

**Evaluierung spezifischer kardialer Biomarker als Prädiktoren der Mortalität
nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) bei Patienten mit
hochgradiger Aortenklappenstenose**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Julian Tim Heilemann

aus Kirchheim unter Teck

Gießen im Jahr 2023

Aus dem Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik I des Fachbereichs
Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Dörr

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Tag der Disputation: 02.10.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	
1.1	Aortenklappenstenose	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2	Pathophysiologie	3
1.1.3	Klinik	6
1.1.4	Diagnostik	8
1.1.5	Therapie	8
1.2	Biomarker	12
1.2.1	Allgemeines	12
1.2.2	BNP und NT-Pro-BNP	12
1.2.3	Spezifische Biomarker für das kardiale Remodeling	13
1.2.3.1	ST2	13
1.2.3.2	Matrix-Metalloproteasen 2/9 (MMP-2/9)	14
1.2.3.3	Galectin-3	16
2	Zielsetzung und Fragestellung	17
3	Patienten, Material und Methodik	
3.1	Studiendesign	18
3.2	Arbeitsablauf	20
3.3	Biomarker-Analysen	22
3.3.1	ST2	22
3.3.2	MMP-2/9	23
3.3.3	Galectin-3	25
3.4	Statistische Analyse	26
4	Ergebnisse	
4.1	Klinische Ergebnisse	27
4.2	Ergebnisse der Biomarker	35
4.2.1	ST2, MMP-2/9 und Galectin-3 (deskriptive Analyse)	35
4.2.2	ST2, MMP-2/9 und Galectin-3 (Mortalitätsanalyse)	42
4.2.3	Brain natriuretic peptide (BNP)	53
5	Diskussion	56
6	Zusammenfassung/Summary	66
7	Anhang	68
8	Abkürzungsverzeichnis	69
9	Tabellen-/Abbildungsverzeichnis	72

10 Literaturverzeichnis	78
11 Publikationsverzeichnis	98
12 Erklärung zur Dissertation	99
13 Danksagung	100

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Aortenklappenstenose stellt eine häufige Herzklappenerkrankung dar. Sie ist nach der Mitralklappeninsuffizienz das zweithäufigste erworbene und gleichzeitig das häufigste behandlungsbedürftige Klappenvitium (lat. *vitium* = Fehler). Bei älteren Menschen ist die Aortenklappenstenose aktuell die häufigste Herzklappenerkrankung sowie nach der arteriellen Hypertonie und Koronaren Herzerkrankung (KHK) die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung. Diese epidemiologischen Daten gelten für Europa und Nordamerika. Das gehäufte Auftreten von Herzklappenerkrankungen mit zunehmendem Alter wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien nachgewiesen. Bei den über 65-Jährigen beträgt die Prävalenz der Aortenklappenstenose 1,5 %; bei den über 75-Jährigen sind bereits 3 % betroffen (s. Abb. 1) (1, 2, 3). Aufgrund der demographischen Entwicklung in Europa und Nordamerika nimmt die Inzidenz der Aortenklappenstenose stetig zu.

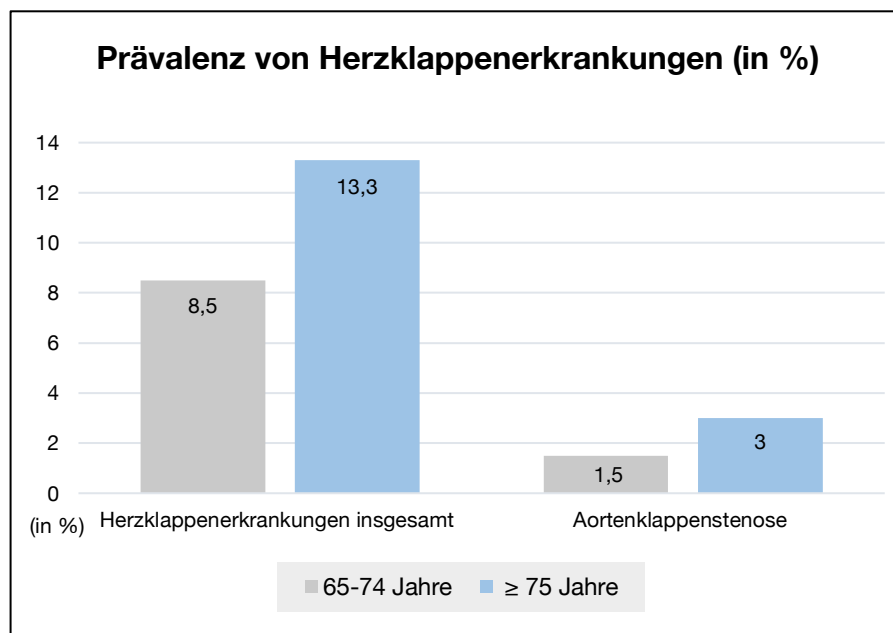


Abbildung 1: Prävalenz von Herzklappenerkrankungen (in %) (1, 2, 3)

In Deutschland wurden an spezialisierten Zentren 2017 etwa 29.000 Eingriffe an der Aortenklappe aufgrund einer Stenose durchgeführt (4, 5, 6). Trotz der hohen Prävalenz sind Herzklappenerkrankungen immer noch unterdiagnostiziert (1). Eine Aortenklappenstenose können ätiologisch sowohl angeborene als auch erworbene Ursachen zugrunde liegen (s. Abb. 2). Angeborene Formen sind mit einem relativen Anteil von 5,4 % seltener und manifestieren sich früher als die erworbenen Formen (7), die mit 94,6 % dominieren (7). Die häufigste erworbene Ursache sind mit zunehmendem Lebensalter korrelierende degenerative Prozesse, die konsekutiv zu einer Sklerosierung und Kalzifizierung (Ablagerung von Calcium-Hydroxylapatit) der Aortenklappe führen. Von degenerativen Veränderungen an Herzklappen ist vor allem die Aortenklappe betroffen, da hier die höchsten Druckgradienten auftreten. Die degenerativ erworbene Form der Aortenklappenstenose ist von besonderer klinischer Relevanz, da sie chronisch progredient verläuft und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (8, 9). Beim Auftreten von Symptomen liegt die Lebenserwartung der Patienten bei etwa 3 Jahre (8, 9). Zu den Risikofaktoren für den Erwerb einer degenerativ bedingten Aortenklappenstenose zählen neben dem fortschreitenden Alter u. a. eine Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Adipositas, Niereninsuffizienz, Hyperkalzämie sowie ein Nikotinabusus (10, 11). Auch genetische Faktoren können ätiologisch bedeutsam sein. Durch den konsequenten Einsatz von Antibiotika bei Streptokokken-Infektionen ist die erworbene Aortenklappenstenose aufgrund eines rheumatischen Fiebers in den Industrienationen selten geworden (1, 7, 12, 13).

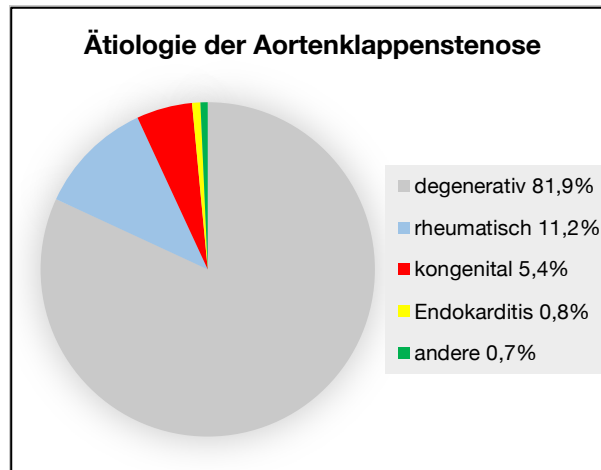


Abbildung 2: Ätiologie der Aortenklappenstenose (prozentuale Verteilung) (7, 12)

1.1.2 Pathophysiologie

Gemeinsames Kennzeichen aller Aortenklappenstenosen ist die unzureichende Öffnung der Klappe. Der Schweregrad einer Aortenklappenstenose ist mittels echokardiographischer Untersuchung quantifizierbar. Bei gesunden Menschen beträgt die Klappen-Öffnungsfläche zwischen 3 und 4 cm² (14). Eine hämodynamisch relevante Beeinträchtigung tritt ein, wenn mehr als etwa ein Drittel der Aortenklappen-Öffnungsfläche stenosiert ist. Aufgrund dieser Verengung kommt es zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens zu einem erhöhten Druckgradienten, der konsekutiv zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels führt (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Echokardiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose (14)

Grad	Klappenöffnungsfläche (n. Kontinuitätsgleichung)	Mittlerer systolischer Druckgradient (n. Bernoulli)	Maximale Flussgeschwindigkeit
normwertig	3–4 cm ²	2–4 mmHg	≤ 2,5 m/s
leichtgradig	> 1,5 cm ²	< 20 mmHg	2,6–2,9 m/s
mittelgradig	1,0–1,5 cm ²	20–40 mmHg	3,0–4,0 m/s
hochgradig	< 1,0 cm ²	≥ 40 mmHg	≥ 4,0 m/s

Anhand der beiden hämodynamischen Parameter mittlerer Druckgradient und maximale Flussgeschwindigkeit wird die Aortenklappenstenose in verschiedene Subtypen unterteilt. Unterschieden wird dabei ein „Low-Gradient-Typ“ (mittlerer

Druckgradient < 40 mmHg, maximale Flussgeschwindigkeit < 4 m/s) von einem „High-Gradient-Typ“ (mittlerer Druckgradient ≥ 40 mmHg, maximale Flussgeschwindigkeit ≥ 4 m/s) (15). Der „Low-Gradient-Typ“ wird zudem anhand des Ausmaßes der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF; ≥ 50 % bzw. < 50 %) sowie des Schlagvolumenindex (SVi; > 35 ml/m² bzw. ≤ 35 ml/m²) in drei Subtypen differenziert (15). Bei Vorliegen einer Aortenklappenstenose kommt es pro Jahr durchschnittlich zu einer Zunahme des mittleren Druckgradienten um 7–8 mmHg sowie der maximalen Flussgeschwindigkeit um 0,36 m/s bzw. zu einer Abnahme der Klappen-Öffnungsfläche um 0,1 cm² (16, 17). Aufgrund der mit einer Aortenklappenstenose einhergehenden erhöhten Druckbelastung des linken Ventrikels sowie der Aktivierung des renalen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) in Folge des verringerten kardialen Outputs kommt es zu einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie (18, 19). Dabei handelt es sich um eine adaptive Vergrößerung der Herzmuskelzellen (zelluläre Hypertrophie) sowie um eine Vermehrung der extrazellulären Grundsubstanz (Myokardfibrosierung). Die konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie bedingt folglich zwei Prozesse. Zum einen nimmt die Wanddicke zu und konsekutiv die Kammergröße ab, um die Wandspannung aufrechtzuerhalten. Zum anderen verringert sich die ventrikuläre Dehnbarkeit, wodurch sich eine linksventrikuläre Druckerhöhung einstellt. Die linksventrikuläre Myokardhypertrophie hält zunächst das physiologische Herzzeitvolumen aufrecht. Durch diesen Mechanismus können die Patienten längere Zeit asymptomatisch bleiben, während das pathomorphologische Korrelat der Aortenklappenstenose ohne Intervention in der Regel chronisch progredient verläuft (16). Bei der Entstehung einer diastolischen Dysfunktion durch eine verminderte ventrikuläre Dehnbarkeit im Rahmen der konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie nimmt die Myokardfibrosierung eine Schlüsselrolle ein (20, 21, 22). Auch für den Übergang vom adaptiven zum dekompenzierten Stadium der Aortenklappenstenose mit Erschöpfung der systolischen Herzfunktion (durch Reduktion der LV-EF) ist die Myokardfibrosierung wesentlich verantwortlich (20, 21, 22).

Kardiales Remodeling

Für das grundsätzliche Verständnis der Aortenklappenstenose muss berücksichtigt werden, dass es sich nicht um eine reine Herzklappenerkrankung handelt, sondern auch um eine Erkrankung des linken Ventrikels. In diesem Kontext spielt der Begriff „kardiales Remodeling“ eine bedeutende Rolle (s. Abb. 3). Das kardiale Remodeling (myocardial recovery process) bezeichnet kardiale Umbau- bzw. Regenerationsprozesse, die bei verschiedenen Erkrankungen beobachtet werden können (23).

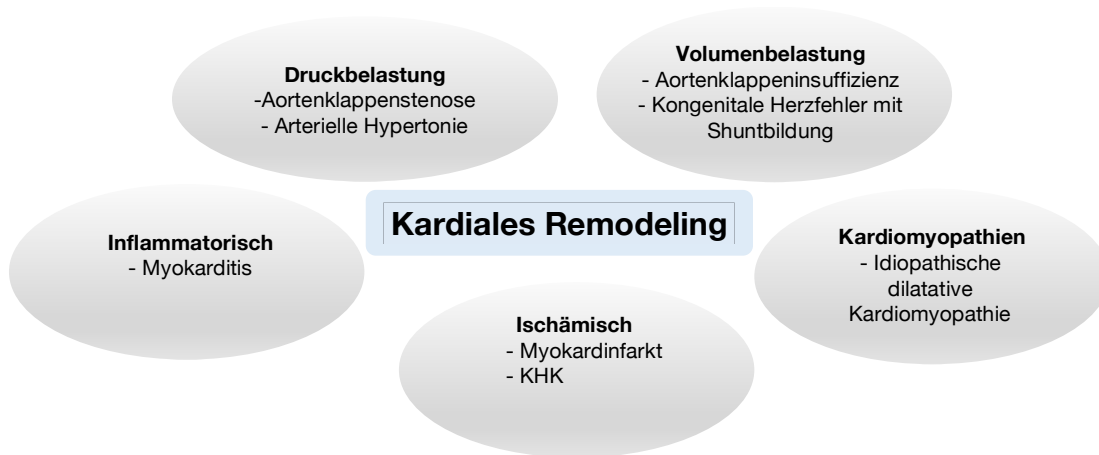


Abbildung 3: Pathogenese des kardialen Remodelings (23)

Die Herzmuskulatur (Myokard) besteht aus einem zellulären (Kardiomyozyten) und extrazellulären (Interstitium mit extrazellulärer Matrix (EZM), Fibroblasten, Mastzellen, Nervenendigungen) Kompartiment. Zu den Bestandteilen eines Kardiomyozyten gehören Membranproteine, kontraktile Proteine, das Zytoskelett sowie der Zellkern. Die EZM des extrazellulären Kompartiments wird aus der amorphen Grundsubstanz (Glykosaminoglykane (GAG), Fibronectin, Proteoglykane und andere Proteine) sowie aus Faserproteinen (v. a. Kollagene) gebildet. Wesentliche Komponenten des kardialen Remodelings sind die Fibrosierung (Vermehrung der EZM mit Ausbildung einer konzentrischen Hypertrophie) sowie die zelluläre Degeneration und Apoptose (durch Onkose sowie Autophagozytose) des Herzmuskels (21, 24). Fibroblasten nehmen bei der Fibrosierung eine bedeutende

Rolle ein. Diese Zellen wandern nach der Proliferation in subendokardiale Myokardschichten ein und führen dort zu einer vermehrten Sekretion von Kollagenen (v. a. fibrilläres Kollagen vom Typ I und III; aber auch nicht-fibrilläres Kollagen vom Typ IV und VI) und Matrix-Metalloproteasen (MMPs) (25, 26). Untersuchungen belegen, dass Angiotensin II über die Bindung an dem von Fibroblasten exprimierten Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1 (AT1-Rezeptor) eine wichtige regulatorische Funktion bei der Aktivierung von Fibroblasten einnimmt (27, 28, 29). Grundsätzlich werden im Rahmen der Myokardfibrosierung zwei Formen unterschieden (30). Die diffuse myokardiale Fibrosierung tritt bereits in frühen Stadien der Aortenklappenstenose auf und ist potenziell reversibel (30, 31). Die erst zu einem späteren Zeitpunkt der Aortenklappenstenose entstehende „replacement fibrosis“ ist hingegen irreversibel (30, 32). Bei den noch erhaltenen Kardiomyozyten führt die erhöhte Druckbelastung über verstärkten Wandstress des linken Ventrikels zu einer Dehnung der Zellmembran. Als Folge kommt es einerseits zu einer Hypertrophie der Zellstruktur (v. a. Elongation und Vergrößerung des Durchmessers), andererseits zu einer Zelldegeneration und Apoptose (u. a. Reduktion von Sarkomeren, Vorkommen autophagozytischer Vakuolen) (21, 33). Zusätzlich scheinen weitere Prozesse (Erhöhung der lokalen Norepinephrin-Aktivität sowie der Zytokin-, Aldosteron-, Endothelin-, Stickstoffmonoxid-(NO)-Konzentration und oxidativer Stress) wichtige Signalfunktionen für die Entstehung des kardialen Remodelings zu besitzen (23).

1.1.3 Klinik

Typische Leitsymptome der Aortenklappenstenose sind eine allgemeine Leistungsminderung sowie Belastungsdyspnoe, das Auftreten von Schwindel bis hin zu Synkopen und eine belastungsabhängige Angina pectoris. Letztere kann auch ohne Korrelat einer KHK auftreten, da zum einen der hypertrophierte Ventrikel mit erhöhter Wandspannung eine koronare Gefäßkompression auslöst und zum anderen die myokardiale Blutversorgung der Zunahme der linksventrikulären Masse nicht gerecht wird. Die Bedeutung einer Detektion des Vitiums im

asymptomatischen Stadium wird daran deutlich, dass 70 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren symptomatisch werden, wobei sich ihre Prognose signifikant verschlechtert. Einer 2-Jahres-Mortalität von 4–10 % im asymptomatischen Stadium steht einer jährlichen Mortalität von 25–50 % gegenüber, sofern beim Vorliegen von Symptomen kein Klappenersatz durchgeführt wird. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz für den plötzlichen Herztod steigt von 7,2 % bei asymptomatischen auf 9,2 % bei symptomatischen Patienten ($p \leq 0,001$) (34). Daher wird in der Leitlinie der European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC / EACTS) von 2021 bei symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose ein Klappenersatz empfohlen, sobald entsprechende Beschwerden auftreten (15). Die Symptome selbst weisen auch eine prognostische Aussagekraft auf (35). Schwere Symptome gehen mit einer höheren Mortalität einher (Hazard Ratio = 1,54) als milde Symptome (35) (s. Tab. 2 und Abb. 4).

Tabelle 2: Einteilung der Symptome in Schweregrade nach Mortalität bei Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) (35)

Milde Symptome	Schwere Symptome
Fatigue	Herzinsuffizienz
Schwindel	Synkope
Belastungsdyspnoe	Angina pectoris

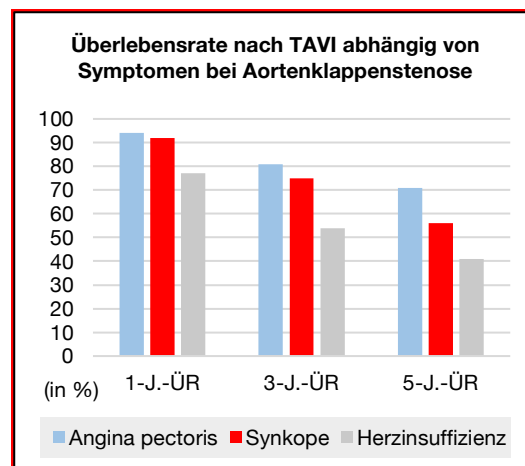


Abbildung 4: 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate (in %) nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) in Abhängigkeit von Symptomen bei Aortenklappenstenose (35)

Relevante Symptome zeigen sich in der Regel erst bei einer Klappen-Öffnungsfläche von $< 1,0 \text{ cm}^2$, einem mittleren Druckgradienten von $> 40\text{--}50 \text{ mmHg}$ sowie einer maximalen Flussgeschwindigkeit von $> 4 \text{ m/s}$ (36). Etwa 50 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose einer hochgradigen Aortenklappenstenose jedoch asymptomatisch (37).

1.1.4 Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik kommen sowohl nicht-apparative als auch apparative Methoden zum Einsatz. Das wichtigste Diagnostikum ist neben der körperlichen Untersuchung die Echokardiographie (38, 39, 40). Sie dient der präzisen Bestimmung des Schweregrades einer Aortenklappenstenose und gilt als Hauptdiagnostikum zur Indikationsstellung für einen Aortenklappen-Ersatz (15, 41, 42). Zudem lässt sich aus den echokardiographisch bestimmten Parametern die Prognose der Patienten einschätzen (15, 43, 44). Relevante Kriterien der Schweregradbestimmung der Aortenklappenstenose mittels Echokardiographie sind wie oben erwähnt die maximale Flussgeschwindigkeit (in m/s) über der Klappe, der mittlere transvalvuläre Druckgradient (in mmHg) und die Klappen-Öffnungsfläche (in cm^2) nach der Kontinuitätsgleichung (38, 45). Da die Flussgeschwindigkeit und der Druckgradient von der Flussrate abhängen, wird als dritte Größe die Klappenöffnungsfläche herangezogen (38). Bei Patienten mit einer niedrigen Flussrate aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion und einem niedrigen Druckgradienten („Low-Flow/Low-Gradient-Typ“) stellt die Stress-Echokardiographie (z. B. low-dose Dobutamin-Stresstest (DSE)) eine diagnostische Option dar (46).

1.1.5 Therapie

Nachdem 1960 zum ersten Mal in der Medizingeschichte eine künstliche Herzklappe implantiert wurde, nutzte im April 2002 der französische Kardiologe Alain Cribier erstmals für den Aortenklappen-Ersatz ein Katheterv Verfahren (Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)). Bis dahin war der konventionelle Aortenklappen-Ersatz (AKE) die einzige Option. Bei asymptomatischen Patienten

mit einer Aortenklappenstenose kann eine konservative Therapie angezeigt sein, sofern kein Eingriff möglich beziehungsweise erwünscht ist. Nach der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC / EACTS) von 2021 besteht bei asymptomatischen Patienten jedoch eine Empfehlung zum Klappenersatz (AKE oder TAVI), wenn die hochgradige Aortenklappenstenose mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion einhergeht bzw. wenn asymptomatische Patienten während der Stress-Echokardiographie symptomatisch werden (15, 47, 48, 49). Bei symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose wird unabhängig von der LV-EF ein frühzeitiger Klappenersatz empfohlen (15). Ausnahmen hiervon sind eine aufgrund schwerer Komorbiditäten bestehende Überlebensprognose von < 1 Jahr sowie eine durch den Klappenersatz nicht zu erwartende Verbesserung der Lebensqualität (15).

Beim AKE erfolgt die Implantation der Prothese chirurgisch am offenen Herzen. Die stenosierte Aortenklappe wird hierbei vor dem Einsetzen der neuen Klappe reseziert. Bei diesem Verfahren werden mechanische oder biologische Herzklappen-Prothesen verwendet. Im Zuge der demographischen Entwicklung leiden zunehmend ältere Menschen, die nicht selten Komorbiditäten aufweisen, an einer Aortenklappenstenose. Diese Patientengruppe zeigt eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei der Durchführung eines konventionellen AKE. Zur Einschätzung des perioperativen Risikos werden klinische Scores (v. a. EuroSCORE II, Society of Thoracic Surgeons-(STS)-Score) herangezogen. Etwa ein Drittel der Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose kann letztlich nicht mit einem konventionellen AKE versorgt werden (50, 51, 52). Bei diesen Patienten stellt die TAVI als kathetergestützter, minimalinvasiv durchgeführter Aortenklappen-Ersatz eine alternative Therapieoption dar. Die Entscheidung für oder gegen eine TAVI sowie über das individuelle Vorgehen wird grundsätzlich im interdisziplinären „Heart Team“ aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten getroffen (15). Primärer und damit häufigster Zugangsweg ist die Arteria femoralis (transfemorale Aortenklappen-Implantation (TF-TAVI)) (53). Alternative Möglichkeiten sind der

transapikale (kleine Inzision an der Herzspitze) sowie der subklavikuläre (über die Arteria subclavia) Zugang. Sofern nach Durchführung der Primärdiagnostik die Indikation zur TAVI gestellt wurde, schließt sich zur weiteren Prozedurplanung eine Computertomographie-(CT)-Untersuchung an, die wichtige Informationen bezüglich der Aortenklappe bzw. des Aortenklappen-Anulus, der Aorta ascendens, der Koronarostien sowie der Zugangswege liefert (15, 54). Die diagnostische Vorbereitung zur TAVI wird zudem in der Regel durch eine Koronarangiographie komplettiert (15).

Während der TAVI wird die stenosierte Klappe mittels einer Ballon-Valvuloplastie dilatiert. Anschließend erfolgt der kathetergestützte Einsatz der Aortenklappen-Prothese. Etablierte Prothesen sind die ballonexpandierende Sapien™ von Edwards Lifesciences sowie die selbstexpandierenden Klappen Symetis ACCURATE Bioprothese von Boston Scientific und CoreValve® von Medtronic (s. Abb. 5).

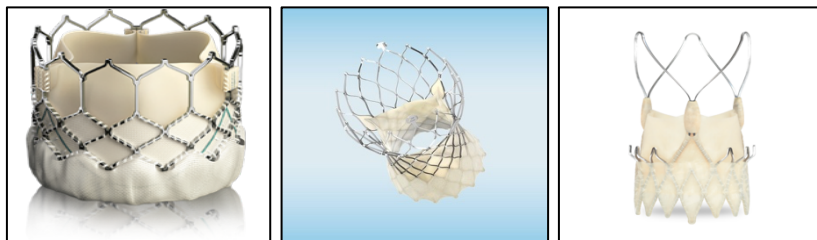


Abbildung 5: Edwards SAPIEN3™ (Bild mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von Edwards Lifesciences), Medtronic CoreValve® (Bild mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von Medtronic GmbH) und Symetis ACCURATE Bioprothese (Bild mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von Boston Scientific. ©2022 Boston Scientific Corporation oder Tochtergesellschaften. Alle Rechte vorbehalten.)

Bei nicht mittels konventionellem AKE operablen Patienten führte die Etablierung der TAVI zu einer deutlich verringerten Mortalität sowie zu einer Verbesserung der Beschwerdesymptomatik (s. Abb. 6) (50, 55, 56, 57, 58, 59).

