* 2017;10:27-34.
82. Daniel W, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch K, Mügge A, Schäfers H, Flachskampf F. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clinical research in cardiology* 2006;95:620-41.
83. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988;9 Suppl E:57-64.

84. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-7.
85. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262-70.
86. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2111-5.
87. Shan L, Saxena A, McMahon R, Wilson A, Newcomb A. A systematic review on the quality of life benefits after aortic valve replacement in the elderly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1173-89.
88. Kamenskaya O, Loginova I, Kretov E, Prokhorikhin A, Tarkova A, Lomivorotov VV, Karaskov A. Effect of transcatheter aortic valve implantation on health-related quality of life in older adults with multimorbidity. *Arch Gerontol Geriatr* 2019;80:76-81.
89. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB, Investigators P. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020;382:799-809.
90. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
91. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:2438-88.
92. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, Renard C, Gun M, Jenkins WSA, Macron L, Sechrist JW, Lacomis JM, Nguyen V, Galian Gay L, Cuellar Calabria H, Ntalas I, Cartlidge TRG, Prendergast B, Rajani R, Evangelista A, Cavalcante JL, Newby DE, Pibarot P, Messika Zeitoun D, Dweck MR. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007146.
93. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, Otto CM, Griffin BP. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve

- disease: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:1992-8.
94. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, Piccolo P, Possati G, De Bonis M, Grillo RL, Fontana C, Favalli C. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:1078-82.
 95. Gerber IL, Stewart RA, Hammett CJ, Legget ME, Oxenham H, West TM, French JK, White HD. Effect of aortic valve replacement on c-reactive protein in nonrheumatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;92:1129-32.
 96. Kastellanos SS, Toumpoulis IK, Aggeli C, Zezas S, Chlapoutakis E, Kastellanos S, Stefanadis CI. Time course of C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and monocyte chemoattractant protein-1 following the surgical treatment of patients with aortic valve stenosis. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:5-14.
 97. Stangl V, Baldenhofer G, Knebel F, Zhang K, Sanad W, Spethmann S, Grubitzsch H, Sander M, Wernecke KD, Baumann G, Stangl K, Laule M. Impact of gender on three-month outcome and left ventricular remodeling after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2012;110:884-90.
 98. Sanchez PL, Santos JL, Kaski JC, Cruz I, Arribas A, Villacorta E, Cascon M, Palacios IF, Martin-Luengo C, Grupo A. Relation of circulating C-reactive protein to progression of aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 2006;97:90-3.
 99. Neuser J, Galuppo P, Fraccarollo D, Willig J, Kempf T, Berliner D, Bauersachs J, Widder JD. Intermediate CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes decline after transcatheter aortic valve replacement and correlate with functional capacity and left ventricular systolic function. *PLoS One* 2017;12:e0183670.
 100. Yu Z, Seya K, Daitoku K, Motomura S, Fukuda I, Furukawa K-I. Tumor necrosis factor- α accelerates the calcification of human aortic valve interstitial cells obtained from patients with calcific aortic valve stenosis via the BMP2-Dlx5 pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2011;337:16-23.
 101. Kaden JJ, Kilic R, Sarikoc A, Hagl S, Lang S, Hoffmann U, Brueckmann M, Borggrefe M. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int J Mol Med* 2005;16:869-72.
 102. Galeone A, Brunetti G, Oranger A, Greco G, Di Benedetto A, Mori G, Colucci S, Zallone A, Paparella D, Grano M. Aortic valvular interstitial cells apoptosis and calcification are mediated by TNF-related apoptosis-inducing ligand. *Int J Cardiol* 2013;169:296-304.