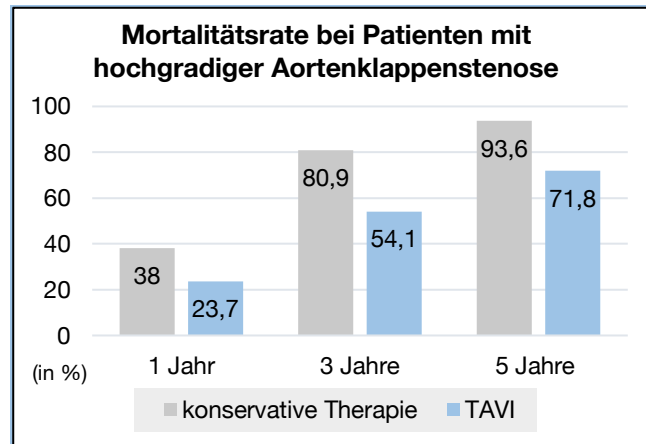


Abbildung 6: Mortalitätsrate von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose bei konservativer Therapie und Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) (in %) (50, 55, 56, 57, 58, 59)

Daher hat sich die TAVI in den vergangenen Jahren als Therapieoption bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose etabliert. Laut Studien kommen alleine in Europa und Nordamerika jährlich etwa 180.000 Patienten (2018) für eine TAVI in Frage (52). Seit 2013 werden in Deutschland mehr TAVI-Prozeduren als konventionelle AKE durchgeführt (2017: 17.956 vs. 9.011) (60, 61). Durch Optimierung des Verfahrens wurde die Mortalität über die Jahre kontinuierlich gesenkt (60, 62, 63). Auch bei Patienten mit einem intermediären (STS > 4 bis ≤ 8 %) oder hohen OP-Risiko (STS > 8 %) zeigte sich die TAVI dem konventionellen AKE bezüglich der Mortalität überlegen (2-Jahres-Mortalität in der Gruppe mit einem hohen OP-Risiko: TAVI 33,9 % vs. AKE 35 %; relative Risikoreduktion: 13 %) (64). In der randomisierten „PARTNER-2A“-Studie mit 2032 Patienten mit intermediärem OP-Risiko waren nach 5 Jahren aber keine Unterschiede zwischen TAVI und AKE bezüglich der Mortalität und dem Auftreten eines Schlaganfalls erkennbar (65).

Bei Patienten mit einem niedrigen OP-Risiko (STS ≤ 4 %) fehlten lange Zeit vergleichende Daten zur Morbidität und Mortalität nach einer TAVI oder einem konventionellen AKE. Die von den beiden bedeutenden Klappenherstellern Medtronic und Edwards unterstützten Studien „Evolut Low Risk trial“ und „PARTNER 3“ belegten 2019 eindeutig, dass die TAVI auch bei Patienten mit niedrigem OP-Risiko im Vergleich zum AKE mindestens gleichwertig ist (66, 67, 68).

Die im selben Jahr veröffentlichten Ergebnisse des in Deutschland geführten German Aortic Valve Registry (GARY) zeigten bei 20549 Patienten mit einem niedrigen OP-Risiko eine signifikant höhere Überlebensrate bei TAVI im Vergleich zum AKE während des Krankenhausaufenthaltes sowie innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention (69). Nach einem Jahr war hingegen kein Unterschied mehr nachweisbar (69).

1.2 Biomarker

1.2.1 Allgemeines

Biomarker sind quantifizierbare Indikatoren zur Beschreibung von Prozessen im menschlichen Körper. Sie kommen in vielfältiger Ausprägung vor (z. B. Zytokine, Rezeptoren, Hormone, Enzyme) und sind in verschiedenen Kompartimenten des Körpers nachweisbar (z. B. Blut, Organparenchym, Liquor). Ein erhöhter Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) dient beispielsweise als Biomarker für entzündliche Prozesse und erhöhte Cholesterin-Werte als Risikoindikatoren für eine KHK oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Ein Biomarker kann sowohl diagnostischen als auch prognostischen Zwecken dienen. Beispielsweise kann er bei der Wahl eines Therapiekonzepts sowie bei der Abschätzung des Komplikationsrisikos im Verlauf einer Krankheit hilfreich sein. Biomarker können oftmals schon Jahre vor dem Auftreten von klinischen Symptomen nachweisbar sein, wodurch sie bei der Früherkennung und Behandlung von Erkrankungen eine Schlüsselrolle einnehmen.

1.2.2 Brain natriuretic peptide (BNP) und N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP)

BNP und NT-Pro-BNP sind neben dem kardialen Troponin hochsensitive Biomarker für diagnostische und prognostische Zwecke im Rahmen der Herzinsuffizienz (inverse Korrelation mit der LV-EF) (70). Die beiden Marker haben zudem bei anderen Herzerkrankungen (z. B. Herzklappenvitien wie der Aortenklappenstenose) Eingang in die Diagnostik, Verlaufsbeurteilung und Risikostratifizierung gefunden.

Gemeinsame pathomechanistische Grundlage der Erkrankungen ist die myokardiale Druckbelastung, die zu einem Anstieg der natriuretischen Peptide im Serum führt. Die Bestimmung natriuretischer Peptide ermöglicht bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose Aussagen zum symptomfreien Überleben sowie zur Mortalität (15, 70, 71). Beim AKE korreliert die präoperative Serumkonzentration natriuretischer Peptide signifikant mit den postoperativen Outcome-Parametern Mortalität, New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation und LV-EF (70, 71). Bei einer TAVI besitzt die präinterventionell und in der frühen postinterventionellen Phase gemessene Serumkonzentration einen hohen prädiktiven Wert für die 1- bzw. 2-Jahres-Mortalität, das Auftreten einer kardialen Dekompensation sowie für eine Rehospitalisierung (72, 73, 74, 75). Somit sind BNP und NT-Pro-BNP als Biomarker zur Bestimmung des Schweregrades einer Aortenklappenstenose, des optimalen Therapiezeitpunktes sowie des Outcomes nach AKE und TAVI einsetzbar.

1.2.3 Spezifische Biomarker für das kardiale Remodeling

1.2.3.1 ST2

Der Biomarker ST2 gehört zur Interleukin-(IL)-1-Rezeptor-Familie und kommt als membrangebundenes (ST2L) und lösliches Protein (sST2) vor (76). Als Ligand von ST2L wurde IL-33 identifiziert, das nach Zellschädigung von kardialen Fibroblasten freigesetzt wird (76, 77). Im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen zeigt das in Kardiomyozyten und Fibroblasten aktivierte IL-33/-ST2-System eine kardioprotektive Wirkung (76). Durch Bindung von IL-33 an ST2L wird die Angiotensin II- und Phenylephrin-induzierte kardiale Hypertrophie unterdrückt (76, 77). sST2 konkurriert mit ST2L um die Bindung von IL-33 und wirkt daher der Kardioprotektion des IL-33/-ST2-Systems entgegen (77). Als Biomarker zeigt ST2 bei verschiedenen Herzerkrankungen (z. B. Aortenklappenstenose, Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt) somit das Bestehen und das Ausmaß des kardialen Remodelings an und ermöglicht prognostische Aussagen bezüglich der 30-Tages- sowie 1-Jahres-Mortalität (78, 79, 80, 81, 82, 83). Eine Untersuchung an

Mäusen belegt die biomechanische Aktivierbarkeit des IL-33/ST2-Systems. Bei einer Druckerhöhung durch eine Aortenklappenstenose zeigten ST2-Knockout- im Vergleich zu Wildtyp-Tiere eine verstärkte kardiale Fibrose, Hypertrophie, Dilatation sowie eine eingeschränkte Überlebensrate (77). In einer Studie zur akuten Herzinsuffizienz wurde die prognostische Bedeutung von sST2 nachgewiesen (84). Die höchste Sterblichkeit zeigten Patienten mit erhöhten Werten für sST2 und für natriuretische Peptide (84). sST2 besitzt bezüglich seiner Reliabilität bei den oben genannten Erkrankungen wesentliche Vorteile. Einerseits weist es die geringste Biovariabilität aller kardialen Biomarker auf (85), andererseits existiert ein exakter Cut-off-Wert von 35 ng/ml (86). Patienten mit Serumkonzentrationen oberhalb des Cut-off-Wertes weisen ein deutlich erhöhtes Hospitalisierungs- sowie Mortalitätsrisiko auf (86, 87, 88, 89, 90). Neben seiner Nutzung als prognostischer Biomarker könnte sST2 somit auch als Biomarker in der Therapiekontrolle- und -steuerung Verwendung finden.

1.2.3.2 Matrix-Metalloproteasen 2/9 (MMP-2/9)

MMPs sind eine Familie von Enzymen, die in der EZM Kollagen und andere Bestandteile abbauen (91). Beim Menschen sind mehr als 25 MMPs bekannt (92). Strukturell bestehen MMPs aus einer Peptidasedomäne (mit Metallion, v. a. Zink) und einer Hämapexin- oder Vitronectin-Domäne, die der Verankerung in der EZM dient (93). Zusätzlich besitzen MMPs eine für die Aktivierung erforderliche Calcium-bindende Domäne (93). Die Proteine sind an physiologischen (z. B. Embryogenese, Wachstum) und pathologischen Prozessen (z. B. Inflammation, Tumorprogression, Metastasierung) beteiligt (93, 94, 95). MMPs werden unter anderem von kardialen Fibroblasten als inaktive Proproteine sezerniert und anschließend aktiviert. MMP-2 (Gelatinase A) und MMP-9 (Gelatinase B) sind durch die Spaltung von verschiedenen Kollagen-Unterformen am Abbau der EZM beteiligt. Weiter können MMPs Proteoglykane, Fibronectin, Elastin und Laminin spalten (92, 96, 97, 98). Die Aktivierung sowie Inaktivierung der MMPs wird dabei in mehrstufigen Prozessen streng kontrolliert (99). Bei der Inaktivierung nehmen Tissue inhibitors of matrix

metalloproteases (TIMPs) eine Schlüsselrolle ein. Das MMP/TIMP-System ist somit für einen physiologischen Auf- und Abbau der EZM verantwortlich (98, 100, 101). Eine Dysregulation des MMP/TIMP-Systems wurde bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen (z. B. Aortenklappenstenose, idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCM), KHK, Myokardinfarkt, hypertensive Kardiomyopathie) (92, 95, 102, 103, 104, 105, 106). Laut mehrerer Studien zeigen Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose eine erhöhte MMP-2- und TIMP-2-Serumkonzentration bei gleichzeitig erniedrigter MMP-9-Serumkonzentration (102, 107, 108). Die Dysregulation des MMP-/TIMP-Systems scheint bereits in einem frühen Krankheitsstadium der Aortenklappenstenose zu beginnen, in dem die linksventrikuläre Funktion noch uneingeschränkt ist (102). Bereits in diesem Stadium kommt es zu einem Anstieg von MMP-2 in der kardialen EZM und zu einer Zunahme der Anzahl kardialer Fibroblasten, die für die Sekretion der MMPs verantwortlich sind (109). Die MMP/TIMP-Dysregulation bei einer Aortenklappenstenose spielt eine bedeutende Rolle für die Progression einer kompensierten Hypertrophie hin zur dekompenzierten Herzinsuffizienz (92, 109). Bislang gibt es kaum Untersuchungen zur prädiktiven Bedeutung von MMP-2 bzw. -9 bei TAVI-Patienten. In einer Studie erwies sich MMP-2 als signifikanter Prädiktor des kombinierten Endpunktes 1 Jahr post-TAVI (u. a. Schlaganfall, lebensbedrohliche Blutung, akutes Nierenversagen, Mortalität) (110).

1.2.3.3 Galectin-3

Das vom LGALS3-Gen kodierte Galectin-3 gehört zur Lektin-Familie (111). Es besteht aus einer Carbohydrat-bindenden Domäne, einer Prolin-, Glycin- und Tyrosin-reichen Repeat-Domäne sowie einer N-terminalen Domäne. Galectin-3 wird von aktivierten Makrophagen, T-Lymphozyten, basophilen Granulozyten, Mastzellen, Fibroblasten sowie Tumorzellen exprimiert und freigesetzt (111, 112). Durch die Bindung an Carbohydrat-Ketten (auf Zelloberflächen und in der EZM) moduliert es Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen (111). Aufgrund seiner hohen Variabilität besitzt es zahlreiche intra- sowie extrazelluläre Bindungspartner (113, 114, 115). Galectin-3 ist neben zahlreichen physiologischen auch an pathophysiologischen Prozessen wie verschiedenen Inflammations-, Reparatur- und Fibrose-Mechanismen beteiligt. Daher eignet es sich als Biomarker für verschiedene Erkrankungen (z. B. Herz-/Kreislauferkrankungen, entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis), Adipositas, Tumorprogression, Metastasierung) (113, 114, 115). In einer Meta-Analyse mit 32.350 Patienten korrelierte Galectin-3 mit der allgemeinen kardiovaskulären Mortalität (116). Zudem wird Galectin-3 eine bedeutende Funktion bei der Induktion des kardialen Remodelings mit Fibrose und konsekutiver Hypertrophie des Herzmuskels zugeschrieben (116). Im Rahmen der Entstehung interstitieller Fibrose des Herzens bildet Galectin-3 einen Transforming growth factor beta (TGF- β)-bindenden Komplex auf der Zelloberfläche. Dieser Komplex aktiviert Fibroblasten und damit die Kollagen-Synthese (112, 117). Darüber hinaus sind Interaktionen von Galectin-3 mit weiteren Bestandteilen der EZM (z. B. sulfatiertes Glykosaminoglykan, Chondroitinsulfat) beschrieben (117, 118). In Studien wurde bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose eine erhöhte Galectin-3-Expression nachgewiesen (119, 120). 2018 untersuchte eine Studie an 439 Patienten den Zusammenhang der Galectin-3-Konzentration mit dem Outcome nach einer TAVI (121). Die primären Endpunkte Sterblichkeit und Rehospitalisierung traten bei erhöhten präinterventionellen Serumkonzentrationen häufiger auf. Zudem hat sich Galectin-3 als Biomarker für die Prognose und Risikostratifizierung einer Herzinsuffizienz

(v. a. der heart failure with preserved ejection fraction (HF-pEF)) etabliert (116). Galectin-3 eignet sich bei einer Herzinsuffizienz u. a. zur Einschätzung des Risikos einer frühzeitigen Rehospitalisierung (122).

2 Zielsetzung und Fragestellung

ST2, MMP-2, MMP-9 und Galectin-3 sind Biomarker, die an der Myokardfibrosierung bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose beteiligt sind. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die prospektive Evaluierung dieser Biomarker als Prädiktoren für die Mortalität bei Hochrisiko-Patienten nach erfolgreicher TF-TAVI. Hierfür wurde die präinterventionelle (Baseline, BL) Serumkonzentration von ST2, MMP-2, MMP-9 und Galectin-3 analysiert und die prognostische Aussagekraft dieser Biomarker für den festgelegten Endpunkt der Studie (postinterventionelle Mortalität für den Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 669 Tage nach TAVI) bestimmt. Zusätzlich wurde der Einfluss der TF-TAVI auf myokardiale Umbauprozesse durch die Analyse der hier beschriebenen Biomarker nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten überprüft. Zudem wurde im Rahmen dieser Arbeit die postinterventionelle Sicherheit im untersuchten Patientenkollektiv beurteilt.

3 Patienten, Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die am Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik I, Abteilung für Kardiologie und Angiologie durchgeführt wurde. Studienteilnehmer waren Patienten, die zwischen Juli 2017 bis einschließlich September 2019 aufgrund einer hochgradigen Aortenklappenstenose eine TF-TAVI erhielten. Die Arbeit erfolgte am Kerckhoff Herzforschungsinstitut (KHFI) an der Universitätsklinik Gießen. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ: 99/13).

Bei den 89 im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysierten TAVI-Prozeduren handelte es sich um elektive Eingriffe. Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer hochgradigen Aortenklappenstenose nach echokardiographisch definierten Kriterien (mittlerer Druckgradient ≥ 40 mmHg, maximale Flussgeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s, Klappen-Öffnungsfläche $< 1,0$ cm²) sowie einer Low-Flow/Low-Gradient Aortenklappenstenose mit konsekutiver Durchführung einer TAVI. Ausschlusskriterien waren neben einer fehlenden Einverständniserklärung des Patienten das aktuelle Vorliegen einer Tumorerkrankung, einer Immunsuppression sowie einer systemischen Infektion (s. Tab. 3). Endpunkte der Studie waren der Tod des Patienten (bis 669 Tage nach der TAVI) sowie das Auftreten postinterventioneller Komplikationen (bis 6 Monate nach der TAVI).

Tabelle 3: Ein- sowie Ausschlusskriterien der Patienten für die vorliegende Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Hochgradige Aortenklappenstenose nach echokardiographisch definierten Kriterien mit konsekutiver Durchführung einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)	Tumorerkrankungen unabhängig der Ätiologie
	Immunsuppression
	Systemische Infektionen

Für die Biomarker-Analysen wurde den Patienten (n = 89) venöses Blut aus einer peripheren Vene entnommen. Die Analyse basierte somit auf den Daten von 89 Patienten. Zum Zeitpunkt des Follow-up (FU) nach 6 Monaten wurden neben der

Biomarker-Serumkonzentration auch klinische Parameter erhoben. Dazu zählte die erneute Evaluation von Komorbiditäten und Symptomen (NYHA-Klasse), die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie sowie die Erhebung der postinterventionellen Mortalität und die Dokumentation von Komplikationen. Zu den Komplikationen im postinterventionellen Rahmen der TAVI gehörten das Auftreten von Blutungen (unabhängig von den Bleeding Academic Research Consortium (BARC)-Kriterien), eines Aneurysma spuriums, einer Aortenklappeninsuffizienz, Synkopen sowie eine erforderliche Schrittmacher-Implantation (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Postinterventionelle Komplikationen (erhoben zum Zeitpunkt des Follow-up (FU) nach 6 Monaten)

Postinterventionelle Komplikationen (erhoben zum Zeitpunkt des FU nach 6 Monaten)
Blutungen (unabhängig von den Bleeding Academic Research Consortium (BARC)-Kriterien)
Aneurysma spurium
Aortenklappeninsuffizienz (unabhängig des Grades)
Synkopen
Schrittmacher-Implantationen (bis zur Klinikentlassung (KE) sowie zum FU nach 6 Monaten)

In festgelegten Zeitabständen (6 Monate, 1, 2, 3 Jahre) nach der TAVI wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, um die Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum bis maximal 669 Tage zu ermitteln. Die letzte telefonische Kontaktaufnahme zu den Studienpatienten erfolgte im Mai 2020. Abbildung 7 stellt den Ablauf der Studie dar.

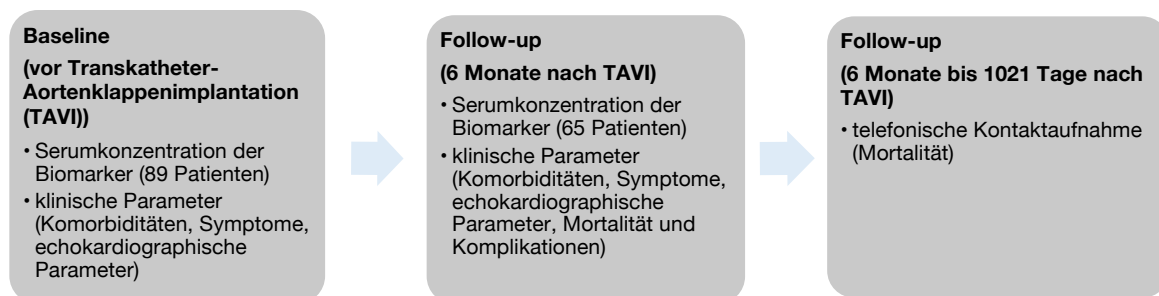


Abbildung 7: Schematischer Ablauf der Studie (von Juli 2017 bis einschließlich Mai 2020)

Die Gewinnung und Verarbeitung der Biomaterialien erfolgte nach den Standard operating procedures (SOP) des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) (123, 124). Dabei handelt es sich um eine standardisierte Anweisung zur

Behandlung von Biomaterialien im Rahmen klinischer Studien. Voraussetzung für die Teilnahme war zusätzlich die schriftliche Einwilligung durch die Patienten.

3.2 Arbeitsablauf

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit wurden wichtige klinische Parameter der Patienten anhand eines Fragebogens (s. Anhang) erfasst. Dazu zählten Vorerkrankungen bzw. kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Body-Mass-Index (BMI), Nikotinabusus, KHK, Z. n. Myokardinfarkt, Herz-/Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern) und für eine Aortenklappenstenose typische Symptome (Dyspnoe entsprechend der NYHA-Klassifikation, Synkopen). Bei der vor der TAVI standardisiert durchgeführten echokardiographischen Untersuchung wurden weitere Parameter erhoben (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Erfasste klinische Parameter vor (Baseline (BL)) und nach (Follow-up (FU)) der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Body-Mass-Index (BMI), Nikotinabusus
Vorerkrankungen	Koronare Herzkrankheit (KHK), Z. n. Myokardinfarkt, Herz-/Niereninsuffizienz (inklusive Brain natriuretic peptide (BNP), Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR)), Vorhofflimmern
Symptome	Dyspnoe (New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation), Synkope
Echokardiographische Parameter	Aortenklappeninsuffizienz, Aortenklappen-Öffnungsfläche in cm ² , mittlerer und maximaler Druckgradient in mmHg, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) in %, E/E', linksventrikuläre Hypertrophie, interventrikuläre Septumdicke in mm, Hinterwanddicke in mm, systolischer pulmonalarterieller Druck (PAP) in mmHg

Anschließend erfolgte die Gewinnung des venösen Blutes entsprechend der Standard operating procedure (SOP)-Vorgaben des Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) aus der Vena cubitalis mit einer Butterflykanüle Safety-Multifly® (Sarstedt). Das Blut wurde in zwei Serum-Monovetten (9 ml), eine Citrat- (3 ml) und eine Ethylendiamintetraacetat-(EDTA)-Monovette (7,5 ml) (Sarstedt) gefüllt. Die Blutentnahmen erfolgten bei allen Studienpatienten im Rahmen der präinterventionellen BL-Untersuchung am Vortag der TAVI. 6 Monate postinterventionell wurde den Studienpatienten bei der klinischen Verlaufskontrolle in der ambulanten Klappensprechstunde des Universitätsklinikums Gießen erneut

venöses Blut zur FU-Untersuchung abgenommen. Zusätzlich wurden zu diesem Zeitpunkt nochmals die oben beschriebenen klinischen Parameter erhoben. Die Blutproben wurden nach der Entnahme durchgehend in senkrechter Position gelagert und spätestens 60 Minuten nach der Abnahme im Labor verarbeitet. Die Blutentnahme erfolgte stets aus peripher-venösen Blutgefäßen. Wichtige Angaben zur Probengewinnung wurden auf einem „Proben-Begleitschein Klinik“ vermerkt. Im Anschluss an die Blutentnahme wurden die Proben in das Labor für Experimentelle Kardiologie des Kerckhoff Herzforschungsinstituts (KHFI) transportiert. Dort wurden die Proben umgehend für 5 Minuten bei 3000 G/Minute bei 18 °C zentrifugiert (Zentrifuge: Hettich Rotanta RP). Die Etiketten mit Zuteilung der Proben-Identifikationsnummer-(ID) wurden gedruckt (Etikettendrucker: Cab MACH4/600B). Die Aliquotierung erfolgte unter einer Abzugshaube (Heraeus LaminAir®) unter Verwendung einer mLine Biohit-Pipette (Kalibrierung 1000 µl, Sartorius) und Pipettenspitzen mit einem Füllungsvolumen von 1000 µl (Nerbeplus). Jede Patientenprobe wurde anhand eines standardisierten Schemas in 2D-barkodierte Aliquotgefäße (jeweils 12 Aliquots aus den Serum- und EDTA-Proben, 6 Aliquots aus den Citrat-Proben) befüllt (FluidX). Das Füllungsvolumen betrug dabei 315 µl. Anschließend wurden die Aliquots über ihre Barcodes von zwei Scannern (Rackscanner fluidX 96 Impression™ und Honeywell International Inc) in BioReg registriert. Auf einem „Proben-Begleitschein Labor“ wurde die Beschaffenheit der Proben (unauffällig, hämolytisch, lipämisch, ikterisch), die Anzahl der Aliquots mit entsprechenden Proben-IDs sowie der Zeitpunkt der Blutentnahme und des Einfrierens dokumentiert (s. Anhang).

Im Anschluss wurden die Proben bei – 80 °C eingefroren. Nach der Verarbeitung der Blutproben im Labor wurden die Studienpatienten im digitalen Biomarker-Register des Kerckhoff Herzforschungsinstituts (BioReg) aufgenommen. Die Patientendaten wurden dabei durch die Zuordnung einer Patienten-ID pseudoanonymisiert. Die Messung der Biomarker-Konzentrationen wurde im Franz-Groedel-Institut des Kerckhoff Herzforschungsinstitut (KHFI) in Bad Nauheim durchgeführt.

3.3 Biomarker-Analysen

3.3.1 ST2

Für die ST2-Messung wurde der Presage® ST2 Assay von Critical Diagnostics verwendet. Zur Vorbereitung des Assays wurden zunächst die erforderlichen Lösungen angesetzt. Dazu gehörten der Waschpuffer, ein „Streptavidin-Horse-Radish-Peroxidase-(HRP)-Konjugat“, Kontroll-Lösungen L1 und L2 sowie eine Standard-Lösung (400 ng/ml) einschließlich einer davon ausgehenden Verdünnungsreihe. Anschließend wurden die Patienten-Serumproben (1:50) sowie die Kontroll-Lösungen L1 und L2 mit Probenverdünnungsreagenz verdünnt und in die Probenverdünnungsplatte pipettiert.

Für die Analyse wurden 100 µl der Serumproben und Kontrolllösungen in die mit Anti-ST2-Antikörpern beschichteten Mikrotiterplatten-Vertiefungen pipettiert. Anschließend wurde die Mikrotiterplatte für 1 Stunde bei 18–25 °C und 750 Umdrehungen/Minute (rpm) inkubiert. Nach Entfernung der Lösung wurden die Vertiefungen mit 350 µl Waschpuffer gewaschen. Dann wurden 100 µl eines biotinylierten Anti-ST2-Antikörper-Reagenzes in die Vertiefungen pipettiert. Nach einer erneuten Inkubation (1 Stunde bei 18–25°C bei 750 rpm) wurde das Reagenz entfernt und die Vertiefungen mit jeweils 350 µl Waschpuffer gewaschen.

Nach Zugabe des „Streptavidin-Horse-Radish-Peroxidase-(HRP)-Konjugats“ wurde mit Ausnahme einer 30-minütigen Inkubationszeit analog verfahren. Zum Abschluss wurden die Ansätze nach Zugabe von 100 µl Tetramethylbenzidin-(TMB)-Reagenz 20 Minuten im Dunkeln inkubiert. Durch die Zugabe von 100 µl Stopp-Lösung zeigte die Lösung einen Farbumschlag von blau zu gelb. Mit einem Mikrotiter-Messgerät wurde die Absorption der Lösungen bei 450 nm gemessen. Die Absorption bei 450 nm korrelierte dabei mit der ST2-Serumkonzentration.

3.3.2 MMP-2/9

Für die Analyse der MMP-2- und MMP-9-Serumkonzentration wurde der Quantikine® Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) von R&D Systems® verwendet (s. Abb. 8). Der MMP-2-Festphasen-ELISA enthält dabei in Maus-Myeloma-(NS0)-Zellen exprimiertes murines pro-MMP-2 (Assay Length = 4,5 Stunden; Sensitivity = 0,082 ng/ml; Range = 0,5–32 ng/ml) sowie der MMP-9-Festphasen-ELISA in Chinese-hamster-ovary-(CHO)-Zellen exprimiertes humanes pro-MMP-9 (Assay Length = 3,5 Stunden; Sensitivity = 0,156 ng/ml; Range = 0,3–20 ng/ml).



Abbildung 8: Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) Quantikine Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) Kit von R&D Systems (Bild mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von Bio-Techne GmbH)

Das MMP-2-Assay bestand aus einem Waschpuffer sowie Substrat-, Kalibrator- und Standardlösungen. 20 µl der Serumprobe wurden zunächst mit 380 µl der Kalibrator-Lösung RD5P verdünnt. Letztere enthielt 20 ml Kalibrator-Lösung und 80 ml destilliertes Wasser (1:5-Verdünnung). Für den Waschpuffer wurden 20 ml Puffer-Konzentrat mit 480 ml destilliertem Wasser versetzt. Für die Verdünnungsreihe wurden jeweils 200 µl Kalibrator-Lösung RD5P in Untersuchungsröhrchen ausgehend von einer „Total MMP-2 Standard-Lösung“ (32 ng/ml) pipettiert.

Für die Analyse wurden in jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte 50 µl der Assay-Verdünnungslösung RD1-116 gegeben. Anschließend wurden 50 µl der Standard-Lösung, der Kontroll-Lösung oder der Serumprobe zugefügt. Nach Abdeckung der

Vertiefungen mit einem Klebestreifen wurde die Mikrotiterplatte für 2 Stunden bei Raumtemperatur auf einem Schüttler (0,12 Zoll Orbit) bei 500 ± 50 rpm inkubiert. Nach Entfernung der Lösungen wurden die Vertiefungen mit 400 μ l Waschpuffer gewaschen. Dieser Vorgang wurde insgesamt viermal wiederholt. Danach wurde der Waschpuffer mittels Aspiration oder Dekantieren entfernt. Die umgedrehte Mikrotiterplatte wurde auf sauberen Papiertüchern ausgeklopft. Nach Zugabe von 200 μ l eines „Total MMP-2-Konjugates“ in jede Vertiefung wurden die Platten erneut wie oben beschrieben inkubiert und gewaschen. Anschließend wurden 200 μ l Substrat-Lösung mit Farbreagenz A und B in jede Vertiefung pipettiert. Die folgende Inkubation wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgeführt. Durch die Zugabe von 50 μ l Stopp-Lösung trat ein Farbumschlag von blau zu gelb ein. Die optische Dichte der Lösungen in den Vertiefungen wurde innerhalb von 30 Minuten mit einem auf 450 nm kalibrierten Messgerät bestimmt.

Das MMP-9-Assay von R&D Systems® bestand aus denselben Lösungen, die jedoch im Vergleich zum MMP-2-Assay teilweise eine andere Zusammensetzung aufwiesen. Zur Vorbereitung wurden 10 μ l Serumprobe mit 990 μ l der Kalibrator-Lösung RD5-10 versetzt. Die Zusammensetzung des Waschpuffers und der Substrat-Lösung entsprachen den Angaben beim MMP-2-Assay. Die „Human MMP-9 Standard-Lösung“ (20 ng/ml) wurde mit destilliertem Wasser hergestellt. Die Verdünnungsreihe wurde mit der Kalibrator-Lösung RD5-10 angesetzt, wobei hier jeweils 500 μ l der Kalibrator-Lösung in die Untersuchungsröhrchen pipettiert wurden. Die weiteren Analyse-Schritte entsprachen abgesehen von einzelnen Abweichungen bei den Lösungsvolumina den Schritten im MMP-2-Assay.

Die Bestimmung der Biomarker-Konzentration erfolgte mit Ausnahme von Galectin-3 mit dem Messgerät infinite M200 Pro der Firma Tecan (s. Abb. 9). Die Software-Version Magellan 7.2 von Tecan verarbeitete die Messergebnisse schließlich im digitalen System (s. Abb. 10).



Abbildung 9: Laborplatz im Franz-Groedel-Institut Bad Nauheim (Bild auf Grundlage eigener Aufnahmen)

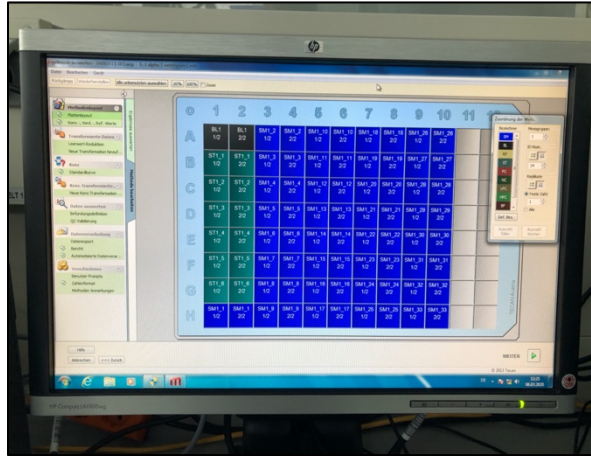


Abbildung 10: Software Magellan 7.2 von Tecan (Bild auf Grundlage eigener Aufnahmen)

3.3.3 Galectin-3

Für die Galectin-3-Konzentrationsbestimmung wurde der Quantikine® ELISA von R&D Systems® (Assay Length = 4,5 Stunden; Sensitivity = 0,085 ng/ml; Assay = 0,3–10 ng/ml) eingesetzt. Das Galectin-3-Assay bestand wie die MMP-2/9-Assays aus einem Waschpuffer sowie Substrat-, Kalibrator- und Standardlösungen. Für den Waschpuffer wurden 20 ml des Waschpuffer-Konzentrats mit 480 ml destilliertem Wasser gemischt. Die Galectin-3-Kalibrator-Lösung bestand aus 1 ml der Kalibrator-Lösung RD6X und 4 ml destilliertem Wasser. Für die Verdünnungsreihe wurde die „Standard-Lösung“ (100 ng/ml) mindestens 15 Minuten leicht geschüttelt. Dann wurden 900 µl Kalibrator-Lösung RD6X und 100 µl Standard-Lösung in das erste Röhrchen der Verdünnungsreihe (10 ng/ml) pipettiert. Durch Pipettieren von jeweils 500 µl der Kalibrator-Lösung in die verbleibenden Röhrchen erfolgte die Herstellung der Verdünnungsreihe.

Für die Analyse wurden zunächst 100 µl Assay-Verdünnungslösung RD1W in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte gegeben. Dann wurden jeweils 50 µl der Standard-Lösung, der Kontroll-Lösung oder der Serumprobe zugefügt. Nach Abdeckung der Vertiefungen mit Klebestreifen erfolgte die Inkubation der Mikrotiterplatte für 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die anschließenden Waschschriffe entsprachen denen der MMP-2/9-Assays. Nach Zugabe von 200 µl Galectin-3-Konjugat in jede

Vertiefung wurden die Platten erneut unter den beschriebenen Bedingungen inkubiert und gewaschen. Es folgte eine Zugabe von 200 µl Substrat-Lösung mit Farbreagenz A und B sowie eine weitere Inkubation für 30 Minuten bei Raumtemperatur. Durch das Hinzufügen von 50 µl Stopp-Lösung wurde ein Farbumschlag von blau zu gelb beobachtet. Die Bestimmung der optischen Dichte erfolgte innerhalb von 30 Minuten mit einem auf 450 nm kalibrierten Messgerät. Die Serumkonzentration von Galectin-3 wurde schließlich automatisiert mit dem Gerät Architect bestimmt.

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit der Statistik-Software SPSS von IBM. Zunächst wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test die Existenz oder das Fehlen einer Normalverteilung der klinischen Parameter sowie Biomarker-Konzentrationen bestimmt. Im Anschluss erfolgte die Erhebung deskriptiver Maße (Zentral- und Streumaße) zu den Zeitpunkten BL und FU (Mittelwert (MW), Median (MD), Standardabweichung (SD), Interquartilabstand (IQR), Quantile). Die Daten wurden in Tabellen und Boxplots dargestellt. Mögliche signifikante Veränderungen im zeitlichen Verlauf wurden bei normalverteilten Daten mit dem t-Test bzw. bei nicht-normalverteilten Daten mit dem Wilcoxon-Test identifiziert. Postinterventionelle Komplikationen und die Mortalität wurden zunächst als prozentuale Häufigkeiten tabellarisch dargestellt. Deskriptive Maße bei im Nachbeobachtungszeitraum lebenden sowie verstorbenen Patienten wurden in Tabellen und Boxplots verglichen. Die Signifikanzanalyse bezüglich der Mortalität (Signifikanzniveau: $p < 0,05$) erfolgte bei normalverteilten Parametern mit dem t-Test für unabhängige Stichproben sowie bei nicht-normalverteilten und ordinal skalierten Parametern mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Evaluation der prognostischen Wertigkeit der Biomarker wurde mit der Receiver-operating-characteristic-(ROC)-Analyse mit Bestimmung der Area under the curve (AUC), der Kaplan-Meier-Analyse und der Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Angabe der Serumkonzentration für ST2, MMP-2/9 und Galectin-3 erfolgte in ng/ml sowie in pg/ml für BNP.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Ergebnisse

Im Folgenden werden die studienrelevanten klinischen Parameter dargestellt. Hierzu gehören kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorerkrankungen, laborchemische Parameter, Symptome einer Aortenklappenstenose sowie echokardiographische Parameter. Diese Parameter wurden zum Zeitpunkt vor der TAVI (Baseline (BL), s. Tab. 6) sowie 6 Monate nach der TAVI (Follow-up (FU), s. Tab. 7) erhoben.

Tabelle 6: Klinische Parameter des Gesamtkollektivs vor der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) (Baseline (BL))

Klinische Parameter	
Patientencharakteristika	
Gesamtkollektiv, n	89
Alter, n; MW [$\pm$ SD]	89; 80,4 [$\pm$ 5,1]
Geschlecht weiblich, n (%) männlich, n (%)	43 (48,3%) 46 (51,7%)
EuroSCORE II, n; MW [$\pm$ SD]	85; 7,1 [$\pm$ 5,8]
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Arterielle Hypertonie, n (%)	72 (80,9%)
Diabetes mellitus, n (%)	28 (31,5%)
Dyslipidämie, n (%)	37 (41,6%)
BMI in kg/m ² , n; MW [$\pm$ SD]	89; 26,6 [$\pm$ 4,5]
aktueller Nikotinabusus und ehem. Nikotinabusus, n (%)	5 (5,6%); 25 (28,1%)
Vorerkrankungen	
KHK, n (%)	65 (73%)
1-Gefäß-KHK, n (%)	24 (27%)
2-Gefäß-KHK, n (%)	23 (25,8%)
3-Gefäß-KHK, n (%)	18 (20,2%)
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	19 (21,3%)
Vorhofflimmern, n (%)	36 (40,4%)
Laborchemische Parameter	
BNP in pg/ml, n; MD [IQR]	65; 238 [131; 902]
Kreatinin in mg/dl, n; MD [IQR]	89; 1 [0,8; 1,3]
GFR in ml/min, n; MW [$\pm$ SD]	89; 67,1 [$\pm$ 27]
Symptome	
NYHA-Klassifikation	
Grad I, n (%)	13 (14,8%)
Grad II, n (%)	20 (22,7%)
Grad III, n (%)	47 (53,4%)
Grad IV, n (%)	8 (9,1%)
Synkope, n (%)	12 (13,5%)
Echokardiographische Parameter	
Aortenklappen-Öffnungsfläche in cm ² , n; MW [$\pm$ SD]	86; 0,8 [$\pm$ 0,2]
mittlerer Druckgradient in mmHg, n; MW [$\pm$ SD]	89; 39,2 [$\pm$ 14,5]
maximaler Druckgradient in mmHg, n; MW [$\pm$ SD]	84; 63,5 [$\pm$ 22,6]
linksventrikuläre EF in %, n; MW [$\pm$ SD]	89; 52,3 [$\pm$ 11,6]
Low-Flow/Low-Gradient-Aortenklappenstenose, n (%)	21 (23,6%)
E/E', n; MW [$\pm$ SD]	75; 19,1 [$\pm$ 6,5]
linksventrikuläre Hypertrophie, n (%)	67 (75,3%)
interventrikuläre Septumdicke in mm, n; MW [$\pm$ SD]	86; 12,9 [$\pm$ 2,4]
Hinterwanddicke in mm, n; MW [$\pm$ SD]	56; 12 [$\pm$ 2,2]
systolischer PAP in mmHg, n; MW [$\pm$ SD]	74; 37 [$\pm$ 14,5]

Tabelle 7: Klinische Parameter des Gesamtkollektivs nach der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) (Follow-up (FU) nach 6 Monaten)

Klinische Parameter	
Vorerkrankungen	
Vorhofflimmern, n (%)	26 (38,8%)
Laborchemische Parameter	
BNP in pg/ml, n; MD [IQR]	51; 158 [96; 287]
Kreatinin in mg/dl, n; MD [IQR]	59; 1 [0,8; 1,4]
GFR in ml/min, n; MW $\pm$ SD]	59; 64,7 $\pm$ 28,7]
Symptome	
NYHA-Klassifikation	
Grad I, n (%)	48 (72,7%)
Grad II, n (%)	15 (22,7%)
Grad III, n (%)	3 (4,5%)
Grad IV, n (%)	0 (0%)
Synkope, n (%)	4 (6%)
Echokardiographische Parameter	
mittlerer Druckgradient in mmHg, n; MW $\pm$ SD]	60; 8,7 $\pm$ 3,9]
maximaler Druckgradient in mmHg, n; MW $\pm$ SD]	65; 16,4 $\pm$ 8]
linksventrikuläre EF in %, n; MD [IQR]	65; 60 [55; 60]
E/E', n; MW $\pm$ SD]	60; 18,7 $\pm$ 6,4]
linksventrikuläre Hypertrophie, n (%)	45 (69,2%)
interventrikuläre Septumdicke in mm, n; MW $\pm$ SD]	62; 12,3 $\pm$ 2]
Hinterwanddicke in mm, n; MW $\pm$ SD]	45; 11,2 $\pm$ 1,8]
systolischer PAP in mmHg, n; MW $\pm$ SD]	45; 34,7 $\pm$ 10,9]

Im Folgenden zeigt Tabelle 8 die deskriptiven Maße der klinischen Parameter zu den Zeitpunkten BL sowie FU bei den Patienten, bei denen die Parameter zu beiden Zeitpunkten erhoben wurden.

Tabelle 8: Klinische Parameter der Patienten vor (Baseline (BL)) und nach der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) (Follow-up (FU)) nach Gruppenbildung

Klinische Parameter	Baseline	Follow-up	p
Laborchemische Parameter			
BNP in pg/ml, n; MD [IQR]	36; 324 [131,3; 920]	36; 166 [96,5; 343,3]	0,003
Kreatinin in mg/dl, n; MD [IQR]	59; 1 [0,8; 1,2]	59; 1 [0,8; 1,4]	0,033
GFR in ml/min, n; MW $\pm$ SD]	59; 69,4 $\pm$ 28,8]	59; 64,7 $\pm$ 28,7]	0,018
Symptome			
NYHA-Klassifikation, n; MD [IQR]	66; 3 [2; 3]	66; 1 [1; 2]	<0,001
Echokardiographische Parameter			
mittlerer Druckgradient in mmHg, n; MW $\pm$ SD]	60; 41,4 $\pm$ 15,4]	60; 8,7 $\pm$ 3,9]	<0,001
maximaler Druckgradient in mmHg, n; MW $\pm$ SD]	63; 65,9 $\pm$ 22,3]	63; 16,2 $\pm$ 8]	<0,001
linksventrikuläre EF in %, n; MW $\pm$ SD] bzw. MD [IQR]	65; 53,5 $\pm$ 11,8]	65; 60 [55; 60]	0,004
E/E', n; MW $\pm$ SD]	54; 19,9 $\pm$ 6,6]	54; 18,8 $\pm$ 6,6]	0,271
interventrikuläre Septumdicke in mm, n; MW $\pm$ SD]	60; 13,2 $\pm$ 2,3]	60; 12,3 $\pm$ 2,1]	0,023
Hinterwanddicke in mm, n; MW $\pm$ SD]	26; 12,2 $\pm$ 2,1]	26; 10,9 $\pm$ 2,1]	0,005
systolischer PAP in mmHg, n; MW $\pm$ SD]	39; 40,3 $\pm$ 16,2]	39; 36 $\pm$ 10,8]	0,061

Bei Betrachtung der Nierenfunktion zeigte sich eine Verringerung der GFR im zeitlichen Verlauf (BL: 69,4 [± 28,8] ml/min; FU: 64,7 [± 28,7] ml/min; p = 0,018). Bei den erhobenen echokardiographischen Parametern kam es im Mittel zu einem geringen Rückgang der interventrikulären Septumdicke (BL: 13,2 [± 2,3] mm; FU: 12,3 [± 2,1] mm; p = 0,023) sowie der linksventrikulären Hinterwanddicke (BL: 12,2 [± 2,1] mm; FU: 10,9 [± 2,1] mm; p = 0,005). Die LV-EF verbesserte sich im Mittel nach der TAVI-Prozedur (BL: 53,5 [± 11,8] %; FU: 60 [55; 60] %; p = 0,004). Auch der mittlere (BL: 41,4 [± 15,4] mmHg; FU: 8,7 [± 3,9] mmHg; p < 0,001) und maximale Druckgradient (BL: 65,9 [± 22,3] mmHg; FU: 16,2 [± 8] mmHg; p < 0,001) verringerte sich nach der TAVI. Bei der Analyse von Symptomen der Patienten waren im Mittel auch klinische Verbesserungen detektierbar. Dieser Effekt war an der Abnahme der NYHA-Klasse erkennbar (BL: 3 [2; 3]; FU: 1 [1; 2]; p < 0,001). 12 Patienten hatten bis zur TAVI eine Synkope erlitten, während im postinterventionellen Zeitraum bis zum FU nach 6 Monaten bei zusätzlich vier Patienten ein synkopales Ereignis aufgetreten war. Bei diesen vier Patienten war keine Schrittmacher-Implantation erforderlich. Die im postinterventionellen Zeitraum bis 6 Monate nach der TAVI beobachtete Mortalität sowie die beobachteten Komplikationen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Postinterventionelle Komplikationen bzw. Mortalität bis 6 Monate nach der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

Postinterventionelle Komplikationen bzw. Mortalität	
Aneurysma spurium	
bis zur Klinikentlassung, n (%)	8 (9%)
Schrittmacher-Implantation	
bis zur Klinikentlassung, n (%)	14 (15,9%)
bis zum FU nach 6 Monaten, n (%)	15 (21,1%)
Schlaganfall	
bis zur Klinikentlassung, n (%)	1 (1,1%)
bis zum FU nach 6 Monaten, n (%)	1 (1,5%)
Periprozedurale Reanimation (CPR)	
bis zur Klinikentlassung, n (%)	3 (3,4%)
Mortalität (Gesamt mortalität)	
→ 30 Tage nach TAVI, n (%)	2 (2,2%)
→ 6 Monate nach TAVI, n (%)	12 (13,5%)
→ 1 Jahr nach TAVI, n (%)	19 (21,3%)
→ 2 Jahre nach TAVI, n (%)	27 (30,3%)

Bei 9 % der Patienten trat postinterventionell ein Aneurysma spurium auf. Eine weitere während des Klinikaufenthaltes aufgetretene Komplikation war bei 15,9 % der Studienteilnehmer die postinterventionelle Notwendigkeit der Implantation eines dauerhaften Schrittmachers (v. a. aufgrund eines postinterventionell aufgetretenen Atrioventrikulären-(AV)-Blockes). Schlaganfälle (beim FU nach 6 Monaten: n = 1; 1,5 %) und die Notwendigkeit einer periprozeduralen Reanimation (bis zur Klinikentlassung: n = 3, n = 2 prozedural bedingt; 3,4 %) zeigten sich selten. Bezüglich letzterer prozedural bedingter Reanimationen verstarb eine Patientin mit erforderlicher Schrittmacher-Implantation aufgrund eines AV-Blockes 64 Tage sowie ein weiterer Patient mit aufgetretener Blutungskomplikation 3 Tage nach der TAVI. Die darüber hinaus erforderliche Reanimation wurde bei einer Patientin mit ausgeprägtem klinischen Risikoprofil unabhängig von der Prozedur durchgeführt. Diese Patientin lebte bis zum letzten telefonischen FU am 10.05.2020 (465 Tage nach der TAVI).

In Tabelle 10 werden darüber hinaus die deskriptiven Maße der klinischen Parameter vor der TAVI (BL) zwischen am Ende des Beobachtungszeitraumes lebenden und verstorbenen Patienten verglichen. Der Erhebungszeitraum zur Ermittlung der Mortalität umfasste das Intervall zwischen der TAVI und der letzten Kontaktaufnahme (Median: 702,5 Tage). Die mittleren Druckgradienten (lebende Patienten: 41,3 $\pm$ 15,3 mmHg; verstorbene Patienten: 34,5 $\pm$ 11,8 mmHg; p = 0,042) sowie das Ausmaß einer KHK (Anzahl betroffener Gefäße: lebende Patienten: 1,7 $\pm$ 0,8; verstorbene Patienten: 2,2 $\pm$ 0,8; p = 0,042) waren zwischen lebenden und verstorbenen Patienten signifikant verschieden. Weiter zeigten die beiden Gruppen präinterventionell signifikant unterschiedliche Kreatinin-Serumkonzentrationen (lebende Patienten: 0,9 [0,8; 1,2] mg/dl; verstorbene Patienten: 1,1 [1,0; 1,5] mg/dl; p = 0,007). Die verstorbenen Patienten waren vor der TAVI im Mittel etwa 2 Jahre älter als Patienten, die bis zur letzten Kontaktaufnahme überlebt hatten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (lebende Patienten: 79,9 $\pm$ 5,1 Jahre; verstorbene Patienten: 81,5 $\pm$ 4,9 Jahre; p = 0,159). Auch das Mortalitätsrisiko laut EuroSCORE II war in beiden Gruppen

vergleichbar (lebende Patienten: 6,9 $\pm$ 5,5; verstorbene Patienten: 7,4 $\pm$ 6,6; $p = 0,761$), wobei alle Patienten in beiden Gruppen mindestens ein intermediäres Risiko aufwiesen. Auch die GFR zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (lebende Patienten: 70,5 $\pm$ 27,3] ml/min; verstorbene Patienten: 59,6 $\pm$ 25,1] ml/min; $p = 0,078$). Das Gleiche galt für den BMI sowie die echokardiographisch bestimmte Septum- und Hinterwanddicke.

Tabelle 10: Vergleich der präinterventionellen klinischen Parameter bei lebenden und verstorbenen Patienten

Klinische Parameter	lebende Patienten	verstorbene Patienten	p
Patientencharakteristika			
Alter, n; MW $\pm$ SD]	61; 79,9 $\pm$ 5,1]	28; 81,5 $\pm$ 4,9]	0,159
EuroSCORE II, n; MW $\pm$ SD]	59; 6,9 $\pm$ 5,5]	26; 7,4 $\pm$ 6,6]	0,761
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
BMI in kg/m ² , n; MW $\pm$ SD]	61; 26,9 $\pm$ 4,4]	28; 26,1 $\pm$ 4,9]	0,439
Vorerkrankungen			
KHK (Anzahl der Gefäße), n; MW $\pm$ SD]	43; 1,7 $\pm$ 0,8]	22; 2,2 $\pm$ 0,8]	0,042
Laborchemische Parameter			
Kreatinin in mg/dl, n; MD [IQR]	61; 0,9 [0,8; 1,2]	28; 1,1 [1,0; 1,5]	0,007
GFR in ml/min, n; MW $\pm$ SD]	61; 70,5 $\pm$ 27,3]	28; 59,6 $\pm$ 25,1]	0,078
Symptome			
NYHA-Klassifikation, n; MW $\pm$ SD]	60; 2,6 $\pm$ 0,8]	28; 2,6 $\pm$ 0,9]	0,981
Echokardiographische Parameter			
Aortenklappen-Öffnungsfläche in cm ² ; n; MW $\pm$ SD]	58; 0,8 $\pm$ 0,2]	28; 0,8 $\pm$ 0,2]	0,577
mittlerer Druckgradient in mmHg, n; MW $\pm$ SD]	61; 41,3 $\pm$ 15,3]	28; 34,5 $\pm$ 11,8]	0,042
maximaler Druckgradient in mmHg, n; MW $\pm$ SD]	58; 66,1 $\pm$ 22,7]	26; 57,6 $\pm$ 21,8]	0,113
linksventrikuläre EF in %, n; MW $\pm$ SD]	61; 53,1 $\pm$ 11,9]	28; 50,4 $\pm$ 11]	0,314
E/E', n; MW $\pm$ SD]	54; 19,3 $\pm$ 6,8]	21; 18,6 $\pm$ 5,6]	0,709
interventrikuläre Septumdicke in mm, n; MW $\pm$ SD]	59; 13,1 $\pm$ 2,5]	27; 12,4 $\pm$ 2,1]	0,173
Hinterwanddicke in mm, n; MW $\pm$ SD]	40; 12,1 $\pm$ 2,1]	16; 11,9 $\pm$ 2,4]	0,759
systolischer PAP in mmHg, n; MW $\pm$ SD]	49; 36,9 $\pm$ 14,8]	25; 37,2 $\pm$ 14,3]	0,95

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ROC-Analyse mit Bestimmung der AUC zur Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der klinischen Parameter dargestellt (s. Tab. 11). Vor allem die präinterventionelle Kreatinin-Serumkonzentration eignete sich dabei für die Vorhersage der Mortalität (AUC = 0,679; 95 %-Konfidenzintervall-(KI): 0,561–0,796; $p = 0,007$, s. Abb. 11). Die GFR verfehlte dagegen das Signifikanzniveau (AUC = 0,629; 95 %-KI: 0,507–0,751; $p = 0,051$). Das Gleiche galt

für die LV-EF (AUC = 0,611; 95 %-KI: 0,485–0,737; p = 0,094) sowie die interventrikuläre Septumdicke (AUC = 0,391; 95 %-KI: 0,268–0,515; p = 0,107).