103. Kapadia SR, Yakoob K, Nader S, Thomas JD, Mann DL, Griffin BP. Elevated circulating levels of serum tumor necrosis factor-alpha in patients with hemodynamically significant pressure and volume overload. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:208-12.
104. El Husseini D, Boulanger M-C, Mahmut A, Bouchareb R, Laflamme M-H, Fournier D, Pibarot P, Bossé Y, Mathieu P. P2Y2 receptor represses IL-6 expression by valve interstitial cells through Akt: implication for calcific aortic valve disease. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2014;72:146-56.
105. Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 1997;15:797-819.
106. Cote N, Mahmut A, Fournier D, Boulanger MC, Couture C, Despres JP, Trahan S, Bosse Y, Page S, Pibarot P, Mathieu P. Angiotensin receptor blockers are associated with reduced fibrosis and interleukin-6 expression in calcific aortic valve disease. *Pathobiology* 2014;81:15-24.
107. Kardiologie DGfr. Pocket-Leitlinie: Herzklappenerkrankung (Version 2012). Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (German Cardiac Society); 2012.
108. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, Mc DT. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery* 1954;35:673-83.
109. Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, Lunzer S, Low HB, Cohen ML, Jacobey JA. Aortic valve replacement with a gaged ball valve. *American Journal of Cardiology* 1962;9:292-9.
110. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg* 2003;76:S2230-9.
111. Sievers HH, Misfeld M. Erworbene Vitien der Aortenklappe. *Herzchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010:601-34.
112. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, Pieter Kappetein A. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J* 2018;39:2635-42.
113. Bussmann WD, Reifart N, Sievert H, Kaltenbach M. [Transfemoral valvuloplasty in calcified aortic valve stenosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112:723-5.
114. 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. *Eur Heart J* 1992;13:704-8.
115. 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;106:3006-8.

116. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, Pilgrim T, Petrinic T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Sondergaard L, Verma S, Juni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:3143-53.
117. TAVI: Neue Daten, neues Vorgehen? . Springer Medizin Verlag GmbH, 2019. (Accessed 29.07.2020, 2020, at <https://www.kardiologie.org/dgk-herztage-2019/tavi--neue-daten--neues-vorgehen--/17262826>.)
118. 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, Investigators P. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705.
119. Aortenstenose: TAVI-Behandlung lässt Klappen-OP hinter sich. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2015. (Accessed 08.01.2018, 2018, at <https://www.kardiologie.org/aortenstenose-tavi-behandlung-laesst-klappen-op-hinter-sich/52676>.)
120. Pibarot P, Salaun E, Dahou A, Avenatti E, Guzzetti E, Annabi MS, Toubal O, Bernier M, Beaudoin J, Ong G, Ternacle J, Krapf L, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Leipsic J, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Alu MC, Xu K, Rogers E, Webb JG, Smith CR, Mack MJ, Leon MB, Hahn RT, Investigators P. Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PARTNER 3 Trial. *Circulation* 2020;141:1527-37.
121. Wilmschurst PT, Stevenson RN, Griffiths H, Lord JR. A case-control investigation of the relation between hyperlipidaemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart* 1997;78:475-9.
122. Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol* 1985;55:744-7.
123. Miller JD, Weiss RM, Serrano KM, Brooks RM, 2nd, Berry CJ, Zimmerman K, Young SG, Heistad DD. Lowering plasma cholesterol levels halts progression of aortic valve disease in mice. *Circulation* 2009;119:2693-701.
124. Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F, Stock SR, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. *Circulation* 2005;112:I229-34.
125. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, Sebo TC, Niekrasz M, McConnell JP, Singh RJ, Stone NJ, Bonow RO, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced

- cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002;105:2660-5.
126. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:2205-9.
127. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1723-30.
128. 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;110:1291-5.
129. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA, Scottish Aortic S, Lipid Lowering Trial IoRI. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.
130. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R, Investigators S. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
131. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, Investigators A. 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;121:306-14.
132. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process: A Review and Agenda for Research From the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group Executive Summary: Calcific Aortic Valve Disease—2011 Update. *Circulation* 2011;124:1783-91.
133. Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res* 2013;113:198-208.
134. Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Genereux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation* 2016;134:1766-84.
135. Xie C, Shen Y, Hu W, Chen Z, Li Y. Angiotensin II promotes an osteoblast-like phenotype in porcine aortic valve myofibroblasts. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:181-7.
136. Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, Prendergast BD, Banning AP, Neubauer S, Myerson SG. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of