Tabelle 11: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse der präinterventionellen klinischen Parameter (zum Zeitpunkt BL) zur Vorhersage der Mortalität

Klinischer Parameter	AUC	95%-Konfidenzintervall		p
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	0,564	0,439	0,69	0,331
EuroSCORE II	0,526	0,395	0,657	0,706
BMI in kg/m ²	0,413	0,275	0,552	0,191
KHK (ja/nein)	0,534	0,405	0,663	0,611
Kreatinin in mg/dl	0,679	0,561	0,796	0,007
GFR in ml/min	0,629	0,507	0,751	0,051
NYHA-Klassifikation	0,495	0,361	0,63	0,943
Aortenklappen-Öffnungsfläche in cm ²	0,468	0,332	0,603	0,629
mittlerer Druckgradient in mmHg	0,657	0,537	0,777	0,019
maximaler Druckgradient im mmHg	0,625	0,491	0,759	0,072
linksventrikuläre EF in %	0,611	0,485	0,737	0,094
E/E'	0,488	0,345	0,631	0,873
interventrikuläre Septumdicke in mm	0,391	0,268	0,515	0,107
Hinterwanddicke in mm	0,451	0,281	0,62	0,568
systolischer PAP in mmHg	0,509	0,37	0,649	0,895

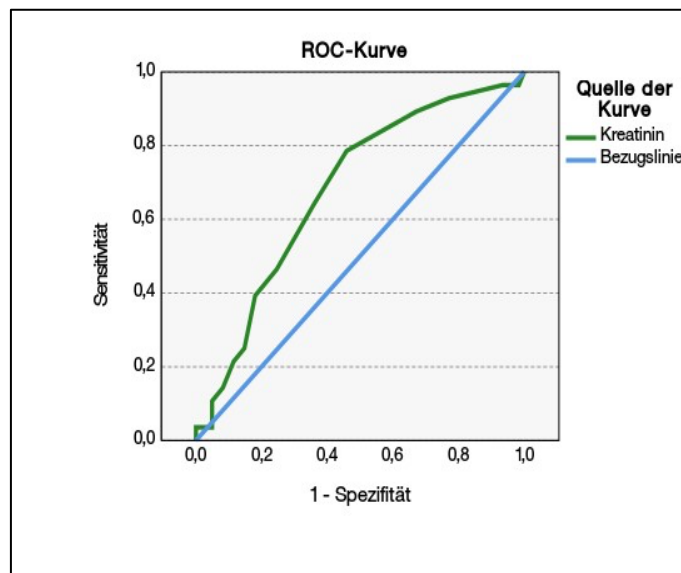


Abbildung 11: Receiver operating characteristic (ROC)-Kurve der präinterventionellen Kreatinin-Serumkonzentration (Gesamtkollektiv) zur Vorhersage der Mortalität

Die Tabellen 12 und 13 zeigen die Ergebnisse der univariaten Kaplan-Meier-Analyse nach Unterteilung der Patienten in zwei Parameter-abhängige Subgruppen (für metrisch skalierte Parameter unter- und oberhalb des Medians). Patienten mit einer Kreatinin-Serumkonzentration unter dem Median überlebten hiernach signifikant länger (611 vs. 472 Tage; $p = 0,014$). Bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz war die mediane Überlebenszeit (601,5 vs. 412 Tage; $p = 0,062$) zwar deutlich, aber nicht signifikant verschieden.

Tabelle 12: Medianes Überleben in Abhängigkeit von nominal skalierten präinterventionellen klinischen Parametern (Kaplan-Meier-Analyse)

Klinischer Parameter	mediane Überlebenszeit in Tagen (Variable 0)	mediane Überlebenszeit in Tagen (Variable 1)	p
Geschlecht (0=weiblich; 1=männlich)	606	468	0,061
Übergewicht/Adipositas (0=nein; 1=ja)	519	546,5	0,067
arterielle Hypertonie (0=nein; 1=ja)	606	476	0,4
Diabetes mellitus (0=nein; 1=ja)	535	511	0,667
Dyslipidämie (0=nein; 1=ja)	569,5	468,5	0,198
Niereninsuffizienz (0=nein; 1=ja)	569	433	0,106
KHK (0=nein; 1=ja)	606	524	0,526
Herzinsuffizienz (0=nein; 1=ja)	601,5	412	0,062
Low-Flow/Low-Gradient-Aortenklappenstenose (0=nein; 1=ja)	597	440	0,125

Tabelle 13: Medianes Überleben in Abhängigkeit von metrisch skalierten präinterventionellen klinischen Parametern (Kaplan-Meier-Analyse)

Klinischer Parameter	mediane Überlebenszeit in Tagen (Variable 0)	mediane Überlebenszeit in Tagen (Variable 1)	p
Alter (0=<Median; 1= $\geq$ Median)	576,5	504	0,982
EuroSCORE II (0= $\leq$ 8; 1=>8)	569	465	0,856
Kreatinin (0=<Median; 1= $\geq$ Median)	611	472	0,014
GFR (0=>Median; 1= $\leq$ Median)	611	433	0,111
linksventrikuläre EF in % (0=>50 %; 1= $\leq$ 50 %)	601,5	412	0,062
interventrikuläre Septumdicke (0=<Median; 1= $\geq$ Median)	524	502	0,153
mittlerer Druckgradient (0=<Median; 1= $\geq$ Median)	443	620	0,046
maximaler Druckgradient (0=<Median; 1= $\geq$ Median)	447	648	0,146

Von den insgesamt 27 verstorbenen Patienten ließ sich im Rahmen des telefonischen FU nach der TAVI bei 21 Patienten (77,8 %) die genaue Todesursache rückblickend nicht ermitteln. Bei drei Patienten (11,1 %) führte eine akute kardiale Dekompensation zum Tode. Bei einem dieser drei Patienten wurde präinterventionell bei bekannter koronarer 2-Gefäßerkrankung eine Percutaneous coronary intervention (PCI) durchgeführt. Bei den anderen beiden Patienten war präinterventionell bei bekannter koronarer 3-Gefäßerkrankung keine PCI erforderlich. Jeweils ein Patient (3,7 %) verstarb an den Folgen eines Apoplex bzw. einer akuten malignen Herzrhythmusstörung. Bei Ersterem wurde bei bekannter koronarer 2-Gefäßerkrankung eine PCI durchgeführt, wohingegen bei Letzterem vor dem Hintergrund einer koronaren 3-Gefäßerkrankung keine PCI erfolgte. Bei einem weiteren Patienten (3,7 %) wurde ein hämorrhagischer Perikarderguss als Todesursache angegeben. Dieser Patient erhielt präinterventionell bei bekannter koronarer 2-Gefäßerkrankung keine PCI.

4.2 Ergebnisse der Biomarker

Im vorliegenden Patientenkollektiv (n = 89) erfolgte bei allen Patienten eine BL-Messung der Biomarker. Bei 64 (ST2) bzw. 65 (MMP-2/9 und Galectin-3) Patienten wurde sowohl eine BL- als auch eine FU-Messung (6 Monate nach der TAVI) durchgeführt.

4.2.1 ST2, MMP-2/9 und Galectin-3 (deskriptive Analyse)

Tabelle 14 zeigt die deskriptiven Maße der Biomarker-Serumkonzentrationen zu den Zeitpunkten BL sowie FU bei den Patienten, bei denen zu beiden Zeitpunkten Messwerte erhoben wurden.

Tabelle 14: Statistische Maße der Serumkonzentration von ST2, Matrix-Metalloprotease 2/9 (MMP-2/9) und Galectin-3 jeweils in ng/ml (Baseline (BL) vs. Follow-up (FU))

Statistische Maße	ST2 (Baseline)	ST2 (Follow-up nach 6 Monaten)	p
n; MD [IQR]	64; 46,8 [26,6; 65,6]	64; 35,4 [24,1; 50,5]	0,071
Statistische Maße	MMP-2 (Baseline)	MMP-2 (Follow-up nach 6 Monaten)	
n; MD [IQR]	65; 224,2 [178,3; 267,7]	65; 246,2 [205,5; 277]	0,025
Statistische Maße	MMP-9 (Baseline)	MMP-9 (Follow-up nach 6 Monaten)	
n; MD [IQR]	65; 525,7 [327,7; 711,9]	65; 499,4 [320; 700,1]	0,997
Statistische Maße	Galectin-3 (Baseline)	Galectin-3 (Follow-up nach 6 Monaten)	
n; MD [IQR]	65; 19,1 [14,3; 25,8]	65; 19,7 [15,3; 25,8]	0,137

Für ST2 ließ sich im Mittel eine Verringerung der Serumkonzentration beobachten (BL: 46,8 [26,6; 65,6] ng/ml; FU: 35,4 [24,1; 50,5] ng/ml), wobei der Unterschied das Signifikanzniveau ($p = 0,071$) verfehlte (s. Abb. 12).

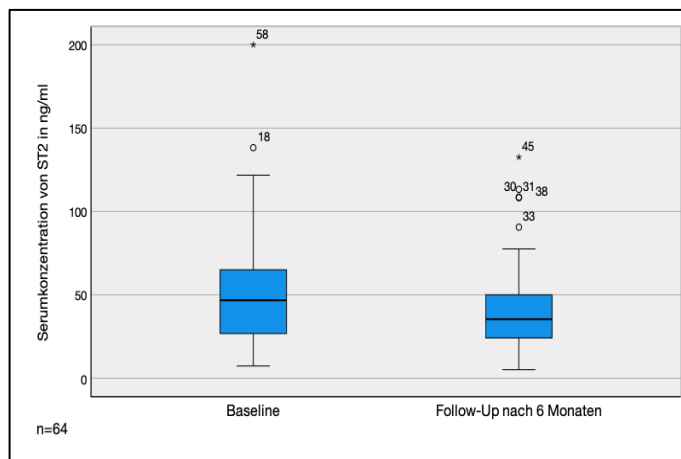


Abbildung 12: Boxplot der Serumkonzentration von ST2 in ng/ml bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)

Bei der Analyse der zeitlichen Veränderungen in den durch den Median getrennten Quantilen war in der unteren Hälfte ein geringer, nicht-signifikanter Anstieg der mittleren ST2-Serumkonzentration erkennbar (s. Tab. 15). In der oberen Hälfte kam es dagegen zu einer signifikanten Abnahme der ST2-Serumkonzentration (BL: 65,1 [52,9; 81,7] ng/ml; FU: 45,0 [31; 67] ng/ml; $p = 0,004$).

Tabelle 15: Veränderung der Serumkonzentration von ST2 in den empirischen Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml

Empirisches Quantil	Baseline	Follow-Up	p
Gesamtkollektiv der Paare, n; MD [IQR]	64; 46,8 [26,6; 65,6]	64; 35,4 [24,1; 50,5]	0,071
untere Hälfte, n; MD [IQR]	32; 26,8 [21; 34,7]	32; 27,4 [21,2; 39,6]	0,295
obere Hälfte, n; MD [IQR]	32; 65,1 [52,9; 81,7]	32; 45,0 [31; 67]	0,004

Die MMP-2-Serumkonzentration zeigte im Mittel einen signifikanten Anstieg (BL: 224,2 [178,3; 267,7] ng/ml; FU: 246,2 [205,5; 277] ng/ml; $p = 0,025$) (s. Abb. 13).

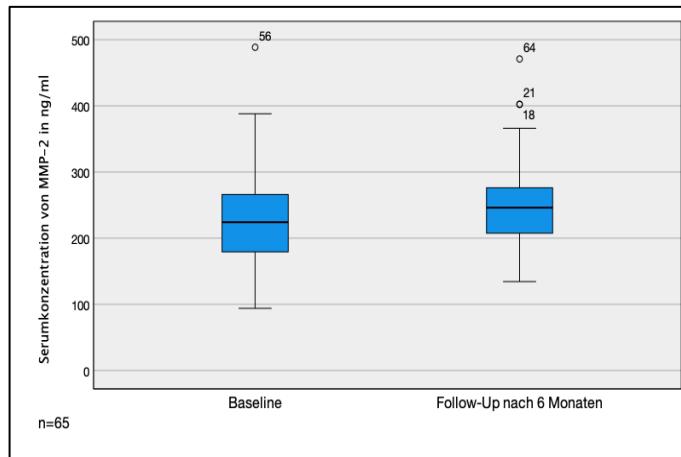


Abbildung 13: Boxplot der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) in ng/ml bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)

In der unteren Hälfte war ein signifikanter Anstieg der MMP-2-Serumkonzentration zu beobachten (BL: 179,4 [152,6; 210,8] ng/ml; FU: 231,6 [181,2; 264,7] ng/ml; $p < 0,001$). Dagegen kam es in der oberen Hälfte zu einer nicht signifikanten Verringerung (BL: 266,2 [251,4; 302,2] ng/ml; FU: 260 [229,8; 309,1] ng/ml; $p = 0,421$) (s. Tab. 16 und Abb. 14).

Tabelle 16: Veränderung der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) in den empirischen Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml

Empirisches Quantil	Baseline	Follow-up	p
Gesamtkollektiv der Paare, n; MD [IQR]	65; 224,2 [178,3; 267,7]	65; 246,2 [205,5; 277]	0,025
untere Hälfte, n; MD [IQR]	33; 179,4 [152,6; 210,8]	33; 231,6 [181,2; 264,7]	<0,001
obere Hälfte, n; MD [IQR]	33; 266,2 [251,4; 302,2]	33; 260 [229,8; 309,1]	0,421

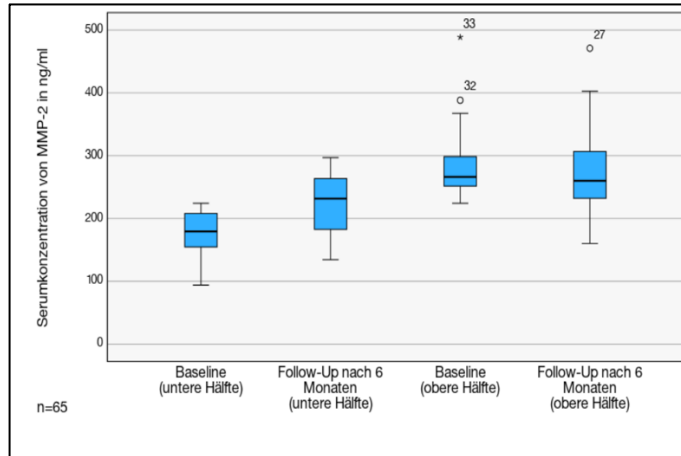


Abbildung 14: Boxplot der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) in den durch den Median getrennten Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml

Bei MMP-9 war eine nicht signifikante Verringerung der Serumkonzentration zu beobachten (BL: 525,7 [327,7; 711,9] ng/ml; FU: 499,4 [320; 700,1] ng/ml; $p = 0,997$) (s. Abb. 15).

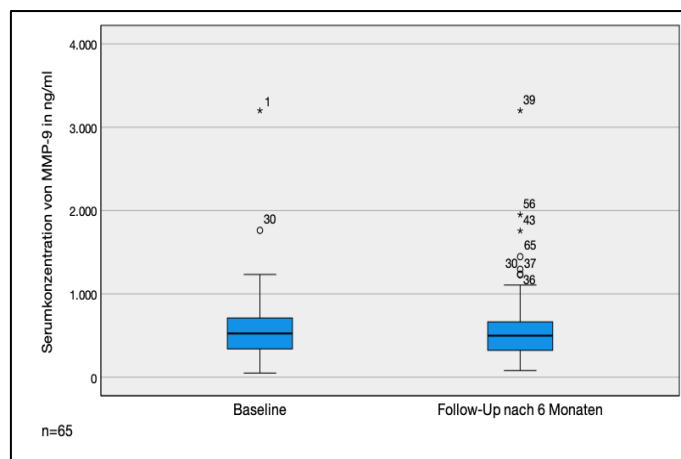


Abbildung 15: Boxplot der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) in ng/ml bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)

In der unteren Hälfte stieg die MMP-9-Serumkonzentration im zeitlichen Verlauf nicht signifikant an (BL: 340,3 [247,6; 438,6] ng/ml; FU: 397,3 [275,2; 505,6] ng/ml; $p = 0,088$). In der oberen Hälfte war dagegen ein ebenfalls nicht signifikanter Abfall der MMP-9-Serumkonzentration zu beobachten (BL: 711 [628,8; 913,4] ng/ml; FU: 646,7 [401,3; 1082,5] ng/ml; $p = 0,313$) (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Veränderung der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) in den empirischen Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml

Empirisches Quantil	Baseline	Follow-up	p
Gesamtkollektiv der Paare, n; MD [IQR]	65; 525,7 [327,7; 711,9]	65; 499,4 [320; 700,1]	0,997
untere Hälfte, n; MD [IQR]	33; 340,3 [247,6; 438,6]	33; 397,3 [275,2; 505,6]	0,088
obere Hälfte, n; MD [IQR]	33; 711 [628,8; 913,4]	33; 646,7 [401,3; 1082,5]	0,313

Bei den Serumkonzentrationen des Biomarkers Galectin-3 war im Mittel keine Veränderung erkennbar (BL: 19,1 [14,3; 25,8] ng/ml; FU: 19,7 [15,3; 25,8] ng/ml; $p = 0,137$) (s. Abb. 16).

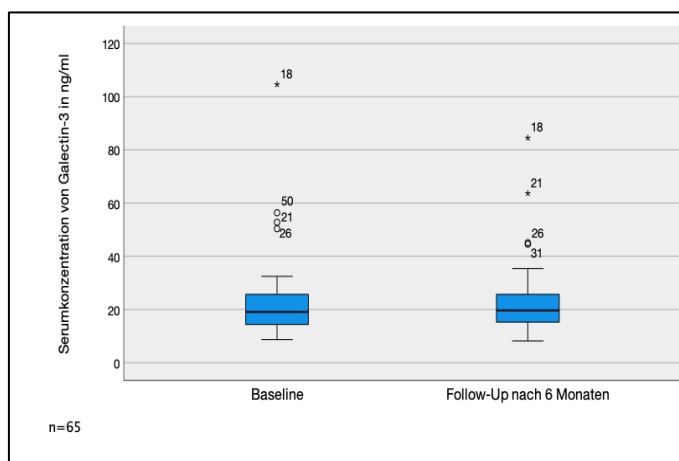


Abbildung 16: Boxplot der Serumkonzentration von Galectin-3 in ng/ml bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)

In der unteren Hälfte stieg die Serumkonzentration von Galectin-3 signifikant an (BL: 14,4 [12,4; 15,8] ng/ml; FU: 15,3 [12,7; 18,9] ng/ml; $p = 0,003$). Dagegen war in der oberen Hälfte keine Veränderung der Galectin-3-Serumkonzentration erkennbar (BL: 25,7 [21,9; 29] ng/ml; FU: 25,7 [22; 31,2] ng/ml; $p = 0,808$) (s. Tab. 18 und Abb. 17).

Tabelle 18: Veränderung der Serumkonzentration von Galectin-3 in den empirischen Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml

Empirisches Quantil	Baseline	Follow-up	p
Gesamtkollektiv der Paare, n; MD [IQR]	65; 19,1 [14,3; 25,8]	65; 19,7 [15,3; 25,8]	0,137
untere Hälfte, n; MD [IQR]	33; 14,4 [12,4; 15,8]	33; 15,3 [12,7; 18,9]	0,003
obere Hälfte, n; MD [IQR]	33; 25,7 [21,9; 29]	33; 25,7 [22; 31,2]	0,808

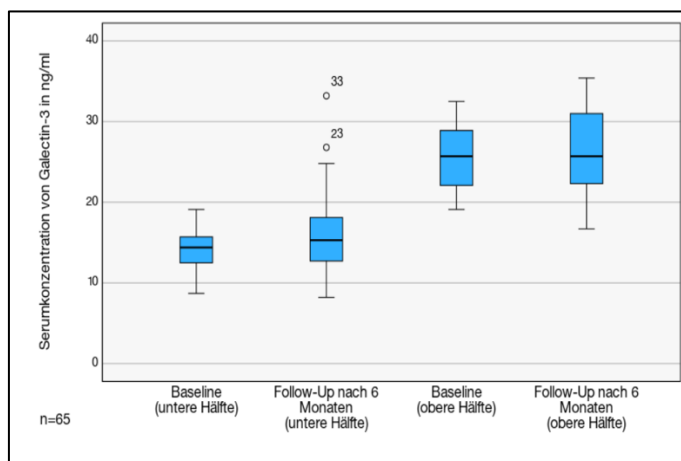


Abbildung 17: Boxplot der Serumkonzentration von Galectin-3 in den durch den Median getrennten Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml

Weiter wurde der potenzielle Zusammenhang zwischen klinischen Parametern mit ausgeprägter prognostischer Wertigkeit für postinterventionelle Komplikationen bzw. für die Mortalität (s. Tab. 11) und den Biomarker-Serumkonzentrationen (ST2, MMP-2/9, Galectin-3) untersucht. Zur Aufteilung der Patienten in die zu vergleichenden Gruppen wurden die in der Tabelle 19 dargestellten Cut-off-Werte gewählt. Die Cut-off-Werte wurden auf der Basis physiologischer Referenzwerte bzw. pathologischer Grad-Einteilungen definiert.

Tabelle 19: Vergleich der Serumkonzentration von ST2, MMP-2/9 und Galectin-3 in den nach klinischen Parametern eingeteilten Subgruppen zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt in ng/ml

Klinischer Parameter	ST2	MMP-2	MMP-9	Galectin-3
Kreatinin < 1,2 mg/dl Kreatinin ≥ 1,2 mg/dl n; MD [IQR] p	61; 43,3 [22; 62,5] 28; 47,9 [28; 76] 0,233	61; 223 [173,3; 264,8] 28; 263,8 [221,8; 311,6] 0,004	61; 535,2 [286,4; 711,9] 28; 468,2 [392,8; 722,9] 0,846	60; 17,2 [14,2; 23,1] 28; 26,5 [20; 31,7] <0,001
GFR > 45 ml/min GFR ≤ 45 ml/min n; MD [IQR] p	72; 42,8 [25,2; 60,8] 17; 48,3 [26,9; 93,6] 0,182	72; 227,9 [183,5; 274,1] 17; 256,2 [222,3; 310,2] 0,092	72; 538,1 [301,8; 718] 17; 463 [371,4; 706,2] 0,684	71; 19,1 [14,4; 24,2] 17; 29,6 [24,1; 48,6] <0,001
linksventrikuläre EF > 40 % linksventrikuläre EF ≤ 40 % n; MD [IQR] p	76; 42,8 [25,2; 64,8] 13; 46 [29,9; 72,4] 0,519	76; 230,5 [184,6; 274,1] 13; 262,2 [223,1; 365,9] 0,037	76; 528,7 [343,8; 719,6] 13; 421,1 [194,6; 716,3] 0,255	75; 19,5 [15,3; 25,9] 13; 28,1 [16,2; 33,1] 0,07
KHK nicht vorhanden KHK vorhanden n; MD [IQR] p	24; 32,2 [21,8; 61,1] 65; 46 [27,1; 68,2] 0,358	24; 233,9 [186,9; 292,7] 65; 239 [196,8; 276,1] 0,774	24; 479,7 [304,5; 696,6] 65; 525,7 [307,6; 721,9] 0,934	23; 19,5 [15,3; 24,2] 65; 20,5 [15,1; 28,2] 0,575
systolischer PAP ≤ 30 mmHg systolischer PAP > 30 mmHg n; MD [IQR] p	29; 46 [26,9; 65,6] 45; 39,5 [25,4; 65,9] 0,786	29; 221,3 [181,4; 268,9] 45; 252 [214,3; 293,6] 0,098	29; 535,2 [329,2; 745,8] 45; 469,7 [286,4; 723,2] 0,736	29; 21,5 [15; 27,3] 44; 20,7 [14,9; 25,9] 0,685

Vor allem MMP-2 und Galectin-3 wiesen in den nach klinischen Parametern eingeteilten Gruppen unterschiedliche mittlere Serumkonzentrationen auf. Die MMP-2-Serumkonzentration unterschied sich signifikant (s. Abb. 18 und 19) in den Kreatinin-Subgruppen (Kreatinin < 1,2 mg/dl: 223 [173,3; 264,8] ng/ml und Kreatinin $\geq$ 1,2 mg/dl: 263,8 [221,8; 311,6] ng/ml; $p = 0,004$) sowie in den LV-EF-Subgruppen (LV-EF > 40 %: 230,5 [184,6; 274,1] ng/ml und LV-EF $\leq$ 40 %: 262,2 [223,1; 365,9] ng/ml; $p = 0,037$).

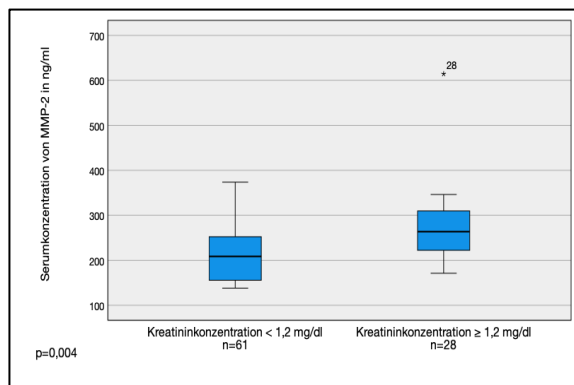


Abbildung 18: Boxplot der Serumkonzentration von MMP-2 in ng/ml in den nach der Kreatinin-Konzentration eingeteilten Subgruppen zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt

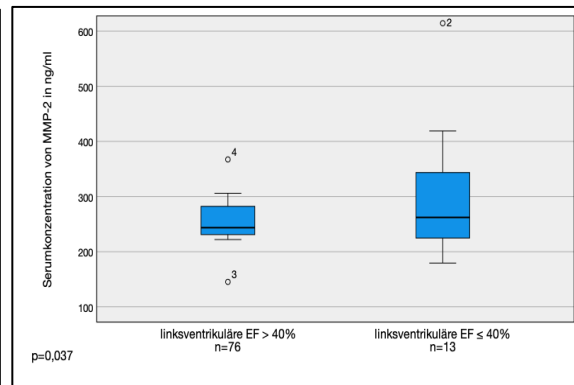


Abbildung 19: Boxplot der Serumkonzentration von MMP-2 in ng/ml in den nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) eingeteilten Subgruppen zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt

Die Galectin-3-Serumkonzentration zeigte in den nach Nierenfunktionsparametern eingeteilten Subgruppen (s. Abb. 20 und 21) signifikante Unterschiede (Kreatinin < 1,2 mg/dl: 17,2 [14,2; 23,1] ng/ml und Kreatinin $\geq$ 1,2 mg/dl: 26,5 [20; 31,7] ng/ml; $p < 0,001$ bzw. GFR > 45 ml/min: 19,1 [14,4; 24,2] ng/ml und GFR $\leq$ 45 ml/min: 29,6 [24,1; 48,6] ng/ml; $p < 0,001$). Zwischen den LV-EF-Subgruppen bestand hingegen kein signifikanter Unterschied (LV-EF in % > 40 %: 19,5 [15,3; 25,9] ng/ml bzw. LV-EF in % $\leq$ 40 %: 28,1 [16,2; 33,1] ng/ml; $p = 0,07$).