- the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:834-41.
137. Helske-Suihko S, Laine M, Lommi J, Kaartinen M, Werkkala K, Kovanen PT, Kupari M. Is blockade of the Renin-Angiotensin system able to reverse the structural and functional remodeling of the left ventricle in severe aortic stenosis? *Journal of cardiovascular pharmacology* 2015;65:233-40.
138. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2852-61.
139. Shimoni S, Meledin V, Bar I, Fabricant J, Gandelman G, George J. Circulating CD14(+) monocytes in patients with aortic stenosis. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:81-7.
140. Fingerle-Rowson G, Auers J, Kreuzer E, Fraunberger P, Blumenstein M, Ziegler-Heitbrock LH. Expansion of CD14+CD16+ monocytes in critically ill cardiac surgery patients. *Inflammation* 1998;22:367-79.
141. Van Craenenbroeck AH, Van Ackeren K, Hoymans VY, Roeykens J, Verpooten GA, Vrints CJ, Couttenye MM, Van Craenenbroeck EM. Acute exercise-induced response of monocyte subtypes in chronic heart and renal failure. *Mediators Inflamm* 2014;2014:216534.
142. Hong S, Mills PJ. Effects of an exercise challenge on mobilization and surface marker expression of monocyte subsets in individuals with normal vs. elevated blood pressure. *Brain Behav Immun* 2008;22:590-9.
143. Steppich B, Dayyani F, Gruber R, Lorenz R, Mack M, Ziegler-Heitbrock HW. Selective mobilization of CD14(+)/CD16(+) monocytes by exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:C578-86.
144. Hewing B, Ellerbroek R, Au SC, Stangl V, Dreger H, Laule M, Grubitzsch H, Knebel F, Baumann G, Ludwig A, Stangl K. Levels of Circulating Intermediate Monocytes Decrease after Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Thromb Haemost* 2017;117:2346-55.
145. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-44; discussion 44-5.
146. New EuroSCORE II (2011). Nashef, Samer A. M., 2011. (Accessed 13.05.2019, 2019, at <http://www.euroscore.org/calc.html>.)
147. Online STS Risk Calculator. The Society of Thoracic Surgeons, 2019. (Accessed 13.05.2019, 2019, at <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>.)
148. Association CCotNYH. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels: Boston: Little, Brown & Co; 1994.

149. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-3.
150. Crosland-Taylor P. A device for counting small particles suspended in a fluid through a tube. *Nature* 1953;171:37.
151. Cossarizza A, Chang HD, Radbruch A, Akdis M, Andra I, Annunziato F, Bacher P, Barnaba V, Battistini L, Bauer WM, Baumgart S, Becher B, Beisker W, Berek C, Blanco A, Borsellino G, Boulais PE, Brinkman RR, Buscher M, Busch DH, Bushnell TP, Cao X, Cavani A, Chattopadhyay PK, Cheng Q, Chow S, Clerici M, Cooke A, Cosma A, Cosmi L, Cumano A, Dang VD, Davies D, De Biasi S, Del Zotto G, Della Bella S, Dellabona P, Deniz G, Dessing M, Diefenbach A, Di Santo J, Dieli F, Dolf A, Donnenberg VS, Dorner T, Ehrhardt GRA, Endl E, Engel P, Engelhardt B, Esser C, Everts B, Dreher A, Falk CS, Fehniger TA, Filby A, Fillatreau S, Follo M, Forster I, Foster J, Foulds GA, Frenette PS, Galbraith D, Garbi N, Garcia-Godoy MD, Geginat J, Ghoreschi K, Gibellini L, Goettlinger C, Goodyear CS, Gori A, Grogan J, Gross M, Grutzkau A, Grummitt D, Hahn J, Hammer Q, Hauser AE, Haviland DL, Hedley D, Herrera G, Herrmann M, Hiepe F, Holland T, Hombrink P, Houston JP, Hoyer BF, Huang B, Hunter CA, Iannone A, Jack HM, Javega B, Jonjic S, Juelke K, Jung S, Kaiser T, Kalina T, Keller B, Khan S, Kienhofer D, Kroneis T, Kunkel D, Kurts C, Kvistborg P, Lannigan J, Lantz O, Larbi A, LeibundGut-Landmann S, Leipold MD, Levings MK, Litwin V, Liu Y, Lohoff M, Lombardi G, Lopez L, Lovett-Racke A, Lubberts E, Ludewig B, Lugli E, Maecker HT, Martrus G, Matarese G, Mauroder C, McGrath M, McInnes I, Mei HE, Melchers F, Melzer S, Mielenz D, Mills K, Mirrer D, Mjosberg J, Moore J, Moran B, Moretta A, Moretta L, Mosmann TR, Muller S, Muller W, Munz C, Multhoff G, Munoz LE, Murphy KM, Nakayama T, Nasi M, Neudorfl C, Nolan J, Nourshargh S, O'Connor JE, Ouyang W, Oxenius A, Palankar R, Panse I, Peterson P, Peth C, Petriz J, Philips D, Pickl W, Piconese S, Pinti M, Pockley AG, Podolska MJ, Pucillo C, Quataert SA, Radstake T, Rajwa B, Rebhahn JA, Recktenwald D, Remmerswaal EBM, Rezvani K, Rico LG, Robinson JP, Romagnani C, Rubartelli A, Ruckert B, Ruland J, Sakaguchi S, Sala-de-Oyanguren F, Samstag Y, Sanderson S, Sawitzki B, Scheffold A, Schiemann M, Schildberg F, Schimisky E, Schmid SA, Schmitt S, Schober K, Schuler T, Schulz AR, Schumacher T, Scotta C, Shankey TV, Shemer A, Simon AK, Spidlen J, Stall AM, Stark R, Stehle C, Stein M, Steinmetz T, Stockinger H, Takahama Y, Tarnok A, Tian Z, Toldi G, Tornack J, Traggiai E, Trotter J, Ulrich H, van der Braber M, van Lier RAW, Veldhoen M, Vento-Asturias S, Vieira P, Voehringer D, Volk HD, von Volkman K, Waisman A, Walker R, Ward MD, Warnatz K, Warth S, Watson JV, Watzl C, Wegener L, Wiedemann A, Wienands J, Willimsky G, Wing J, Wurst P, Yu L, Yue A, Zhang Q, Zhao Y, Ziegler S, Zimmermann J. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies. *Eur J Immunol* 2017;47:1584-797.
152. Beckman Coulter I. CyAn ADP Instructions for Use 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A.: Beckman Coulter Inc.; 2014.
153. Rahman M. Introduction to flow cytometry. Bio-Rad Laboratories Inc. ; 2017.
154. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Jung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE

- recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2009;22:1-23.
155. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Guidelines ESCCfP, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S. 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 J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1-44.
156. Tsou CL, Peters W, Si Y, Slaymaker S, Aslanian AM, Weisberg SP, Mack M, Charo IF. Critical roles for CCR2 and MCP-3 in monocyte mobilization from bone marrow and recruitment to inflammatory sites. *J Clin Invest* 2007;117:902-9.
157. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction. *New England Journal of Medicine* 2014;371:744-56.
158. Mundy CR, Altman AJ, Gondek MD, Bandelin JG. Direct resorption of bone by human monocytes. *Science* 1977;196:1109-11.
159. Mundy GR, Varani J, Orr W, Gondek MD, Ward PA. Resorbing bone is chemotactic for monocytes. *Nature* 1978;275:132-5.
160. Kahn AJ, Stewart CC, Teitelbaum SL. Contact-mediated bone resorption by human monocytes in vitro. *Science* 1978;199:988-90.
161. Sorensen MG, Henriksen K, Schaller S, Henriksen DB, Nielsen FC, Dziegiel MH, Karsdal MA. Characterization of osteoclasts derived from CD14+ monocytes isolated from peripheral blood. *J Bone Miner Metab* 2007;25:36-45.
162. Mossanen JC, Jansen TU, Pracht J, Liepelt A, Buendgens L, Stoppe C, Goetzenich A, Simon TP, Autschbach R, Marx G, Tacke F. Elevated circulating CD14(++)CD16(+) intermediate monocytes are independently associated with extracardiac complications after cardiac surgery. *Sci Rep* 2020;10:947.
163. 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;99:711-9.
164. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:45-54.

165. Kim D, Shim CY, Hong GR, Cho IJ, Chang HJ, Ha JW, Chung N. Effect of End-Stage Renal Disease on Rate of Progression of Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 2016;117:1972-7.
166. Vavilis G, Back M, Occhino G, Trevisan M, Bellocco R, Evans M, Lindholm B, Szummer K, Carrero JJ. Kidney Dysfunction and the Risk of Developing Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:305-14.
167. Wong KL, Tai JJ, Wong WC, Han H, Sem X, Yeap WH, Kourilsky P, Wong SC. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood* 2011;118:e16-31.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Rena Ellerbroek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Veränderungen zirkulierender Monozyten-Subpopulationen nach kardiochirurgischer und kathetergestützter Therapie der Aortenklappenstenose (Changes in circulating monocyte subpopulations after surgical or catheter-based therapy for aortic valve stenosis) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilsklärung

Rena Ellerbroek hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Hewing B, **Ellerbroek R**, Au SC, Stangl V, Dreger H, Laule M, Grubitzsch H, Knebel F, Baumann G, Ludwig A, Stangl K. Levels of Circulating Intermediate Monocytes Decrease after Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Thromb Haemost* 2017;117:2346-55.