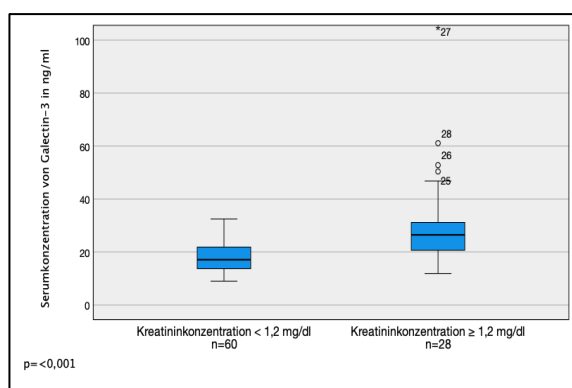


Abbildung 20: Boxplot der Serumkonzentration von Galectin-3 in ng/ml in den nach der Kreatinin-Konzentration eingeteilten Subgruppen zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt

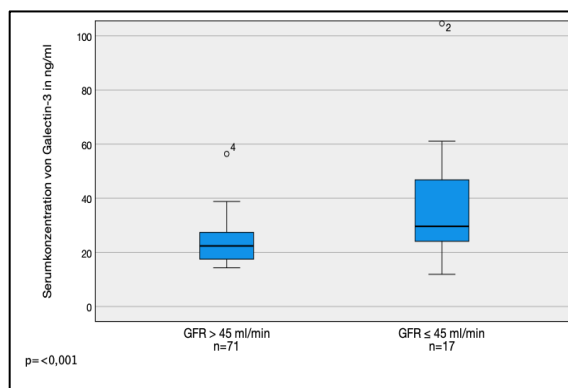


Abbildung 21: Boxplot der Serumkonzentration von Galectin-3 in ng/ml in den nach der Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) eingeteilten Subgruppen zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt

4.2.2 ST2, MMP-2/9 und Galectin-3 (Mortalitätsanalyse)

Im Rahmen der Mortalitätsanalyse wurden die präinterventionellen Biomarker-Serumkonzentrationen aller Patienten (n = 89) berücksichtigt. Bei der Analyse der Gruppe verstorbener Patienten (n = 27) wurde die mittlere Zeitspanne von der TAVI bis zum Tod (in Tagen) untersucht. Der Tod trat dabei entweder während des Klinikaufenthaltes ein oder wurde bei der telefonischen Kontaktaufnahme im Rahmen des FU von den Angehörigen angegeben. Bei einem verstorbenen Patienten konnte das genaue Sterbedatum nicht evaluiert werden. Daher gingen in die Analyse die Daten von 26 Patienten ein. Zum Vergleich wurde die Zeitspanne von der TAVI bis zur letzten Kontaktaufnahme in der Gruppe der lebenden Patienten dokumentiert (s. Tab. 20).

Tabelle 20: Statistische Maße der Zeitspanne (in Tagen) von der durchgeführten Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) bis zum Tod bzw. bis zur letzten Kontaktaufnahme in der Gruppe der verstorbenen bzw. lebenden Patienten

Statistische Maße	TAVI – Tod (in Tagen)	TAVI – letzte Kontaktaufnahme (in Tagen)
Zentralmaße		
Median (MD)	214,5	702,5
Streu Maße		
Minimum	3	181
Maximum	669	1021
Interquartilabstand (IQR)	76,8; 398,8	464,3; 845,8

Tabelle 21 vergleicht im Folgenden die Biomarker-Serumkonzentrationen zwischen den bis zur letzten Kontaktaufnahme im Mai 2020 lebenden sowie den bis dahin verstorbenen Patienten.

Tabelle 21: Vergleich der präinterventionellen Serumkonzentrationen von ST2, Matrix-Metalloprotease (MMP) 2/9 und Galectin-3 bei lebenden und verstorbenen Patienten zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt in ng/ml

Biomarker	lebende Patienten	verstorbene Patienten	p
ST2, n; MD [IQR]	61; 46,0 [26,6; 65,1]	26; 41,8 [21,4; 71,0]	0,569
MMP-2, n; MD [IQR]	61; 221,6 [170,4; 263]	26; 272,1 [225; 308,8]	<0,001
MMP-9, n; MD [IQR]	61; 535,2 [327,7; 711,9]	26; 452,3 [194,5; 739,5]	0,244
Galectin-3, n; MD [IQR]	59; 19,1 [13,5; 24,6]	26; 25 [17,6; 29,5]	0,006

Die mittleren MMP-2- und Galectin-3-Serumkonzentrationen lagen zum BL-Zeitpunkt in der Gruppe der verstorbenen Patienten signifikant höher als in der Gruppe der lebenden Patienten (MMP-2: 221,6 [170,4; 263] ng/ml vs. 272,1 [225; 308,8] ng/ml; $p < 0,001$ und Galectin-3: 19,1 [13,5; 24,6] ng/ml vs. 25 [17,6; 29,5] ng/ml; $p = 0,006$) (s. Abb. 22 und 23). Bei den ST2- und MMP-9-Serumkonzentrationen zeigte dagegen die Gruppe der lebenden Patienten höhere Werte, wobei der Unterschied das Signifikanzniveau verfehlte (ST2: 46,6 [26,6; 65,1] ng/ml vs. 41,8 [21,4; 71,0] ng/ml; $p = 0,569$ und MMP-9: 535,2 [327,7; 711,9] ng/ml vs. 452,3 [194,5; 739,5] ng/ml; $p = 0,244$).

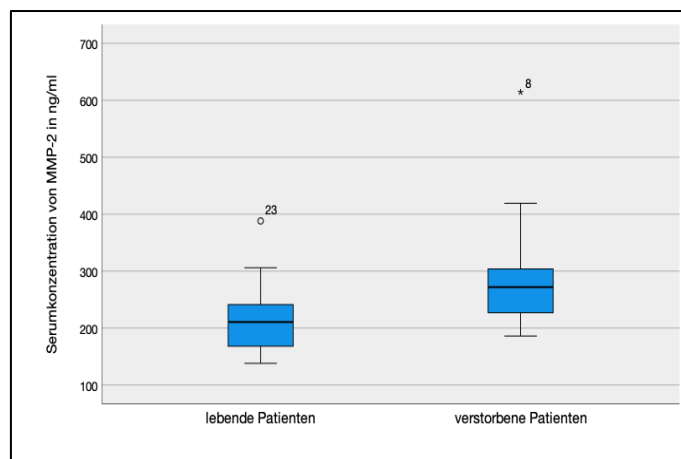


Abbildung 22: Boxplot der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) bei lebenden und verstorbenen Patienten zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt in ng/ml

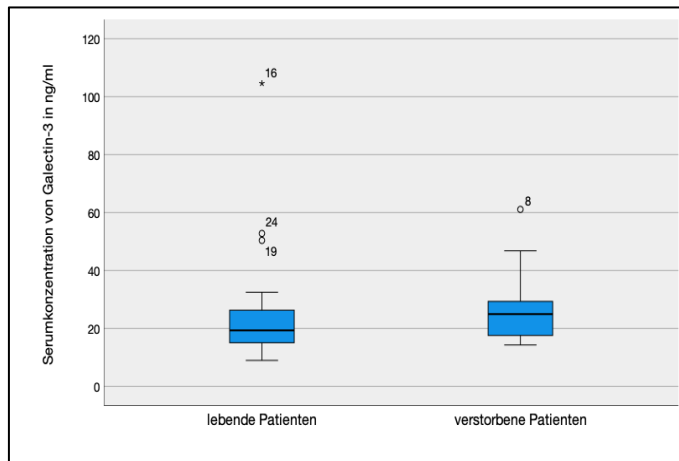


Abbildung 23: Boxplot der Serumkonzentration von Galectin-3 bei lebenden und verstorbenen Patienten zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt in ng/ml

Im Folgenden wird die statistische Analyse zur prognostischen Aussagekraft der untersuchten Biomarker bezüglich der Mortalität im Rahmen der TAVI beschrieben. Hierfür wurde zunächst bei allen Patienten eine ROC-Analyse mit AUC-Bestimmung durchgeführt (s. Abb. 24). Wie Tabelle 22 darstellt, erreichte MMP-2 mit 0,733 den höchsten AUC-Wert (95 %-KI: 0,628–0,838; $p = 0,000$) gefolgt von Galectin-3 mit einem AUC-Wert von 0,677 (95 %-KI: 0,563–0,79; $p = 0,002$). Die AUC-Werte von ST2 (0,462) und MMP-9 (0,423) lagen hingegen nahe der Bezugslinie (AUC-Wert von 0,5).

Tabelle 22: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen zur Vorhersage der Mortalität (Gesamtkollektiv zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt)

Biomarker	AUC	95%-Konfidenzintervall		p
		Untergrenze	Obergrenze	
ST2	0,462	0,328	0,597	0,582
MMP-2	0,733	0,628	0,838	0,000
MMP-9	0,423	0,287	0,559	0,265
Galectin-3	0,677	0,563	0,79	0,002

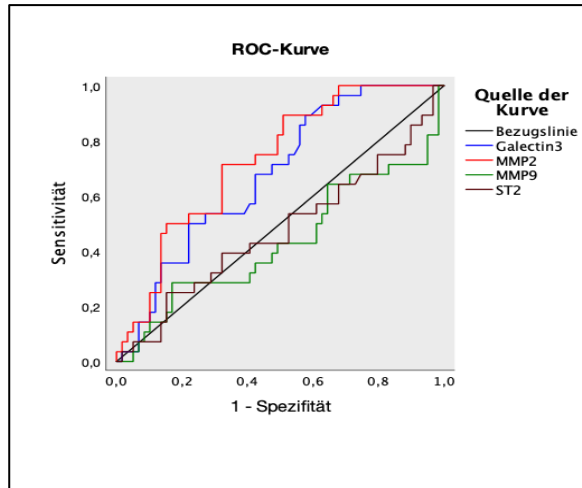


Abbildung 24: Receiver operating characteristic (ROC)-Kurve der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen zur Vorhersage der Mortalität (Gesamtkollektiv zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt)

Weiter wurde die ROC-Analyse nach Aufteilung der Patienten in die durch den Median der ST2-, MMP-2/9- und Galectin-3-Serumkonzentration aufgeteilten Quantilen (Hälften) durchgeführt. Für die unteren Quantile der MMP-2- und Galectin-3-Konzentration wurde dabei eine höhere AUC ermittelt als für die oberen Quantile (MMP-2: 0,747 vs. 0,622; Galectin-3: 0,725 vs. 0,532) (s. Abb. 25 und 26). Weiter ergab in den unteren Quantilen die ROC-Analyse signifikante Ergebnisse (MMP-2: $p = 0,001$; Galectin-3: $p = 0,003$). Für die ST2- und MMP-9-Serumkonzentrationen lagen die AUC-Werte sowohl in der unteren als auch oberen Hälfte wie bereits im Gesamtkollektiv nahe der Bezugslinie (AUC-Wert von 0,5) (s. Tab. 23).

Tabelle 23: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse nach Aufteilung der Patienten in die durch den Median der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen (Baseline (BL)) aufgeteilten Quantilen zur Vorhersage der Mortalität

Biomarker	AUC	95%-Konfidenzintervall		p
		Untergrenze	Obergrenze	
ST2 (untere Hälfte)	0,46	0,274	0,646	0,675
ST2 (obere Hälfte)	0,606	0,435	0,777	0,224
MMP-2 (untere Hälfte)	0,747	0,599	0,894	0,001
MMP-2 (obere Hälfte)	0,622	0,455	0,789	0,151
MMP-9 (untere Hälfte)	0,371	0,187	0,555	0,168
MMP-9 (obere Hälfte)	0,54	0,342	0,739	0,689
Galectin-3 (untere Hälfte)	0,725	0,577	0,874	0,003
Galectin-3 (obere Hälfte)	0,532	0,353	0,711	0,73

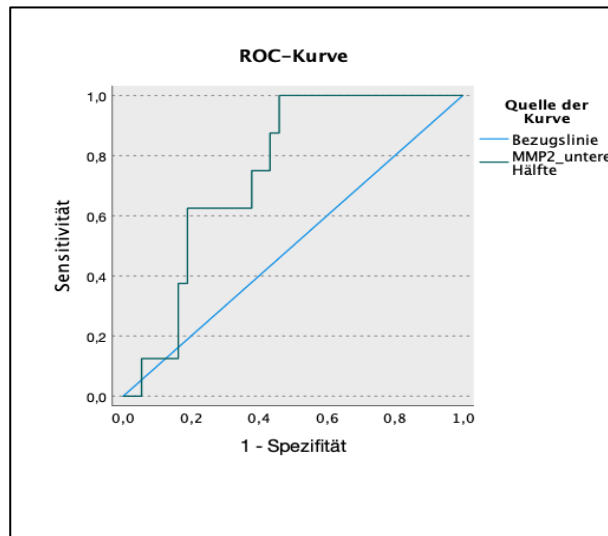


Abbildung 25: Receiver operating characteristic (ROC)-Kurve der präinterventionellen Biomarker-Konzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) (Baseline (BL)) bei Patienten im unteren MMP-2-Quantil zur Vorhersage der Mortalität

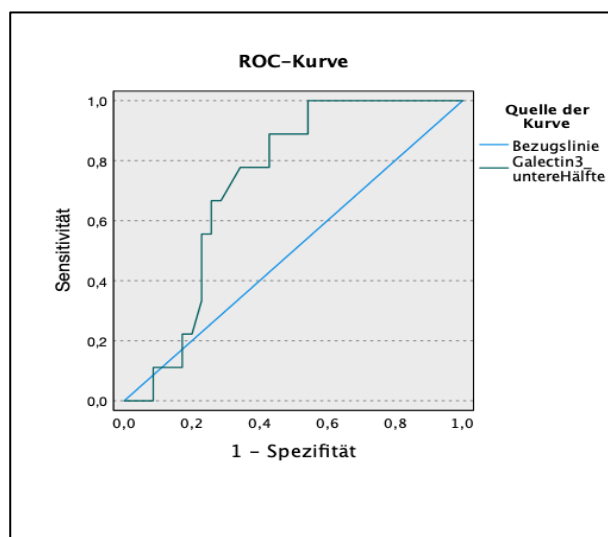


Abbildung 26: Receiver operating characteristic (ROC)-Kurve der präinterventionellen Biomarker-Konzentration von Galectin-3 (Baseline (BL)) bei Patienten im unteren Galectin-3-Quantil zur Vorhersage der Mortalität

Weiter wurde die Eignung der Biomarker-Serumkonzentration für die Mortalitätsprognose in anhand klinischer Prognoseparameter gebildeten Subgruppen untersucht.

Bei Patienten mit einem normwertigen systolischen PAP (≤ 30 mmHg) erwiesen sich die MMP-2- und Galectin-3-Serumkonzentrationen als geeignete prognostische Marker für die Mortalität (MMP-2: AUC = 0,837; 95 %-KI: 0,692–0,982; $p = 0,003$

und Galectin-3: AUC = 0,745; 95 %-KI: 0,566–0,923; p = 0,033). Bei einem systolischen PAP > 30 mmHg war die prognostische Relevanz der Biomarker dagegen gering (MMP-2: AUC = 0,668; 95 %-KI: 0,504–0,833; p = 0,073 und Galectin-3: AUC = 0,612; 95 %-KI: 0,44–0,784; p = 0,236) (s. Tab. 24).

Tabelle 24: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse zur prognostischen Relevanz der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen (Baseline (BL)) für die Mortalität bei Patienten mit normwertigem und erhöhtem systolischen pulmonalarteriellen Druck (PAP)

Biomarker	AUC	95 %-Konfidenzintervall		p
		Untergrenze	Obergrenze	
systolischer PAP ≤ 30 mmHg				
ST2 (BL)	0,492	0,268	0,716	0,945
MMP-2 (BL)	0,837	0,692	0,982	0,003
MMP-9 (BL)	0,426	0,192	0,66	0,521
Galectin-3 (BL)	0,745	0,566	0,923	0,033
systolischer PAP > 30 mmHg				
ST2 (BL)	0,392	0,201	0,582	0,249
MMP-2 (BL)	0,668	0,504	0,833	0,073
MMP-9 (BL)	0,44	0,247	0,634	0,524
Galectin-3 (BL)	0,612	0,44	0,784	0,236

Bei Patienten mit mittleren Druckgradienten ≤ 40 mmHg erwies sich die präinterventionelle MMP-2-Konzentration als prognostisch relevant (AUC = 0,759; 95 %-KI: 0,633–0,885; p = 0,001). Bei Patienten mit einem mittleren Druckgradienten > 40 mmHg war der Parameter dagegen weniger geeignet, die Mortalität vorherzusagen (AUC = 0,685; 95 %-KI: 0,443–0,926; p = 0,161) (s. Tab. 25).

Tabelle 25: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse zur prognostischen Relevanz der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen (Baseline (BL)) für die Mortalität bei Patienten mit einem mittleren Druckgradienten ≤ 40 mmHg und > 40 mmHg

Biomarker	AUC	95 %-Konfidenzintervall		p
		Untergrenze	Obergrenze	
mittlerer Druckgradient ≤ 40 mmHg				
ST2 (BL)	0,444	0,288	0,601	0,487
MMP-2 (BL)	0,759	0,633	0,885	0,001
MMP-9 (BL)	0,377	0,223	0,532	0,126
Galectin-3 (BL)	0,648	0,503	0,794	0,066
mittlerer Druckgradient > 40 mmHg				
ST2 (BL)	0,357	0,049	0,666	0,278
MMP-2 (BL)	0,685	0,443	0,926	0,161
MMP-9 (BL)	0,458	0,157	0,76	0,752
Galectin-3 (BL)	0,714	0,523	0,906	0,104

Bei Patienten mit präinterventionellen Kreatinin-Serumkonzentrationen $< 1,2$ mg/dl erwiesen sich die präinterventionellen MMP-2- und Galectin-3-Konzentrationen als prognostisch relevant (MMP-2: AUC = 0,728; 95 %-KI: 0,594–0,862; $p = 0,009$ und Galectin-3: AUC = 0,715; 95 %-KI: 0,581–0,849; $p = 0,013$). Bei Patienten mit Kreatinin-Serumkonzentrationen $\geq 1,2$ mg/dl war hingegen kein Zusammenhang nachweisbar (MMP-2: AUC = 0,687; 95 %-KI: 0,486–0,888; $p = 0,093$ und Galectin-3: AUC = 0,538; 95 %-KI: 0,317–0,76; $p = 0,73$) (s. Tab. 26).

Tabelle 26: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse zur prognostischen Relevanz der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen (Baseline (BL)) für die Mortalität bei Patienten mit einer Kreatinin-Serumkonzentration $< 1,2$ mg/dl und $\geq 1,2$ mg/dl

Biomarker	AUC	95 %-Konfidenzintervall		p
		Untergrenze	Obergrenze	
Kreatinin-Konzentration im Serum < 1,2 mg/dl				
ST2 (BL)	0,457	0,276	0,638	0,621
MMP-2 (BL)	0,728	0,594	0,862	0,009
MMP-9 (BL)	0,396	0,213	0,578	0,228
Galectin-3 (BL)	0,715	0,581	0,849	0,013
Kreatinin-Konzentration im Serum ≥ 1,2 mg/dl				
ST2 (BL)	0,421	0,203	0,638	0,475
MMP-2 (BL)	0,687	0,486	0,888	0,093
MMP-9 (BL)	0,446	0,226	0,666	0,629
Galectin-3 (BL)	0,538	0,317	0,76	0,73

Darüber hinaus wurde die Mortalität in den Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regressionsanalyse analysiert. Hierfür wurde für jeden Patienten die Zeitspanne in Tagen von der TAVI bis zum Tod bzw. zum Zeitpunkt des letzten FU bestimmt. Anschließend erfolgte die getrennte Analyse in den durch den Median der Biomarker-Serumkonzentration aufgeteilten Subgruppen. Passend zu den Ergebnissen der ROC-Analyse zeigten die nach dem MMP-2- und Galectin-3-Median aufgeteilten Subgruppen signifikante Unterschiede in der kumulativen Überlebenszeit.

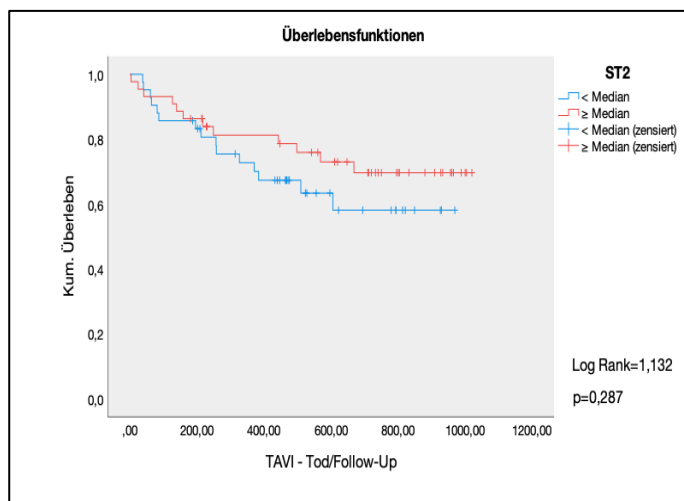


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven der nach der präinterventionellen Serumkonzentration von ST2 (Baseline (BL)) in ng/ml aufgeteilten Subgruppen unter- vs. oberhalb des Medians

Bei den nach der ST2-Serumkonzentration in Subgruppen aufgeteilten Patienten wichen die Überlebenszeitkurven ab 200 Tage nach der TAVI deutlich voneinander ab (s. Abb. 27). Das kumulative Überleben lag bei Patienten mit einer ST2-Serumkonzentration unterhalb des Medians deutlich, aber nicht signifikant niedriger ($p = 0,287$).

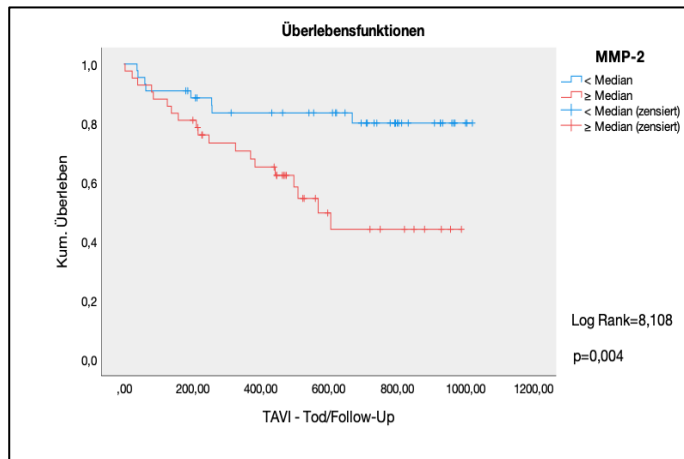


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven der nach der präinterventionellen Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) (Baseline (BL)) in ng/ml aufgeteilten Subgruppen unter- vs. oberhalb des Medians

In den nach der präinterventionellen MMP-2-Serumkonzentration aufgeteilten Subgruppen zeigten die Überlebenszeitkurven insbesondere ab dem 200. postinterventionellen Tag einen signifikant unterschiedlichen Verlauf ($p = 0,004$) (s. Abb. 28). Patienten mit MMP-2-Serumkonzentrationen oberhalb des Medians zeigten im Vergleich zu Patienten mit einer Konzentration unterhalb des Medians ein niedrigeres kumulatives Überleben.

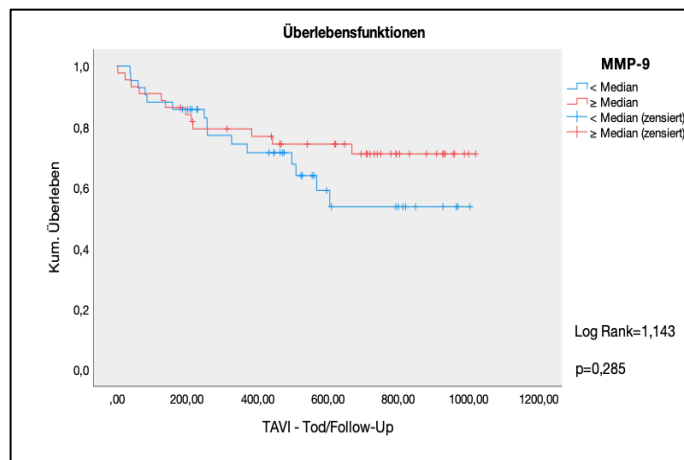


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven der nach der präinterventionellen Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) (Baseline (BL)) in ng/ml aufgeteilten Subgruppen unter- vs. oberhalb des Medians

In den MMP-9-Subgruppen verliefen die Überlebenszeitkurven ähnlich wie in den ST2-Subgruppen (s. Abb. 29). Auch hier zeigten Patienten mit einer

Serumkonzentration unterhalb des Medians ein niedrigeres kumulatives Überleben, wobei sich die beiden Überlebenszeitkurven erst später als bei den ST2-Subgruppen (ab dem 500. postinterventionellen Tag) unterschieden. Die Unterschiede zwischen den Überlebenszeitkurven waren hierbei nicht signifikant ($p = 0,285$).

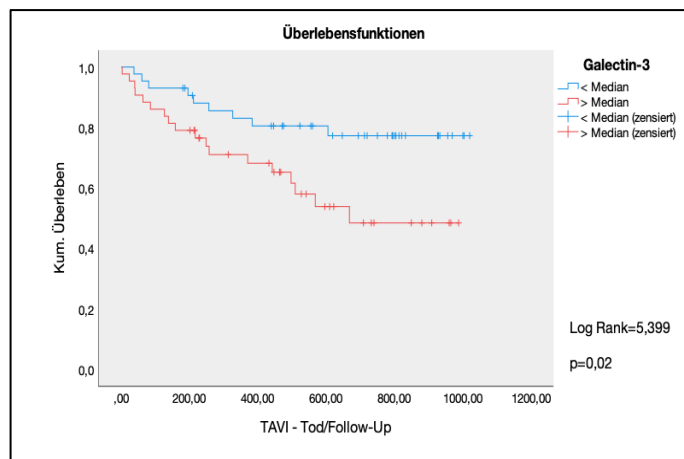


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven der nach der präinterventionellen Serumkonzentration von Galectin-3 (Baseline (BL)) in ng/ml aufgeteilten Subgruppen unter- vs. oberhalb des Medians

In den Galectin-3-Subgruppen divergierten die Überlebenszeitkurven von Beginn an (s. Abb. 30). Das kumulative Überleben lag zu jedem Zeitpunkt der Nachbeobachtung bei Patienten mit einer Serumkonzentration oberhalb des Medians niedriger als bei Patienten mit einer Serumkonzentration unterhalb des Medians. Der Unterschied wurde dabei im zeitlichen Verlauf immer deutlicher und erreichte insgesamt das Signifikanzniveau ($p = 0,02$).

Des Weiteren wurde die prognostische Bedeutung der Veränderung der Biomarker-Serumkonzentrationen mit der Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Die Patienten wurden dabei in Subgruppen mit einem Anstieg bzw. einer Abnahme der Serumkonzentration im zeitlichen Verlauf unterteilt. In die Analysen wurden unabhängig ihrer Zugehörigkeit zu den präinterventionellen Biomarker-Quantilen alle Patienten einbezogen, bei denen BL- sowie FU-Messwerte der jeweiligen Biomarker-Serumkonzentration vorlagen (s. Tab. 27 und Abb. 31 sowie 32).

Tabelle 27: Kaplan-Meier-Analyse in den nach den Veränderungen der Biomarker-Konzentrationen (von BL bis FU) eingeteilten Subgruppen (Anstieg vs. Abnahme)

Biomarker (Veränderung der Serumkonzentration)	mittlere Überlebenszeit (in Tagen)	95 %-Konfidenzintervall		Log Rank	p
		Untergrenze	Obergrenze		
ST2 - Anstieg - Abnahme	901,42 980,21	828,37 925,62	974,47 1034,8	0,517	0,472
MMP-2 - Anstieg - Abnahme	923,77 978	844,97 926,24	1002,56 1029,76	1,39	0,238
MMP-9 - Anstieg - Abnahme	946,41 926,85	866,53 861,11	1026,29 992,6	0,001	0,982
Galectin-3 - Anstieg - Abnahme	632,78 619			4,368	0,037

In den nach der Veränderung der MMP-2-Serumkonzentration eingeteilten Subgruppen zeigten die Überlebenszeitkurven trotz einer sichtbaren Abweichung keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,238$) (s. Abb. 31).

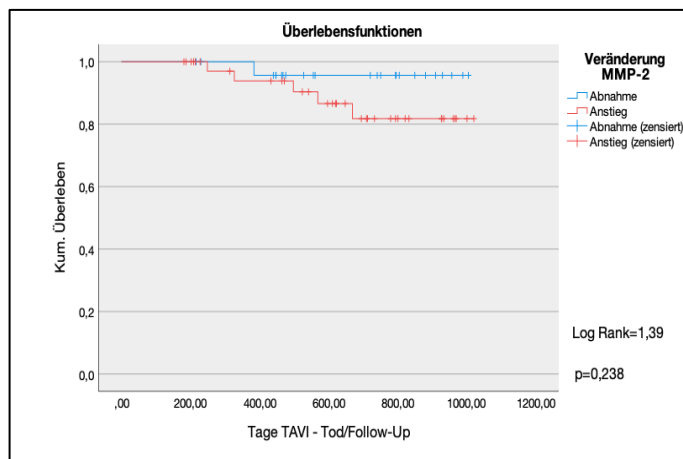


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven der nach der Veränderung der Matrix-Metalloprotease-2-(MMP-2)-Serumkonzentration (von Baseline (BL) bis Follow-up (FU)) eingeteilten Subgruppen (Anstieg vs. Abnahme)

Patienten mit einem Anstieg der Galectin-3-Serumkonzentration wiederum zeigten eine signifikant höhere Mortalität ($p = 0,037$). In der Subgruppe mit einer Abnahme der Galectin-3-Serumkonzentration war während des Nachbeobachtungszeitraumes kein Patient verstorben (s. Abb. 32).

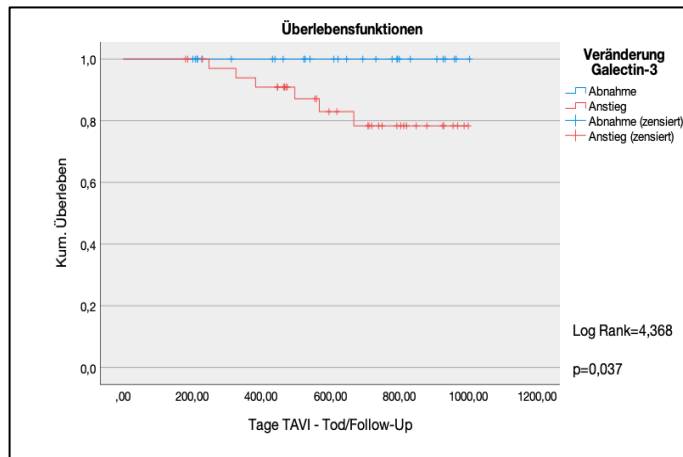


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven der nach der Veränderung der Galectin-3-Serumkonzentration (von Baseline (BL) bis Follow-up (FU)) eingeteilten Subgruppen (Anstieg vs. Abnahme)

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, in die die klinischen Parameter inkludiert wurden, erwiesen sich die präinterventionellen MMP-2- und Galectin-3-Serumkonzentrationen als signifikante Prädiktoren bezüglich der Mortalität bei niedrigen Hazard-Ratios (MMP-2: Hazard Ratio = 1,017; $p = 0,002$ bzw. Galectin-3: Hazard Ratio = 1,116; $p = 0,006$) (s. Tab. 28).

Tabelle 28: Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur prognostischen Relevanz der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen (Baseline (BL)) hinsichtlich der Mortalität

Biomarker	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall		p
		Untergrenze	Obergrenze	
ST2	0,974	0,956	0,991	0,004
MMP-2	1,017	1,006	1,028	0,002
MMP-9	1	0,998	1,003	0,636
Galectin-3	1,116	1,032	1,207	0,006

4.2.3 Brain natriuretic peptide (BNP)

Analog zu den Analysen mit ST2, MMP-2/9 und Galectin-3 wurde auch die Eignung von BNP als möglicher prognostischer Marker untersucht. Die mittlere BNP-Serumkonzentration des für die kardiale Druckbelastung im Rahmen einer hochgradigen Aortenklappenstenose sensitiven Biomarkers verringerte sich nach der TAVI (BL: 324 [131,3; 920] pg/ml; FU: 166 [96,5; 343,3] pg/ml; $p = 0,003$).

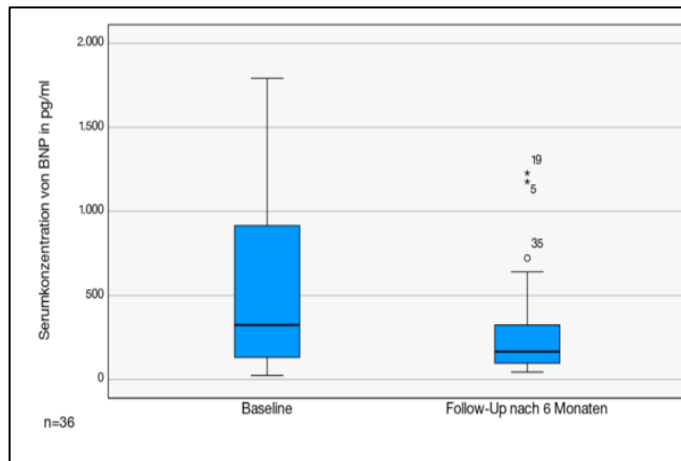


Abbildung 33: Boxplot der Brain natriuretic peptide (BNP)-Serumkonzentration in pg/ml bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)

Weiter wurden die Patienten nach ihren präinterventionellen BNP-Serumkonzentrationen in zwei Subgruppen eingeteilt (s. Tab. 29). Bei Patienten mit BNP-Werten oberhalb des Medians nahm die mittlere BNP-Serumkonzentration bis zum FU signifikant ab (BL: 916 [509,8; 1118] pg/ml; FU: 285 [162; 618,5] pg/ml; $p = 0,002$). Bei Patienten mit BNP-Serumkonzentrationen unterhalb des Medians war hingegen keine Veränderung im zeitlichen Verlauf zu beobachten (BL: 131,5 [95,3; 143,5] pg/ml; FU: 110 [72,8; 172,3] pg/ml; $p = 0,619$). Bei der Betrachtung aller 36 Patientenpaare war eine signifikante Abnahme der BNP-Serumkonzentration erkennbar ($p = 0,003$).

Tabelle 29: Veränderung der Brain natriuretic peptide (BMP) Serumkonzentration in den empirischen Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)) in pg/ml

Empirisches Quantil	Baseline	Follow-up	p
Gesamtkollektiv der Paare, n; MD [IQR]	36; 324 [131,3; 920]	36; 166 [96,5; 343,3]	0,003
untere Hälfte, n; MD [IQR]	18; 131,5 [95,3; 143,5]	18; 110 [72,8; 172,3]	0,619
obere Hälfte, n; MD [IQR]	18; 916 [509,8; 1118]	18; 285 [162; 618,5]	0,002

Zudem zeigten im Nachbeobachtungszeitraum lebende und verstorbene Patienten differente mittlere BNP-Serumkonzentrationen, wobei der Unterschied das Signifikanzniveau nicht erreichte (lebende Patienten: 212 [109,3; 824,8] pg/ml vs. verstorbene Patienten 382 [151,5; 1191,5] pg/ml; $p = 0,069$). Bei der ROC-Analyse zum Zusammenhang der präinterventionellen BNP-Serumkonzentration mit der

Mortalität betrug die AUC für die Werte des Gesamtkollektivs 0,643 (95 %-KI: 0,498–0,788; $p = 0,053$). Für Patienten mit BNP-Serumkonzentrationen unter- bzw. oberhalb des Medians lagen die AUC-Werte bei 0,309 (95 %-KI: 0,071–0,546; $p = 0,114$) bzw. 0,38 (95 %-KI: 0,184–0,576; $p = 0,229$). In der Kaplan-Meier-Analyse zeigten die Überlebenszeitkurven der Subgruppen mit BNP-Werten unter- bzw. oberhalb des Medians deutliche Unterschiede, wobei die Abweichungen im zeitlichen Verlauf immer auffälliger wurden (s. Abb. 34). Dennoch erreichten die Unterschiede des kumulativen Überlebens keine statistische Signifikanz ($p = 0,103$).

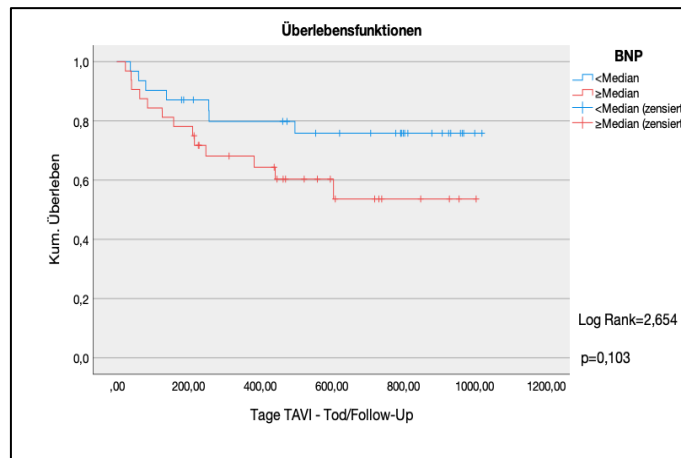


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven der nach der präinterventionellen Serumkonzentration von Brain natriuretic peptide (BNP) (Baseline (BL)) in pg/ml aufgeteilten Subgruppen unter- vs. oberhalb des Medians

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erwies sich BNP als möglicher Prädiktor für die Mortalität bei TAVI-Patienten, wie die signifikanten Ergebnisse bei einer niedrigen Hazard Ratio belegen (Hazard Ratio = 1,001; $p = 0,02$).

5 Diskussion

Die TAVI nimmt in der Therapie von Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose und einem mittleren bis hohen perioperativen Risiko einen bedeutenden Stellenwert ein. Im Vergleich zu rein konservativ, medikamentös therapierten Patienten zeigen Patienten nach einer TAVI sowohl ein längeres Überleben als auch eine verbesserte Beschwerdesymptomatik (50, 55, 56, 57, 58, 59). Die TAVI wird auch zukünftig bei der Versorgung hochgradiger Aortenklappenstenosen relevant sein, da Studien belegen, dass die TAVI dem konventionellen AKE bezüglich des Outcomes auch bei Patienten mit einem intermediären bzw. niedrigen perioperativen Risiko nicht unterlegen ist (1-Jahres-Mortalität nach TAVI 12,3 % bei Patienten mit intermediärem perioperativen Risiko (PARTNER 2-Studie) sowie 1 % (PARTNER 3-Studie) bzw. 2,4 % (Evolut Low Risk Trial) bei Patienten mit niedrigem perioperativen Risiko) (65, 66, 67, 68, 69, 125). Aufgrund der nicht unerheblichen 1-Jahres-Mortalität nach einer TAVI bei Patienten mit einem hohen perioperativen Risiko (vorliegende Arbeit 21,3 %, PARTNER A-Studie 24,2 %) ist die Identifikation von prognostischen Indikatoren für therapeutische Überlegungen von großer Bedeutung (56, 66, 67, 126, 127, 128). Klinische Risikoklassifikationen wie der EuroSCORE II und STS-Score wurden nicht für TAVI-Patienten, sondern ursprünglich für herzchirurgische Patienten entwickelt und validiert (129, 130). Letztere unterscheiden sich von TAVI-Patienten jedoch insbesondere hinsichtlich des Ausmaßes von Vorerkrankungen und somit des Risikos für periprozedurale Komplikationen. In der vorliegenden Arbeit besaß der EuroSCORE II keine prädiktive Aussagekraft. Mit einem berechneten EuroSCORE II von 7,1 % wurde die tatsächlich beobachtete 30-Tage-Mortalität von 2,2 % im Gesamtkollektiv deutlich überschätzt. In der ROC-Analyse erwies sich der EuroSCORE II zur Vorhersage der Mortalität als ungeeignet (AUC = 0,526; 95 %-KI: 0,395–0,657; $p = 0,706$). Diese Einschätzung bestätigte sich auch in der Kaplan-Meier-Analyse bei der Einteilung in die Risikobereiche ≤ 8 und >8 . Von den Parametern des EuroSCORE II erwiesen sich in der vorliegenden Arbeit das

Geschlecht, die präinterventionelle Nierenfunktion sowie die LV-EF als prognostisch relevant.

Diese Befunde decken sich mit den Erkenntnissen anderer Studien, in denen bereits der entwickelte EuroSCORE die Mortalität von herzchirurgisch behandelten Patienten überschätzte (131, 132, 133). Der daraufhin 2011 kalibrierte EuroSCORE II ermöglichte bei herzchirurgischen Patienten eine genauere Vorhersage der Mortalität (134). Dieser wurde zu einem erheblichen Teil anhand kombinierter herzchirurgischer Eingriffe an der Aortenklappe sowie der Koronargefäße (coronary artery bypass graft (CABG)) entwickelt und zeigte wie in der vorliegenden Arbeit, dass die Mortalität vor allem im hohen Risikobereich überschätzt wird (134, 135, 136). Auch der STS-Score wurde nicht für TAVI-Patienten entwickelt und eignet sich daher nur eingeschränkt zur Risikostratifizierung dieser Patienten (137, 138). Entsprechend wurde in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) bereits 2012 darauf hingewiesen, dass eine Risikoklassifikation im Sinne der Prädiktion der Mortalität bei TAVI-Patienten wie auch bei herzchirurgischen Patienten nicht isoliert auf der Basis dieser Scores, sondern grundsätzlich in Kombination mit der klinischen Einschätzung des Heart Teams erfolgen sollte (139). Auch aktuelle, speziell für TAVI-Patienten entwickelte Risikoklassifikationen wie der Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology-TAVI-Score (STS/ACC-TAVI-Score) und der German aortic valve score weisen relevante Limitationen auf (129). Zwei Registerstudien zur Analyse der prädiktiven Wertigkeit der Risikoklassifikationen (logistischer EuroSCORE, EuroSCORE I, EuroSCORE II, STS, German aortic valve score, FRANCE-2, OBSERVANT, ACC-TAVI) bezüglich der 30-Tage-Mortalität attestierten allen Klassifikationen eine geringe Diskriminationsfähigkeit und somit eine eingeschränkte prädiktive Wertigkeit bezüglich dieses Parameters (140, 141). Im Rahmen der Suche nach prognostischen Indikatoren bei TAVI-Patienten wurden bereits NT-pro-BNP/BNP und Troponin T als Biomarker einer Volumenbelastung bzw. Myokardschädigung identifiziert (75, 142, 143, 144, 145, 146, 147). Eine präinterventionell erhöhte NT-pro-BNP- bzw. BNP-Serumkonzentration erwies sich

dabei als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bei TAVI-Patienten (75, 142, 143, 144). Laut einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 mit 8874 Patienten ist NT-pro-BNP ein unabhängiger Prädiktor für sowohl die 30-Tages- als auch 1-Jahres-Mortalität (142). Eine weitere Studie mit 340 Patienten belegt zusätzlich die prognostische Wertigkeit von NT-pro-BNP/BNP bezüglich der 2-Jahres-Mortalität (75). In dieser Studie zeigten TAVI-Patienten mit einer präinterventionellen BNP-Serumkonzentration im oberen Terzil eine signifikant erhöhte Gesamtmortalität sowie Mortalität kardiovaskulärer Genese (75). Weiter erweist sich NT-pro-BNP/BNP als zuverlässiger Indikator bezüglich postinterventioneller Veränderungen der klinischen Beschwerdesymptomatik nach TAVI (NYHA-Klassifikation, Six-minute walk-test (6-MWT)) (18, 148). Darüber hinaus korreliert auch die präinterventionelle Serumkonzentration von Troponin T mit der Mortalität bei TAVI-Patienten (145, 146, 147).

In der vorliegenden Arbeit zeigte die erhöhte präinterventionelle BNP-Serumkonzentration nur eine schwache prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität.

Im Folgenden wird die prognostische Bedeutung des kardialen Remodelings im Rahmen einer hochgradigen Aortenklappenstenose diskutiert. Das kardiale Remodeling führt einhergehend mit einer Myokardfibrosierung zunächst zur diastolischen Dysfunktion sowie in der pathologischen Endstrecke zur kardialen Dekompensation. Laut Untersuchungen an Patienten mit einem konventionellen AKE ist die Myokardfibrosierung im Rahmen des kardialen Remodelings prognostisch bedeutsam. Klinische und bildmorphologische MRT-Studien belegen den Zusammenhang zwischen der Myokardfibrosierung der EZM zum einen mit der kardialen Geometrie bzw. Funktion und zum anderen mit der Mortalität betroffener Patienten (31, 32, 91, 149, 150, 151, 152, 153).

Auch bei TAVI-Patienten wurde das kardiale Remodeling mit einhergehender Myokardfibrosierung als wichtiger Prädiktor der Mortalität beschrieben (154, 155, 156). In einer Studie zur Evaluierung der prognostischen Bedeutung der Myokardfibrosierung bei TAVI-Patienten wurde bei 100 Patienten während der TAVI

eine Biopsie des anterobasalen Septums durchgeführt (154). Je nach Ausprägung der Myokardfibrosierung wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (154). In der multivariaten Analyse erwies sich eine Myokardfibrosierung oberhalb des medianen Wertes als unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität (154). Patienten mit einer ausgeprägten Myokardfibrosierung zeigten zudem in der präinterventionellen Echokardiographie signifikante Veränderungen hinsichtlich des kardialen Remodelings (linksventrikuläre Hypertrophie, Veränderungen des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV), des linksventrikulären Massenindex und der LV-EF). Entsprechend wiesen Patienten mit einer präinterventionellen Myokardfibrosierung oberhalb des Medians signifikant schlechtere Ergebnisse im Six-minute walk-test (6-MWT) und häufiger die NYHA-Klassen 3 und 4 auf.

Auch die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Biomarker-Untersuchungen liefern Hinweise auf ein für das Überleben von TAVI-Patienten relevantes präinterventionelles kardiales Remodeling der EZM mit Myokardfibrosierung. Wie bereits in vorangegangenen Studien zur Identifikation prognostischer Biomarker bei TAVI-Patienten war die Serumkonzentration der untersuchten Biomarker präinterventionell erhöht (110, 157, 158, 159, 160). Weiter zeigten die postinterventionell verstorbenen Patienten im Vergleich zu lebenden Patienten eine deutlich höhere mittlere präinterventionelle Serumkonzentration von MMP-2 und Galectin-3. Die präinterventionellen Serumkonzentrationen beider Biomarker erwiesen sich in der ROC-Analyse zudem als signifikante Prädiktoren für die Gesamtmortalität (MMP-2: AUC = 0,733; 95 %-KI: 0,628–0,838; $p < 0,001$ und Galectin-3: AUC = 0,677; 95 %-KI: 0,563–0,79; $p = 0,002$). Laut Kaplan-Meier-Analyse gingen präinterventionelle MMP-2- und Galectin-3-Serumkonzentrationen oberhalb des Medians mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit einher (MMP-2: $p = 0,004$ und Galectin-3: $p = 0,02$). Patienten mit Serumkonzentrationen oberhalb des Medians zeigten im gesamten Nachbeobachtungszeitraum ein geringeres kumulatives Überleben, wobei der Unterschied zwischen den relativen Überlebensraten im zeitlichen Verlauf immer größer wurde. Aus den Befunden lässt

sich ableiten, dass diese Patienten aufgrund eines geringer ausgeprägten kardialen Remodelings von einer früher durchgeführten TAVI profitiert hätten. Des Weiteren ergab die Kaplan-Meier-Analyse einen zum Teil signifikanten Überlebensvorteil von Patienten mit einer Abnahme der MMP-2- und Galectin-3-Serumkonzentration zwischen der präinterventionellen Messung und FU-Untersuchung nach 6 Monaten. Vor allem eine Zunahme der Galectin-3-Serumkonzentration im zeitlichen Verlauf ging mit einem signifikant kürzeren Überleben der Patienten einher (MMP-2: $p = 0,238$ und Galectin-3: $p = 0,037$).

Im Gegensatz zu MMP-2 und Galectin-3 zeigten die präinterventionellen Serumkonzentrationen von ST2 und MMP-9 keine prädiktive Aussagekraft bezüglich der Mortalität.

Im Fall von ST2 unterschieden sich die vorliegenden Befunde von bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen, wonach die ST2-Serumkonzentration bei TAVI-Patienten ein signifikanter Prädiktor der 30-Tages-, sowie 1- und der 2-Jahres-Mortalität darstellt (157, 158, 159). In der vorliegenden Arbeit bestand in der Kaplan-Meier-Analyse von Patienten mit ST2-Serumkonzentrationen oberhalb und unterhalb des Medians bis 200 Tage nach der TAVI kein Unterschied in den Überlebenszeitkurven. Die im weiteren Verlauf zu beobachtenden Abweichungen erreichten darüber hinaus keine Signifikanz. Beim Vergleich der Studien sollte beachtet werden, dass in zwei der drei Vergleichsstudien ein Nachbeobachtungszeitraum von 1 Jahr betrachtet wurde, während in der vorliegenden Arbeit ein Zeitraum von bis zu 1021 Tagen nach der TAVI (Maximum der verstorbenen Patienten: 669 Tage) beurteilt wurde. Zusätzlich lagen in diesen Studien die Cut-off-Werte deutlich unterhalb der medianen ST2-Serumkonzentration der hier vorliegenden Arbeit (157, 158, 159). Daher ist bei den Patienten der vorliegenden Arbeit von einer ausgeprägteren Myokardfibrosierung verbunden mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium im Rahmen der Aortenklappenstenose auszugehen.

Die divergierenden Ergebnisse für MMP-2 und MMP-9 decken sich dagegen mit den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen (102, 107, 108, 110, 161).

Hiernach konnte bei TAVI-Patienten ausschließlich MMP-2 als Prädiktor für kombinierte Endpunkte 1 Jahr nach der Intervention identifiziert werden (u. a. Schlaganfall, lebensbedrohliche Blutung, akutes Nierenversagen, Mortalität) (110). Bisherige Studien belegen eine im Rahmen des kardialen Remodelings erhöhte MMP-2-Serumkonzentration bei gleichzeitig erniedrigter MMP-9-Serumkonzentration (102, 107, 108). Darüber hinaus ließ sich in einer Studie bei AKE-Patienten bereits 2 Tage postoperativ ein signifikanter Anstieg von MMP-9 im Vergleich zur präoperativen Serumkonzentration beobachten, der für MMP-2 nicht auftrat (161). Möglicherweise ist MMP-9 bei TAVI-Patienten vorrangig in die Induktion eines postinterventionellen Reverse Remodelings involviert und weniger in Prozesse des präinterventionellen kardialen Remodelings. In diesem Kontext wird aktuell diskutiert, dass neben dem MMP-/TIMP-System auch fibrolytisch wirkende Makrophagen durch die Interaktion mit spezifischen MMPs und Fibroblasten für die Reduktion der interstitiellen Fibrose in der EZM bedeutend sein könnten (162).

Aufgrund der elementaren negativen Bedeutung des kardialen Remodelings mit einhergehender Myokardfibrosierung für die Prognose von Patienten mit einer Aortenklappenstenose stellt sich die Frage nach einer möglichen Reversibilität (Reverse Remodeling) nach einer TAVI. In bildmorphologischen Studien hat die linksventrikuläre Masse 12 Monate nach der TAVI signifikant abgenommen (20, 163, 164, 165, 166, 167), wohingegen bei innerhalb eines Jahres nach der TAVI verstorbenen Patienten eine Zunahme der linksventrikulären Masse beschrieben wurde (166). Weitere Veröffentlichungen belegen darüber hinaus, dass das Ausmaß der Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie mit dem Grad der Myokardfibrosierung vor der Aortenklappenimplantation korreliert (168). In der vorliegenden Arbeit ist aufgrund der ausbleibenden Verringerung der MMP-2- und Galectin-3-Serumkonzentration bis 6 Monate nach der TAVI im Gesamtkollektiv bis zu diesem Zeitpunkt nicht von einem signifikanten Reverse Remodeling mit Rückgang der Myokardfibrosierung auszugehen. Vermutlich wiesen die Patienten aufgrund ihrer hohen präinterventionellen MMP-2- und Galectin-3-

Serumkonzentrationen bis zu diesem Zeitpunkt eine eher geringe Tendenz zur Reduktion der Myokardfibrosierung nach der TAVI auf.

Bisherige MRT-basierte bildmorphologische Studien an TAVI-Patienten sowie Erkenntnisse bei AKE-Patienten lassen jedoch vermuten, dass auch bei den Patienten der vorliegenden Arbeit bei einem längeren Nachbeobachtungszeitraum ein Rückgang der Myokardfibrosierung nachweisbar gewesen wäre. Laut bisheriger Daten scheint dieser erst nach einer Latenzzeit von 12 Monaten bzw. von mehreren Jahren einzutreten (31, 169). In Studien mit kurzer Nachbeobachtungszeit war auch nach einem konventionellen AKE kein Rückgang der Myokardfibrosierung erkennbar, sondern vereinzelt sogar eine Zunahme in den ersten Monaten (170, 171).

Die echokardiographische FU-Untersuchung in der vorliegenden Arbeit 6 Monate nach der TAVI ergab eine statistisch signifikante, wenn auch klinisch nicht bedeutsame Reduktion der interventrikulären Septumdicke (BL: 13,2 [$\pm$ 2,3] mm; FU: 12,3 [$\pm$ 2,1] mm; $p = 0,023$) und Hinterwanddicke (BL: 12,2 [$\pm$ 2,1] mm; FU: 10,9 [$\pm$ 2,1] mm; $p = 0,005$). Aufgrund der fehlenden Reduktion der Biomarker-Serumkonzentrationen bis zum FU nach 6 Monaten stellt sich die Frage, ob diese Verringerung der Septum- und Hinterwanddicke vorrangig auf einen Rückgang der Myokardfibrosierung in der EZM oder primär auf einen Rückgang der zellulären Hypertrophie von Kardiomyozyten zurückzuführen ist.