Die genannte Veröffentlichung, welche als Grundlage für die vorliegende Monographie dient, wurde durch PD Dr. med. Bernd Hewing konzipiert und mit finanzieller, personeller und organisatorischer Unterstützung der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Karl Stangl des *Center for Cardiovascular Research (CCR)*, Berlin sowie finanzieller Unterstützung der Friede Springer Herz Stiftung durchgeführt. Die Literaturlauswertung, Entwicklung des Studiendesigns und die Etablierung der Methoden erfolgten durch PD Dr. med. Bernd Hewing. Nach Einführung in die wissenschaftliche Thematik und organisatorische Durchführung der Studie durch PD Dr. med. Bernd Hewing trug Rena Ellerbroek wesentlich zur Datengewinnung bei. Dabei übernahm sie – anfänglich in Kooperation mit Sebastian Chi-Diep Au (medizinischer Doktorand) – eigenverantwortlich das Screening und die Rekrutierung von Patienten in die Studie sowie die Gewinnung der Studiendaten zum Baselinezeitpunkt und den vorgegebenen Follow-Up-Zeiträumen (drei und sechs Monate). Ein Großteil der Studienvisiten, welche den Daten der Veröffentlichung zugrunde liegen, wurden durch Rena Ellerbroek koordiniert und begleitet. Dies beinhaltete die Erhebung klinischer Parameter, Laborparameter, sowie das Zusammentragen der Echokardiographie-Befunde. Die Analyse der Monozyten-Subpopulation mittels Durchflusszytometrie erfolgte im kardiologischen Forschungslabor im CCR durch Rena Ellerbroek oder Sebastian Chi-Diep Au und im Vertretungsfall durch eine ausgebildete Laborassistentin. Die Auswertung der Daten der Monozyten-Subpopulationen erfolgte verblindet bezüglich der Studienpopulation und des Studienzeitpunkts durch Rena Ellerbroek, PD Dr. med. Bernd Hewing, Sebastian Chi-Diep Au und Phillip van Dijck. Rena Ellerbroek übernahm zudem die Datenbankpflege und bereitete die gewonnenen Daten für die statistische Auswertung auf. Die statistische Auswertung der Daten für die Veröffentlichung erfolgte durch PD Dr. med. Bernd Hewing in Kooperation mit einer Statistikerin. Der Erstentwurf der Veröffentlichung wurde durch PD Dr. med. Bernd Hewing erstellt. Zu den Überarbeitungen und den Revisionen trug Rena Ellerbroek wesentlich bei.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Rena Ellerbroek

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Hewing B, Au SC-D, Ludwig A, **Ellerbroek R**, van Dijck P, Hartmann L, Grubitzsch H, Giannini C, Laule M, Stangl V. Severe aortic valve stenosis in adults is associated with increased levels of circulating intermediate monocytes. *Journal of cardiovascular translational research* 2017;10:27-34.

Hewing B, **Ellerbroek R**, Au SC-D, Stangl V, Dreger H, Laule M, Grubitzsch H, Knebel F, Baumann G, Ludwig A. Levels of Circulating Intermediate Monocytes Decrease after Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Thrombosis and haemostasis* 2017;117:2346-55.

Danksagung

Ich danke an erster Stelle Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Hewing für die Überlassung des Themas, die Supervision und die hervorragende Betreuung meiner Dissertation. Außerdem bedanke ich mich bei Professor Dr. med. Karl Stangl für die Möglichkeit, meine Dissertation in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie im *Center for Cardiovascular Research* durchführen zu dürfen.

Ich danke insbesondere Nicole Rösener, Andrea Weller, Urte Lemma, Christine Scholz und Anette Falkenthal für ihre technische und organisatorische Unterstützung. Weiterhin danke ich Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Antje Ludwig für ihren kontinuierlichen Beistand.

Ich danke meinen Eltern für ihre unentwegte Unterstützung.

Bescheinigung Statistiker



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Ellerbroek, Rena

Emailadresse:

Matrikelnummer:

Promotionsbetreuer: PD Dr. med. Bernd Hwing

Promotionsinstitution / Klinik: Medizinische Klinik mit

Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie CCM

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Rena Ellerbroek innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 5.03.2018
- Termin 2: 6.05.2019
- Termin 3: 14.08.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskriptive Statistiken für Daten mit unterschiedlicher Skalierung
- Powerkalkulation für einfaktorische Varianzanalyse
- Anwendung einfacher statistischer Tests

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 5.10.2020

Name des Beraters/ der Beraterin: PD Dr. phil. Ulrike Grittner