Bei AKE-Patienten wurde diesbezüglich in bildgebenden als auch histologischen Studien die postoperative Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie sowie die Verbesserung der linksventrikulären Funktion vorrangig einer Verringerung der zellulären Hypertrophie von Kardiomyozyten und nicht dem Rückgang der Myokardfibrosierung in der EZM zugeschrieben (31, 32, 169, 172). In der bereits erwähnten Studie mit der Entnahme einer Biopsie des anterobasalen Septums während der TAVI-Prozedur erfolgte postinterventionell keine erneute Biopsie, welche einen Vergleich zur präinterventionellen Myokardfibrosierung erlaubt hätte (154). Weitere Untersuchungen zum Verständnis dieser pathophysiologischen Prozesse bei TAVI-Patienten sind daher erforderlich.

Neben der prognostischen Wertigkeit von ST2, MMP-2/9 und Galectin-3 bei TAVI-Patienten lag ein weiterer Fokus der vorliegenden Arbeit auf der prognostischen Bedeutung von Vorerkrankungen sowie deren Zusammenhang mit Biomarker-Serumkonzentrationen. Laut verschiedener Studien korrelieren Vorerkrankungen wie eine arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie mit der Inzidenz einer Aortenklappenstenose (173, 174, 175, 176, 177, 178). Auch beim Diabetes mellitus ist ein pathophysiologischer Zusammenhang mit der degenerativen Aortenklappenstenose bekannt (179, 180). Zudem führen bestimmte Vorerkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, Dyslipidämie) über verschiedene Mechanismen zu einer Myokardfibrosierung der EZM (173, 174, 175, 176, 177, 178). Bisherige Studien legen somit einen Zusammenhang zwischen gewissen Vorerkrankungen und den ST2-, MMP-2/9- und Galectin-3-Serumkonzentrationen nahe (181, 182, 183, 184, 185, 186, 187).

Im Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit hatten verschiedene Vorerkrankungen einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose. Laut Mortalitätsanalyse waren vor allem eine vor der TAVI bestehende Herzinsuffizienz (beurteilt anhand der LV-EF und BNP-Serumkonzentration) sowie eine Niereninsuffizienz (beurteilt anhand der Kreatinin-Konzentration und GFR) prognostisch bedeutsam. Ein solcher Effekt war für andere Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, KHK) in der ROC-Analyse hingegen nicht erkennbar. Bei den im Nachbeobachtungszeitraum lebenden und verstorbenen Patienten fiel vor allem ein Unterschied bezüglich der Kreatinin-Konzentration auf. Laut ROC- und Kaplan-Meier-Analyse eignet sich die präinterventionelle Kreatinin-Konzentration als signifikanter Prädiktor für die Mortalität (ROC-Analyse: AUC = 0,679; 95 %-KI: 0,561–0,796; $p = 0,007$ und Kaplan-Meier-Analyse: $p = 0,014$).

Laut den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit ist somit das Ausmaß von Vorerkrankungen (z. B. Herz- und Niereninsuffizienz) für die Prognose von TAVI-Patienten bedeutend.

Des Weiteren bestätigen die Ergebnisse die Relevanz des kardialen Remodelings mit konsekutiver Myokardfibrosierung bei TAVI-Patienten. Zusätzlich zeigen diese,

dass neben der TAVI eine optimierte medikamentöse anti-fibrotische Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmern/AT1-Rezeptor-Antagonisten (Sartanen) sowie Natrium-Glukose-Kotransporter-2-(SGLT2)-Inhibitoren für Patienten mit einer reduzierten LV-Funktion vorteilhaft ist. Weitere Untersuchungen könnten darüber hinaus neue medikamentöse anti-fibrotische Therapieoptionen identifizieren.

Für eine Optimierung der Behandlung von TAVI-Patienten sind weitere Untersuchungen erforderlich, um aussagekräftige Parameter zur Früherkennung des kardialen Remodelings zu identifizieren. Für die frühzeitige Erkennung einer Myokardfibrosierung sind neben Biomarkern auch bildgebende diagnostische Verfahren geeignet. Bisher wurde in diesem Kontext vor allem die kardiale MRT als nicht-invasive Methode untersucht (22, 188, 189, 190, 191). Zur Darstellung der Myokardfibrosierung eignet sich dabei besonders das Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) sowie das T1-Mapping (191, 192, 193). Die kardiale MRT erlaubt dadurch prognostische Aussagen bei betroffenen Patienten (155, 194, 195). Neben der MRT stellen der kardiale 3D-Ultraschall sowie die Dual-energy computed tomography (DECT) weitere Optionen dar (196, 197).

Limitationen der Arbeit

Eine Limitation dieser Arbeit ist die geringe Größe des Gesamtkollektivs von 89 Patienten. Bei einem größeren Gesamtkollektiv hätte eine größere Subgruppenbesetzung (u. a. Anzahl verstorbener Patienten im Rahmen der Mortalitätsanalyse) möglicherweise validere Daten ergeben. Des Weiteren hätten bei einer Ausdehnung des Untersuchungszeitraumes (deutlich vor sowie über 6 Monate nach der TAVI hinaus) ggf. weitere Erkenntnisse zur prädiktiven Bedeutung der Biomarker sowie zum Rückgang des kardialen Remodelings mit linksventrikulärer Myokardfibrosierung gewonnen werden können. Zudem wurden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Biomarker-Serumkonzentrationen und klinische Parameter bestimmt. Eine histologische Untersuchung (z. B. mit Bestimmung des Fibrose-Ausmaßes) hätte möglicherweise weitere Erkenntnisse zur prädiktiven Bedeutung der Biomarker in Bezug auf die Myokardfibrosierung liefern können. Auch eine präzisere Erhebung der Todesursachen der Patienten hätte die Validität der Mortalitätsanalyse erhöht.

6 Zusammenfassung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und erhöhtem Operationsrisiko. Auch bei Patienten mit einem intermediären bzw. niedrigen perioperativen Risiko ist die TAVI dem konventionellen Aortenklappen-Ersatz (AKE) nicht unterlegen. Daher wird das Verfahren vermutlich in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen. Die bislang unzureichende präinterventionelle Risikostratifizierung mittels klinischer Faktoren unterstreicht die Bedeutung der Identifikation prognostischer Indikatoren, um das therapeutische Vorgehen zu optimieren. In der vorliegenden Arbeit aus dem Kerckhoff Herzforschungsinstitut (KHFI) wurden am Universitätsklinikum Gießen bei 89 TAVI-Patienten (20.07.2017 bis 12.09.2019) die Serumkonzentrationen der am pathophysiologischen Prozess des kardialen Remodelings mit linksventrikulärer Myokardfibrosierung beteiligten Biomarker ST2, Matrix-Metalloprotease-(MMP)-2/9 sowie Galectin-3 bestimmt. Das Ziel war die Analyse der prognostischen Wertigkeit dieser Biomarker bezüglich der Mortalität und periprozeduralen Morbidität. Die nach den präinterventionellen MMP-2- und Galectin-3-Medianen jeweils in Gruppen unterteilten Patienten zeigten in der Mortalitätsanalyse mit Area-under-the-curve-(AUC)-Werten von 0,733 ($p = 0,000$) und 0,677 ($p = 0,002$) sowie differenten Überlebenszeitkurven in der Kaplan-Meier-Analyse eine unterschiedliche Prognose bezüglich der Gesamtmortalität im Nachbeobachtungszeitraum (bis 669 Tage nach TAVI). Weiter erwies sich eine Zunahme der Serumkonzentrationen bei präinterventionellen MMP-2 und Galectin-3-Werten unterhalb des Medians bezüglich der Mortalität relevant. Bis 6 Monate nach der TAVI kam es zu keiner signifikanten Abnahme der Biomarker-Serumkonzentrationen als Zeichen eines Reverse Remodelings. Eine mögliche Ursache für diesen Befund ist der kurze Nachbeobachtungszeitraum. Biomarker wie MMP-2 und Galectin-3 sollten zukünftig gemeinsam mit weiteren prognostischen Parametern (u. a. natriuretische Peptide, bildgebende Diagnostik, klinische Parameter) eingesetzt werden, um die Behandlung von TAVI-Patienten zu optimieren sowie eine Myokardfibrosierung frühzeitig zu erkennen.

6 Summary

In the age of interventional cardiology transfemoral transcatheter aortic valve replacement (TAVR) became an established method for patients with high-graded aortic valve stenosis and high perioperative risk. Also, TAVR is non inferior to aortic valve replacement (AVR) in patients with intermediate and low perioperative risk. For this reason, it is assumed that TAVR will become even more relevant in the future. The insufficient pre-interventional risk stratification by clinical scores underlines the importance of the identification and establishment of prognostic parameters to optimize therapeutic strategies. In the presented study from the university hospital of Giessen in cooperation with the “Kerckhoff Herzforschungsinstitut” (KHFI) blood samples of 89 TAVR-patients (between 07/20/2017 and 09/12/2019) were taken, to determine serum concentration of biomarkers (ST2, matrix-metalloproteases-(MMP)-2/9, Galectin-3), which are involved in different pathophysiological processes of cardiac remodeling with interstitial fibrosis of the left ventricle. The aim of this study was to investigate the prognostic value of these biomarkers concerning mortality and periprocedural morbidity. Patients divided into groups according to the pre-interventional MMP-2 and Galectin-3 medians showed a different prognosis during the follow-up period (up to 669 days after TAVR) regarding all-cause mortality with area-under-the-curve (AUC) values of 0.733 ($p = 0.000$) and 0.677 ($p = 0.002$) respectively different survival-time curves in the Kaplan-Meier analysis. Further, an increase in pre-interventional serum concentrations of MMP-2 and Galectin-3 levels below the median was shown to be relevant for mortality. In addition, there was no significant decrease in biomarker serum concentrations up to 6 months after TAVR as a sign of reverse remodeling. The short follow-up period as a potential reason for this finding is conceivable. Biomarkers as MMP-2 and Galectin-3 should be used with other promising parameters (for example natriuretic peptides, imaging methods, clinical parameters) to optimize therapeutic strategies of TAVR patients and to provide an early detection of myocardial fibrosis.

7 Anhang

Aufnahmeerfassung

Patient & Datum					
Name: _____					
Geburtsdatum: <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u>					
Datum: <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u>					

CVF (angewählte)	Ja	Nein	Bemerkung
Isoliertes	☐ Aktiviert		Pack Years
Externale (>= 6 Monate)	☐ Externale (>= 6 Monate)		
Familiärenanamnese pos.			
Diabetes		☐ Insulin ☐ Oral	☐ Diabetes
Körpermaße	Größe: Gewicht:		

Symptome	Ja	Nein
Schwindel		
Synkope		
Dehnkonspiration		

Scores	0 (Nein)	I	II	III	IV
BTHA					
CCS					

Abbildung: Fragebogen Aufnahmeerfassung

 Biomarkerregister EINSCHLUSS/FOLLOWUP		Sitte Patientenetikett einsetzen	
Studie: _____			
Observation: _____			
Datum: . . Uhrzeit: : Min. Eintrittszeitpunkt durch:	Anz. Primärgröße: Serum ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ EDTA ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Citrat ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Besonderheiten: Abstand zur letzten Blutentnahme: keine Angabe ☐ < 8 Std. ☐ ≥ 8 Std. ☐	
An der BE: ☐ keine Angabe ☐ keine Angabe ☐ verita ☐ etwas ☐ positiv/negativ ☐ liegen	Position der BE: ☐ keine Angabe ☐ etwas ☐ liegend ☐ stehend Abstand zum Beckenboden: ± 60 mm	Nahrungsaufnahme nachweisbar: ☐ keine Angabe ☐ ja ☐ nein ☐ ja	
Serum	EDTA-Plasma	Citrat-Plasma	
Bitte Etikett Laborauftrag einsetzen	Bitte Etikett Laborauftrag einsetzen	Bitte Etikett Laborauftrag einsetzen	
Serum	EDTA-Plasma	Citrat-Plasma	
Bitte Etikett Handeln einsetzen	Bitte Etikett Handeln einsetzen	Bitte Etikett Handeln einsetzen	
Ruhe in Box: ☐ Anz. Allergik: ☐ unvollständig ☐ vollständig ☐ bsperrisch ☐ allergisch ☐ schwach ☐ kein Therapie!	Ruhe in Box: ☐ Anz. Allergik: ☐ unvollständig ☐ vollständig ☐ bsperrisch ☐ allergisch ☐ schwach ☐ kein Therapie!	Ruhe in Box: ☐ Anz. Allergik: ☐ unvollständig ☐ vollständig ☐ bsperrisch ☐ allergisch ☐ schwach ☐ kein Therapie!	
Einschleppzeitpunkt: Uhrzeit: : Box:	Falls abweichend für EDTA: Uhrzeit: : Besonderheiten:		Falls abweichend für Citrat: Uhrzeit: : Box:
Datum: . . Uhrzeit: :		Datum: . . Uhrzeit: :	
Anzahl:		Anzahl:	
Stufe:		Stufe:	

Abbildung: Probenbegleitschein Labor

8 Abkürzungsverzeichnis

A. femoralis	Arteria femoralis
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Konventioneller Aortenklappen-Ersatz
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1
AUC	Area under the curve
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVR	Aortic valve replacement
BL	Baseline
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
CABG	Coronary artery bypass graft
CA125	Cancer-antigen 125
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHO	Chinese hamster ovary
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPR	Cardiopulmonary resuscitation
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CWD	Continous-Wave Doppler
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DECT	Dual-energy computed tomography
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V.
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EF	Ejektionsfraktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay

ESC/EACTS	European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EZM	Extrazelluläre Matrix
FU	Follow-up
GAG	Glykosaminoglykan
HF-pEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HR	Hazard Ratio
ID	Identifikationsnummer
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
J.-ÜR	Jahres-Überlebensrate
KE	Klinikentlassung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
L-F/L-G	Low-Flow/Low-Gradient
MD	Median
MMP	Matrix-Metalloprotease
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NS0	Maus-Myeloma
NT-pro-BNP	N-terminal-pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention
PTH AA	Parathormon AA
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rpm	Umdrehungen pro Minute
SD	Standardabweichung
SOP	Standard Operating Procedure

sPAP	Systolischer pulmonalerarterieller Druck
ST2	Interleukin-33-Rezeptor
sST2	Lösliches (soluble) ST2
ST2L	Membrangebundenes ST2
STS	Society of Thoracic Surgeons
SVi	Schlagvolumenindex
TAVI/TAVR	Transkatheter-Aortenklappenimplantation/Transcatheter aortic valve replacement
TF-TAVI	Transfemorale Aortenklappenimplantation
TF-TAVR	Transfemoral transcatheter aortic valve replacement
TIMP	Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases
Vit. D	Vitamin D
6-MWT	Six-minute walk test
95 %-KI	95%-Konfidenzintervall

9 Tabellen-/Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz von Herzklappenerkrankungen (in %)	1
Abbildung 2: Ätiologie der Aortenklappenstenose (prozentuale Verteilung)	3
Tabelle 1: Echokardiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose	3
Abbildung 3: Pathogenese des kardialen Remodelings	5
Tabelle 2: Einteilung der Symptome in Schweregrade nach Mortalität bei Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)	7
Abbildung 4: 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate (in %) nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) in Abhängigkeit von Symptomen bei Aortenklappenstenose	7
Abbildung 5: Edwards SAPIEN3™, Medtronic CoreValve® und Symetis ACCURATE Bioprothese	10
Abbildung 6: Mortalitätsrate von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose bei konservativer Therapie und Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) (in %)	11
Tabelle 3: Ein- sowie Ausschlusskriterien der Patienten für die vorliegende Studie	18
Tabelle 4: Postinterventionelle Komplikationen (erhoben zum Zeitpunkt des Follow-up (FU) nach 6 Monaten)	19
Abbildung 7: Schematischer Ablauf der Studie (von Juli 2017 bis einschließlich Mai 2020)	19
Tabelle 5: Erfasste klinische Parameter vor (Baseline (BL)) und nach (Follow-up (FU)) der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)	20
Abbildung 8: Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) Quantikine Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) Kit von R&D Systems	23
Abbildung 9: Laborplatz im Franz-Groedel-Institut Bad Nauheim	25
Abbildung 10: Software Magellan 7.2 von Tecan	25

Tabelle 6: Klinische Parameter des Gesamtkollektivs vor der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) (Baseline (BL))	28
Tabelle 7: Klinische Parameter des Gesamtkollektivs nach der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) (Follow-up (FU) nach 6 Monaten)	29
Tabelle 8: Klinische Parameter der Patienten vor (Baseline (BL)) und nach der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) (Follow-up (FU)) nach Gruppenbildung	29
Tabelle 9: Postinterventionelle Komplikationen bzw. Mortalität bis 6 Monate nach der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)	30
Tabelle 10: Vergleich der präinterventionellen klinischen Parameter bei lebenden und verstorbenen Patienten	32
Tabelle 11: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse der präinterventionellen klinischen Parameter (zum Zeitpunkt BL) zur Vorhersage der Mortalität	33
Abbildung 11: Receiver operating characteristic (ROC)-Kurve der präinterventionellen Kreatinin-Serumkonzentration (Gesamtkollektiv) zur Vorhersage der Mortalität	33
Tabelle 12: Medianes Überleben in Abhängigkeit von nominal skalierten präinterventionellen klinischen Parametern (Kaplan-Meier-Analyse)	34
Tabelle 13: Medianes Überleben in Abhängigkeit von metrisch skalierten präinterventionellen klinischen Parametern (Kaplan-Meier-Analyse)	34
Tabelle 14: Statistische Maße der Serumkonzentration von ST2, Matrix-Metalloprotease 2/9 (MMP-2/9) und Galectin-3 jeweils in ng/ml (Baseline (BL) vs. Follow-up (FU))	36
Abbildung 12: Boxplot der Serumkonzentration von ST2 in ng/ml bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)	36
Tabelle 15: Veränderung der Serumkonzentration von ST2 in den empirischen Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml	36
Abbildung 13: Boxplot der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) in ng/ml bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)	37

Tabelle 16: Veränderung der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) in den empirischen Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml	37
Abbildung 14: Boxplot der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) in den durch den Median getrennten Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml	38
Abbildung 15: Boxplot der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) in ng/ml bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)	38
Tabelle 17: Veränderung der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) in den empirischen Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml	39
Abbildung 16: Boxplot der Serumkonzentration von Galectin-3 in ng/ml bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)	39
Tabelle 18: Veränderung der Serumkonzentration von Galectin-3 in den empirischen Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml	39
Abbildung 17: Boxplot der Serumkonzentration von Galectin-3 in den durch den Median getrennten Quantilen bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU) in ng/ml	40
Tabelle 19: Vergleich der Serumkonzentration von ST2, MMP-2/9 und Galectin-3 in den nach klinischen Parametern eingeteilten Subgruppen zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt in ng/ml	40
Abbildung 18: Boxplot der Serumkonzentration von MMP-2 in ng/ml in den nach der Kreatinin-Konzentration eingeteilten Subgruppen zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt	41
Abbildung 19: Boxplot der Serumkonzentration von MMP-2 in ng/ml in den nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) eingeteilten Subgruppen zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt	41
Abbildung 20: Boxplot der Serumkonzentration von Galectin-3 in ng/ml in den nach der Kreatinin-Konzentration eingeteilten Subgruppen zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt	42

Abbildung 21: Boxplot der Serumkonzentration von Galectin-3 in ng/ml in den nach der Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) eingeteilten Subgruppen zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt	42
Tabelle 20: Statistische Maße der Zeitspanne (in Tagen) von der durchgeführten Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) bis zum Tod bzw. bis zur letzten Kontaktaufnahme in der Gruppe der verstorbenen bzw. lebenden Patienten	42
Tabelle 21: Vergleich der präinterventionellen Serumkonzentrationen von ST2, Matrix-Metalloprotease (MMP) 2/9 und Galectin-3 bei lebenden und verstorbenen Patienten zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt in ng/ml	43
Abbildung 22: Boxplot der Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) bei lebenden und verstorbenen Patienten zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt in ng/ml	43
Abbildung 23: Boxplot der Serumkonzentration von Galectin-3 bei lebenden und verstorbenen Patienten zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt in ng/ml	44
Tabelle 22: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen zur Vorhersage der Mortalität (Gesamtkollektiv zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt))	44
Abbildung 24: Receiver operating characteristic (ROC)-Kurve der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen zur Vorhersage der Mortalität (Gesamtkollektiv zum Baseline-(BL)-Zeitpunkt))	45
Tabelle 23: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse nach Aufteilung der Patienten in die durch den Median der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen (Baseline (BL)) aufgeteilten Quantilen zur Vorhersage der Mortalität	45
Abbildung 25: Receiver operating characteristic (ROC)-Kurve der präinterventionellen Biomarker-Konzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) (Baseline (BL)) bei Patienten im unteren MMP-2-Quantil zur Vorhersage der Mortalität	46
Abbildung 26: Receiver operating characteristic (ROC)-Kurve der präinterventionellen Biomarker-Konzentration von Galectin-3 (Baseline (BL)) bei Patienten im unteren Galectin-3-Quantil zur Vorhersage der Mortalität	46
Tabelle 24: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse zur prognostischen Relevanz der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen (Baseline (BL)) für die Mortalität bei Patienten mit normwertigem und erhöhtem systolischen pulmonalarteriellen Druck (PAP)	47

Tabelle 25: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse zur prognostischen Relevanz der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen (Baseline (BL)) für die Mortalität bei Patienten mit einem mittleren Druckgradienten ≤ 40 mmHg und > 40 mmHg	48
Tabelle 26: Receiver operating characteristic (ROC)-Analyse zur prognostischen Relevanz der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen (Baseline (BL)) für die Mortalität bei Patienten mit einer Kreatinin-Serumkonzentration $< 1,2$ mg/dl und $\geq 1,2$ mg/dl	48
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven der nach der präinterventionellen Serumkonzentration von ST2 (Baseline (BL)) in ng/ml aufgeteilten Subgruppen unter- vs. oberhalb des Medians	49
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven der nach der präinterventionellen Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 2 (MMP-2) (Baseline (BL)) in ng/ml aufgeteilten Subgruppen unter- vs. oberhalb des Medians	50
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven der nach der präinterventionellen Serumkonzentration der Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) (Baseline (BL)) in ng/ml aufgeteilten Subgruppen unter- vs. oberhalb des Medians	50
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven der nach der präinterventionellen Serumkonzentration von Galectin-3 (Baseline (BL)) in ng/ml aufgeteilten Subgruppen unter- vs. oberhalb des Medians	51
Tabelle 27: Kaplan-Meier-Analyse in den nach den Veränderungen der Biomarker-Konzentrationen (von Baseline (BL) bis Follow-up (FU)) eingeteilten Subgruppen (Anstieg vs. Abnahme)	52
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven der nach der Veränderung der Matrix-Metalloprotease-2-(MMP-2)-Serumkonzentration (von Baseline (BL) bis Follow-up (FU)) eingeteilten Subgruppen (Anstieg vs. Abnahme)	52
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven der nach der Veränderung der Galectin-3-Serumkonzentration (von Baseline (BL) bis Follow-up (FU)) eingeteilten Subgruppen (Anstieg vs. Abnahme)	53
Tabelle 28: Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur prognostischen Relevanz der präinterventionellen Biomarker-Konzentrationen (Baseline (BL)) hinsichtlich der Mortalität	53

Abbildung 33: Boxplot der Brain natriuretic peptide (BNP)-Serumkonzentration in pg/ml bei Patienten mit Werten zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU)54

Tabelle 29: Empirische Quantile der Serumkonzentration von BNP in pg/ml im zeitlichen Verlauf (Patienten mit BL und FU)54

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven der nach der präinterventionellen Serumkonzentration von Brain natriuretic peptide (BNP) (Baseline (BL)) in pg/ml aufgeteilten Subgruppen unter- vs. oberhalb des Medians55

10 Literaturverzeichnis

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368(9540):1005–11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
2. 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(3):142–7. doi: 10.1056/NEJM199907153410302.
3. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1395–8. doi: 10.1056/NEJMe0807001.
4. Deutsches Aortenklappenregister: Qualitätssicherung nutzt Patienten und herzmedizinischer Forschung. *Journal Med* 2019 Jan 16. Verfügbar unter: <https://www.journalmed.de/>.
5. Wojakowski W, Baumgartner H. The Year in Cardiology 2018: Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2019; 40(5):414–21. doi: 10.1093/eurheartj/ehy893.
6. Gaede L, Blumenstein J, Kim W-K, Liebetrau C, Dörr O, Nef H et al. Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. *Clin Res Cardiol* 2017; 106(6):411–9. doi: 10.1007/s00392-016-1070-1.
7. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res* 2013; 113(2):179–85. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300156.
8. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24(13):1231–43. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
9. Thoenes M, Bramlage P, Zamorano P, Messika-Zeitoun D, Wendt D, Kasel M et al. Patient screening for early detection of aortic stenosis (AS)-review of current practice and future perspectives. *J Thorac Dis* 2018; 10(9):5584–94. doi: 10.21037/jtd.2018.09.02.
10. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation* 2020; 141(21):1670–80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391.
11. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular*

- Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(3):630–4. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00563-3.
12. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 2019; 140(14):1156–69. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080.
 13. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 2014; 371(8):744–56. doi: 10.1056/NEJMr1313875.
 14. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologe* 2020; 14(5):396–431. doi: 10.1007/s12181-020-00402-3.
 15. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43(7):561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
 16. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(3):545–50. doi: 10.1016/0735-1097(89)90590-1.
 17. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95(9):2262–70. doi: 10.1161/01.cir.95.9.2262.
 18. Sato K, Kumar A, Krishnaswamy A, Mick S, Desai MY, Griffin BP et al. B-type natriuretic peptide is associated with remodeling and exercise capacity after transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis. *Clin Cardiol* 2019; 42(2):270–6. doi: 10.1002/clc.23138.
 19. Peeters FECM, Meex SJR, Dweck MR, Aikawa E, Crijns HJGM, Schurgers LJ et al. Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2018; 39(28):2618–24. doi: 10.1093/eurheartj/ehx653.
 20. Aalaei-Andabili SH, Bavry AA. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A Review. *Cardiol Ther* 2019; 8(1):21–8. doi: 10.1007/s40119-019-0134-5.
 21. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory

- mechanisms. *Circulation* 2003; 107(7):984–91. doi: 10.1161/01.cir.0000051865.66123.b7.
22. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10(11):1320–33. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.10.007.
 23. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3):569–82. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
 24. Teiger E, Than VD, Richard L, Wisnewsky C, Tea BS, Gaboury L et al. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J Clin Invest* 1996; 97(12):2891–7. doi: 10.1172/JCI118747.
 25. Shamhart PE, Meszaros JG. Non-fibrillar collagens: key mediators of post-infarction cardiac remodeling? *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48(3):530–7. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.06.017.
 26. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(7):1637–52. doi: 10.1016/0735-1097(89)90360-4.
 27. Villarreal FJ, Kim NN, Ungab GD, Printz MP, Dillmann WH. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation* 1993; 88(6):2849–61. doi: 10.1161/01.cir.88.6.2849.
 28. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II--induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993; 73(3):413–23. doi: 10.1161/01.res.73.3.413.
 29. Everett AD, Tufro-McReddie A, Fisher A, Gomez RA. Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor-beta 1 expression. *Hypertension* 1994; 23(5):587–92. doi: 10.1161/01.hyp.23.5.587.
 30. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel M-A, Newby DE, Dweck MR. Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(2):283–96. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.026.
 31. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989; 79(4):744–55. doi: 10.1161/01.cir.79.4.744.
 32. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With

- Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(8):860–71. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.035.
33. Francis GS, McDonald KM. Left ventricular hypertrophy: an initial response to myocardial injury. *Am J Cardiol* 1992; 69(18):3G-7G; discussion 7G-9G. doi: 10.1016/0002-9149(92)91249-4.
 34. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K et al. Sudden Death in Patients With Severe Aortic Stenosis: Observations From the CURRENT AS Registry. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(11). doi: 10.1161/JAHA.117.008397.
 35. Ben-Shoshan J, Zahler D, Margolis G, Arbel Y, Konigstein M, Chorin E et al. Relation of Clinical Presentation of Aortic Stenosis and Survival Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2019; 123(6):961–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.12.009.
 36. Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2016; 93(5):371–8.
 37. Redfors B, Pibarot P, Gillam LD, Burkhoff D, Bax JJ, Lindman BR et al. Stress Testing in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circulation* 2017; 135(20):1956–76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025457.
 38. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18(3):254–75. doi: 10.1093/ehjci/jew335.
 39. Burwash IG, Forbes AD, Sadahiro M, Verrier ED, Pearlman AS, Thomas R et al. Echocardiographic volume flow and stenosis severity measures with changing flow rate in aortic stenosis. *Am J Physiol* 1993; 265(5 Pt 2):H1734-43. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.5.H1734.
 40. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985; 71(6):1162–9. doi: 10.1161/01.cir.71.6.1162.
 41. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(22):2438–88. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.537.

42. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38(36):2739–91. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
43. Prihadi EA, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20(7):740–8. doi: 10.1093/ehjci/jez004.
44. Ilardi F, Marchetta S, Martinez C, Sprynger M, Ancion A, Manganaro R et al. Impact of aortic stenosis on layer-specific longitudinal strain: relationship with symptoms and outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21(4):408–16. doi: 10.1093/ehjci/jez215.
45. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(1):1–23; quiz 101–2. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.029.
46. Monin JL, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin AM, Dubois-Rande JL, Gueret P. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(8):2101–7. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01339-0.
47. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel M-A, Donal E, Vannan MA et al. Outcomes of Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol* 2018; 3(11):1060–8. doi: 10.1001/jamacardio.2018.3152.
48. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009; 104(7):972–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.044.
49. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26(13):1309–13. doi: 10.1093/eurheartj/ehi250.
50. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363(17):1597–607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232.
51. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26(24):2714–20. doi: 10.1093/eurheartj/ehi471.

52. Durko AP, Osnabrugge RL, van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J* 2018; 39(28):2635–42. doi: 10.1093/eurheartj/ehy107.
53. Schymik G, Würth A, Bramlage P, Herbing T, Heimeshoff M, Pilz L et al. Long-term results of transapical versus transfemoral TAVI in a real world population of 1000 patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8(1). doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000761.
54. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel M-A. Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(9):1835–48. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.045.
55. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9986):2485–91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60290-2.
56. Holmes DR, Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2015; 313(10):1019–28. doi: 10.1001/jama.2015.1474.
57. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, Svensson LG, Agarwal S, Kodali S et al. Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation* 2014; 130(17):1483–92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009834.
58. Bouma BJ, van den Brink RB, van der Meulen JH, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HP et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 1999; 82(2):143–8. doi: 10.1136/hrt.82.2.143.
59. 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(6):2111–5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.048.
60. Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, Dörr O, Kim W-K, Nef H et al. Outcome after transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2016. *Eur Heart J* 2018; 39(8):667–75. doi: 10.1093/eurheartj/ehx688.
61. Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, Dörr O, Kim W-K, Nef H et al. Transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2017. *Clin Res Cardiol* 2020; 109(3):303–14. doi: 10.1007/s00392-019-01509-8.

62. Waksman R, Rogers T, Torguson R, Gordon P, Ehsan A, Wilson SR et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(18):2095–105. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1033.
63. Serruys PW, Modolo R, Reardon M, Miyazaki Y, Windecker S, Popma J et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *EuroIntervention* 2018; 14(8):877–83. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00460.
64. Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016; 37(47):3503–12. doi: 10.1093/eurheartj/ehw225.
65. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020; 382(9):799–809. doi: 10.1056/NEJMoa1910555.
66. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380(18):1706–15. doi: 10.1056/NEJMoa1816885.
67. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380(18):1695–705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
68. Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H et al. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Kardiologie* 2020; 14(3):182–204. doi: 10.1007/s12181-020-00398-w.
69. Bekerredjian R, Szabo G, Balaban Ü, Bleiziffer S, Bauer T, Ensminger S et al. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). *Eur Heart J* 2019; 40(17):1323–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehy699.
70. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109(19):2302–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18.

71. Clavel M-A, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(19):2016–25. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.581.
72. Spargias K, Polymeros S, Dimopoulos A, Manginas A, Pavlides G, Balanika M et al. The predictive value and evolution of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels following transcatheter aortic valve implantation. *J Interv Cardiol* 2011; 24(5):462–9. doi: 10.1111/j.1540-8183.2011.00654.x.
73. Mizutani K, Hara M, Nakao M, Okai T, Kajio K, Murakami T et al. Is elevation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide at discharge associated with 2-year composite endpoint of all-cause mortality and heart failure hospitalisation after transcatheter aortic valve implantation? Insights from a multicentre prospective OCEAN-TAVI registry in Japan. *BMJ Open* 2018; 8(8):e021468. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021468.
74. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, Ruge H, Krane M, Deutsch M-A et al. The evolution and prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in predicting 1-year mortality in patients following transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol* 2013; 25(1):38–44.
75. Koskinas KC, O'Sullivan CJ, Heg D, Praz F, Stortecky S, Pilgrim T et al. Effect of B-type natriuretic peptides on long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2015; 116(10):1560–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.08.016.
76. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015; 115(7 Suppl):3B–7B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.
77. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007; 117(6):1538–49. doi: 10.1172/JCI30634.
78. Shah RV, Januzzi JL. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7(1):9–14. doi: 10.1007/s11897-010-0005-9.
79. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med* 2019; 8(2). doi: 10.3390/jcm8020270.
80. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4(2):180–7. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.

81. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117(15):1936–44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
82. Eggers KM, Armstrong PW, Califf RM, Simoons ML, Venge P, Wallentin L et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2010; 159(5):788–94. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.022.
83. Socrates T, deFilippi C, Reichlin T, Twerenbold R, Breidhardt T, Noveanu M et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea. *J Intern Med* 2010; 268(5):493–500. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02263.x.
84. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18):1458–65. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.042.
85. Wu AHB, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results. *Am Heart J* 2013; 165(6):995–9. doi: 10.1016/j.ahj.2013.02.029.
86. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(19):2389–92. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.031.
87. Daniels LB, Bayes-Genis A. Using ST2 in cardiovascular patients: a review. *Future Cardiol* 2014; 10(4):525–39. doi: 10.2217/fca.14.36.
88. van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(19):2378–88. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.026.
89. Rinde et al 2010. BioBridge Strategies, San Diego, CA
90. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117(4):e25-146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998.
91. Yarbrough WM, Mukherjee R, Ikonidis JS, Zile MR, Spinale FG. Myocardial remodeling with aortic stenosis and after aortic valve replacement: mechanisms and future prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(3):656–64. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.044.

92. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007; 87(4):1285–342. doi: 10.1152/physrev.00012.2007.
93. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274(31):21491–4. doi: 10.1074/jbc.274.31.21491.
94. Manicone AM, McGuire JK. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19(1):34–41. doi: 10.1016/j.semcdb.2007.07.003.
95. Rydlova M, Holubec L, Ludvikova M, Kalfert D, Franekova J, Povysil C. Biological activity and clinical implications of the matrix metalloproteinases. *Anticancer Res* 2008; 28(2B):1389–97.
96. MMP2 matrix metalloproteinase 2 (Homo sapiens (human)) 2023 Feb 23. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4313>.
97. MMP 9 matrix metalloproteinase 9 (Homo sapiens (human)); 2023 Feb 23. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4318>.
98. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995; 77(5):863–8. doi: 10.1161/01.res.77.5.863.
99. Brown RD, Ambler SK, Mitchell MD, Long CS. The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45:657–87. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095802.
100. Brew K, Dinakarpandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1477(1-2):267–83. doi: 10.1016/s0167-4838(99)00279-4.
101. Nagatomo Y, Carabello BA, Coker ML, McDermott PJ, Nemoto S, Hamawaki M et al. Differential effects of pressure or volume overload on myocardial MMP levels and inhibitory control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(1):H151–61. doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.1.H151.
102. Fielitz J, Leuschner M, Zurbügg HR, Hannack B, Pregla R, Hetzer R et al. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the left ventricular myocardium of patients with aortic stenosis. *J Mol Med (Berl)* 2004; 82(12):809–20. doi: 10.1007/s00109-004-0606-4.
103. Thomas CV, Coker ML, Zellner JL, Handy JR, Crumley AJ, Spinale FG. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97(17):1708–15. doi: 10.1161/01.cir.97.17.1708.

104. Tyagi SC, Campbell SE, Reddy HK, Tjahja E, Voelker DJ. Matrix metalloproteinase activity expression in infarcted, noninfarcted and dilated cardiomyopathic human hearts. *Mol Cell Biochem* 1996; 155(1):13–21. doi: 10.1007/BF00714328.
105. Tyagi SC, Kumar SG, Haas SJ, Reddy HK, Voelker DJ, Hayden MR et al. Post-transcriptional regulation of extracellular matrix metalloproteinase in human heart end-stage failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28(7):1415–28. doi: 10.1006/jmcc.1996.0132.
106. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* 2006; 113(17):2089–96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573865.
107. Bäß L, Dannberg G, Grün K, Westphal J, Möbius-Winkler S, Jung C et al. Serum Biomarkers of Cardiovascular Remodelling Reflect Extra-Valvular Cardiac Damage in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(11). doi: 10.3390/ijms21114174.
108. Kaden JJ, Vocke DC, Fischer CS, Grobholz R, Brueckmann M, Vahl CF et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in calcific aortic stenosis. *Z Kardiol* 2004; 93(2):124–30. doi: 10.1007/s00392-004-1021-0.
109. Polyakova V, Hein S, Kostin S, Ziegelhoeffer T, Schaper J. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(8):1609–18. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.023.
110. Parenica J, Nemec P, Tomandl J, Ondrasek J, Pavkova-Goldbergova M, Tretina M et al. Prognostic utility of biomarkers in predicting of one-year outcomes in patients with aortic stenosis treated with transcatheter or surgical aortic valve implantation. *PLoS One* 2012; 7(12):e48851. doi: 10.1371/journal.pone.0048851.
111. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem* 1994; 269(33):20807–10.
112. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21(23). doi: 10.3390/ijms21239232.
113. Krześlak A, Lipińska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett* 2004; 9(2):305–28.

114. Dumić J, Dabelić S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760(4):616–35. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.12.020.
115. Ohshima S, Kuchen S, Seemayer CA, Kyburz D, Hirt A, Klinzing S et al. Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(10):2788–95. doi: 10.1002/art.11287.
116. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, Boer RA de. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years. *Heart Fail Clin* 2018; 14(1):75–92. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.009.
117. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, Boer RA de. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14(4):235–50. doi: 10.1007/s11897-017-0343-y.
118. Talaga ML, Fan N, Fueri AL, Brown RK, Bandyopadhyay P, Dam TK. Multitasking Human Lectin Galectin-3 Interacts with Sulfated Glycosaminoglycans and Chondroitin Sulfate Proteoglycans. *Biochemistry* 2016; 55(32):4541–51. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00504.
119. Arrieta V, Martínez-Martínez E, Ibarrola J, Álvarez V, Sádaba R, García-Peña A et al. A role for galectin-3 in the development of early molecular alterations in short-term aortic stenosis. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131(10):935–49. doi: 10.1042/CS20170145.
120. Sádaba JR, Martínez-Martínez E, Arrieta V, Álvarez V, Fernández-Celis A, Ibarrola J et al. Role for Galectin-3 in Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(11). doi: 10.1161/JAHA.116.004360.
121. Rheude T, Pellegrini C, Núñez J, Joner M, Trenkwalder T, Mayr NP et al. Differential Prognostic Value of Galectin-3 According to Carbohydrate Antigen 125 Levels in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019; 72(11):907–15. doi: 10.1016/j.rec.2018.09.006.
122. Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J* 2014; 167(6):853-60.e4. doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.011.
123. DZHK-SOP-B-01 Gewinnung von Biomaterialien aus Blut und Urin (externe Zentren) Gültig ab: 19.02.2020 Version: V1.2
124. DZHK-SOP-B-02 Biomaterialverarbeitung (DZHK Clinical Study Units) Gültig ab: 27.05.2020 Version: V2.2
125. Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic

- Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(5):546–53. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.083.
126. Toff WD, Hildick-Smith D, Kovac J, Mullen MJ, Wendler O, Mansouri A et al. Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation vs Surgical Aortic Valve Replacement on All-Cause Mortality in Patients With Aortic Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(19):1875–87. doi: 10.1001/jama.2022.5776.
 127. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374(17):1609–20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616.
 128. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364(23):2187–98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
 129. Khan AA, Murtaza G, Khalid MF, Khattak F. Risk Stratification for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiol Res* 2019; 10(6):323–30. doi: 10.14740/cr966.
 130. Silaschi M, Conradi L, Seiffert M, Schnabel R, Schön G, Blankenberg S et al. Predicting Risk in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63(6):472–8. doi: 10.1055/s-0034-1389107.
 131. Bhatti F, Grayson AD, Grotte G, Fabri BM, Au J, Jones M et al. The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart* 2006; 92(12):1817–20. doi: 10.1136/hrt.2005.083204.
 132. Gummert JF, Funkat A, Osswald B, Beckmann A, Schiller W, Krian A et al. EuroSCORE overestimates the risk of cardiac surgery: results from the national registry of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Clin Res Cardiol* 2009; 98(6):363–9. doi: 10.1007/s00392-009-0010-8.
 133. Grossi EA, Schwartz CF, Yu P-J, Jorde UP, Crooke GA, Grau JB et al. High-risk aortic valve replacement: are the outcomes as bad as predicted? *Ann Thorac Surg* 2008; 85(1):102–6; discussion 107. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.05.010.
 134. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J* 2013; 34(1):22–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehs342.
 135. Florath I, Rosendahl UP, Mortasawi A, Bauer SF, Dalladaku F, Ennker IC et al. Current determinants of operative mortality in 1400 patients requiring aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(1):75–83. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00341-2.

136. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(4):734-44; discussion 744-5. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
137. Iung B, Vahanian A. Towards improved risk scores: the quest for the grail continues. *Eur Heart J* 2013; 34(1):10–2. doi: 10.1093/eurheartj/ehs343.
138. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3-- valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(1 Suppl):S43-62. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.055.
139. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H et al. 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(4):S1-44. doi: 10.1093/ejcts/ezs455.
140. Martin GP, Sperrin M, Ludman PF, Belder MA de, Gale CP, Toff WD et al. Inadequacy of existing clinical prediction models for predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2017; 184:97–105. doi: 10.1016/j.ahj.2016.10.020.
141. Al-Farra H, Abu-Hanna A, Mol BAJM de, Burg WJ ter, Houterman S, Henriques JPS et al. External validation of existing prediction models of 30-day mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) in the Netherlands Heart Registration. *Int J Cardiol* 2020; 317:25–32. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.039.
142. Giordana F, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, D'Amico M, Biondi Zoccai G et al. Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2014; 114(9):1447–55. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.081.
143. Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaeker A et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2010; 106(12):1782–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.051.
144. López-Otero D, Trillo-Nouche R, Gude F, Cid-Álvarez B, Ocaranza-Sanchez R, Alvarez MS et al. Pro B-type natriuretic peptide plasma value: a new criterion for the prediction of short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2013; 168(2):1264–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.116.

145. Chorianopoulos E, Krumdsdorf U, Geis N, Pleger ST, Giannitsis E, Katus HA et al. Preserved prognostic value of preinterventional troponin T levels despite successful TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(1):65–72. doi: 10.1007/s00392-013-0624-8.
146. Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, Niemann PM, Petzina R et al. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Ther* 2016; 34(6):385–96. doi: 10.1111/1755-5922.12208.
147. Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A, O'Sullivan CJ, Praz F, Zuk K et al. Post-Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(2). doi: 10.1161/JAHA.115.002430.
148. Allen CJ, Joseph J, Patterson T, Hammond-Haley M, McConkey HZR, Prendergast BD et al. Baseline NT-proBNP Accurately Predicts Symptom Response to Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(23):e017574. doi: 10.1161/JAHA.120.017574.
149. Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Circulation* 1988; 77(6):1345–55. doi: 10.1161/01.cir.77.6.1345.
150. Lamb HJ, Beyerbach HP, Roos A de, van der Laarse A, Vliegen HW, Leujes F et al. Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12):2182–8. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02604-9.
151. Rost C, Korder S, Wasmeier G, Wu M, Klinghammer L, Flachskampf FA et al. Sequential changes in myocardial function after valve replacement for aortic stenosis by speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11(7):584–9. doi: 10.1093/ejechocard/jeq017.
152. Herrmann S, Fries B, Salinger T, Liu D, Hu K, Gensler D et al. Myocardial Fibrosis Predicts 10-Year Survival in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11(8):e007131. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007131.
153. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(4):278–87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.074.

154. Puls M, Beuthner BE, Topci R, Vogelgesang A, Bleckmann A, Sitte M et al. Impact of myocardial fibrosis on left ventricular remodelling, recovery, and outcome after transcatheter aortic valve implantation in different haemodynamic subtypes of severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2020; 41(20):1903–14. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa033.
155. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C et al. Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2018; 138(18):1935–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032839.
156. Thornton GD, Musa TA, Rigolli M, Loudon M, Chin C, Pica S et al. Association of Myocardial Fibrosis and Stroke Volume by Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Severe Aortic Stenosis With Outcome After Valve Replacement: The British Society of Cardiovascular Magnetic Resonance AS700 Study. *JAMA Cardiol* 2022; 7(5):513–20. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0340.
157. Schmid J, Stojakovic T, Zweiker D, Scharnagl H, Maderthaner RD, Scherr D et al. ST2 predicts survival in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2017; 244:87–92. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.066.
158. Wernly B, Lichtenauer M, Jirak P, Eder S, Reiter C, Kammler J et al. Soluble ST2 predicts 1-year outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Clin Invest* 2017; 47(2):149–57. doi: 10.1111/eci.12719.
159. Stundl A, Lünstedt N-S, Courtz F, Freitag-Wolf S, Frey N, Holdenrieder S et al. Soluble ST2 for Risk Stratification and the Prediction of Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2017; 120(6):986–93. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.033.
160. Baldenhofer G, Zhang K, Spethmann S, Laule M, Eilers B, Leonhardt F et al. Galectin-3 predicts short- and long-term outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiol* 2014; 177(3):912–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.010.
161. Bjørnstad JL, Neverdal NO, Vengen OA, Knudsen CW, Husebye T, Pepper J et al. Alterations in circulating activin A, GDF-15, TGF-beta3 and MMP-2, -3, and -9 during one year of left ventricular reverse remodelling in patients operated for severe aortic stenosis. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(12):1201–7. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.09.010.
162. Zhao X, Chen J, Sun H, Zhang Y, Zou D. New insights into fibrosis from the ECM degradation perspective: the macrophage-MMP-ECM interaction. *Cell Biosci* 2022; 12(1):117. doi: 10.1186/s13578-022-00856-w.
163. Vizzardi E, D'Aloia A, Fiorina C, Bugatti S, Parrinello G, Carlo M de et al. Early regression of left ventricular mass associated with diastolic improvement

- after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(10):1091–8. doi: 10.1016/j.echo.2012.06.010.
164. Tzikas A, Geleijnse ML, van Mieghem NM, Schultz CJ, Nuis R-J, van Dalen BM et al. Left ventricular mass regression one year after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(3):685–91. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.09.037.
 165. Zakkar M, Alassar A, Lopez-Perez M, Roy D, Brecker S, Sharma R et al. Left ventricular remodeling after transcatheter aortic valve implantation: one-year follow-up study. *Innovations (Phila)* 2015; 10(1):44–7. doi: 10.1097/IMI.0000000000000122.
 166. Sato K, Kumar A, Jones BM, Mick SL, Krishnaswamy A, Grimm RA et al. Reversibility of Cardiac Function Predicts Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(7). doi: 10.1161/JAHA.117.005798.
 167. Mehdipoor G, Chen S, Chatterjee S, Torkian P, Ben-Yehuda O, Leon MB et al. Cardiac structural changes after transcatheter aortic valve replacement: systematic review and meta-analysis of cardiovascular magnetic resonance studies. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020; 22(1):41. doi: 10.1186/s12968-020-00629-9.
 168. Dobson LE, Musa TA, Uddin A, Fairbairn TA, Swoboda PP, Erhayiem B et al. Acute Reverse Remodelling After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Link Between Myocardial Fibrosis and Left Ventricular Mass Regression. *Can J Cardiol* 2016; 32(12):1411–8. doi: 10.1016/j.cjca.2016.04.009.
 169. Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbuehl HP. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. *Circulation* 1984; 69(5):855–65. doi: 10.1161/01.cir.69.5.855.
 170. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2009; 120(7):577–84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847772.
 171. Villari B, Vassalli G, Monrad ES, Chiariello M, Turina M, Hess OM. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation* 1995; 91(9):2353–8. doi: 10.1161/01.cir.91.9.2353.
 172. Güçlü A, Knaapen P, Harms HJ, Vonk ABA, Stoker W, Groepenhoff H et al. Myocardial efficiency is an important determinant of functional improvement after aortic valve replacement in aortic valve stenosis patients: a

- combined PET and CMR study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(8):882–9. doi: 10.1093/ehjci/jev009.
173. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; 99(4):446–58. doi: 10.1016/0002-8703(80)90379-8.
 174. van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82(3):848–55. doi: 10.1161/01.cir.82.3.848.
 175. Sowers JR. Hypertension myocardial fibrosis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(7):558–9. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.07274.x.
 176. Díez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(7):546–50. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06626.x.
 177. Hu Q, Zhang H, Gutiérrez Cortés N, Wu D, Wang P, Zhang J et al. Increased Drp1 Acetylation by Lipid Overload Induces Cardiomyocyte Death and Heart Dysfunction. *Circ Res* 2020; 126(4):456–70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315252.
 178. Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, van de Wouw J, Beer VJ de, Nguyen ITN et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. *Cardiovasc Res* 2018; 114(7):954–64. doi: 10.1093/cvr/cvy038.
 179. Banovic M, Athithan L, McCann GP. Aortic stenosis and diabetes mellitus: An ominous combination. *Diab Vasc Dis Res* 2019; 16(4):310–23. doi: 10.1177/1479164118820657.
 180. Natarska J, Wypasek E, Grudzień G, Sobczyk D, Marek G, Filip G et al. Does diabetes accelerate the progression of aortic stenosis through enhanced inflammatory response within aortic valves? *Inflammation* 2012; 35(3):834–40. doi: 10.1007/s10753-011-9384-7.
 181. Vora A, Lemos JA de, Ayers C, Grodin JL, Lingvay I. Association of Galectin-3 With Diabetes Mellitus in the Dallas Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10):4449–58. doi: 10.1210/jc.2019-00398.
 182. Naylor M, Wang N, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Ho JE. Circulating Galectin-3 Is Associated With Cardiometabolic Disease in the Community. *J Am Heart Assoc* 2015; 5(1). doi: 10.1161/JAHA.115.002347.
 183. Aksan G, Gedikli Ö, Keskin K, Nar G, İnci S, Yıldız SS et al. Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis? *J Investig Med* 2016; 64(3):764–70. doi: 10.1136/jim-2015-000041.

184. Miller AM, Purves D, McConnachie A, Asquith DL, Batty GD, Burns H et al. Soluble ST2 associates with diabetes but not established cardiovascular risk factors: a new inflammatory pathway of relevance to diabetes? *PLoS One* 2012; 7(10):e47830. doi: 10.1371/journal.pone.0047830.
185. Berezin AE, Berezin AA. Circulating Cardiac Biomarkers in Diabetes Mellitus: A New Dawn for Risk Stratification-A Narrative Review. *Diabetes Ther* 2020; 11(6):1271–91. doi: 10.1007/s13300-020-00835-9.
186. Fousteris E, Melidonis A, Panoutsopoulos G, Tzirogiannis K, Foussas S, Theodosios-Georgilas A et al. Toll/interleukin-1 receptor member ST2 exhibits higher soluble levels in type 2 diabetes, especially when accompanied with left ventricular diastolic dysfunction. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10:101. doi: 10.1186/1475-2840-10-101.
187. Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, Jarai R, Katsaros KM, Farhan S et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. *PLoS One* 2014; 9(4):e95055. doi: 10.1371/journal.pone.0095055.
188. Katbeh A, Ondrus T, Barbato E, Galderisi M, Trimarco B, van Camp G et al. Imaging of Myocardial Fibrosis and Its Functional Correlates in Aortic Stenosis: A Review and Clinical Potential. *Cardiology* 2018; 141(3):141–9. doi: 10.1159/000493164.
189. Kvernby S, Rønnerfalk M, Warntjes M, Carlhäll C-J, Nylander E, Engvall J et al. Longitudinal changes in myocardial T1 and T2 relaxation times related to diffuse myocardial fibrosis in aortic stenosis; before and after aortic valve replacement. *J Magn Reson Imaging* 2018. doi: 10.1002/jmri.25980.
190. Treibel TA, López B, González A, Menacho K, Schofield RS, Ravassa S et al. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and non-invasive study in 133 patients. *Eur Heart J* 2018; 39(8):699–709. doi: 10.1093/eurheartj/ehx353.
191. Cionca C, Zlibut A, Agoston-Coldea L, Mocan T. Advanced cardiovascular multimodal imaging and aortic stenosis. *Heart Fail Rev* 2022; 27(2):677–96. doi: 10.1007/s10741-021-10131-8.
192. Podlesnikar T, Delgado V, Bax JJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging to assess myocardial fibrosis in valvular heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34(1):97–112. doi: 10.1007/s10554-017-1195-y.
193. McCann GP, Singh A. Imaging Fibrosis in Aortic Stenosis: Coming of Age? *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(2 Pt 1):393–4. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.04.012.

194. Papanastasiou CA, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Bikakis I, Cunha DK, Oikonomou EK et al. The Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement in Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(2 Pt 1):385–92. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.029.
195. Balciunaite G, Skorniakov V, Rimkus A, Zaremba T, Palionis D, Valeviciene N et al. Prevalence and prognostic value of late gadolinium enhancement on CMR in aortic stenosis: meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30(1):640–51. doi: 10.1007/s00330-019-06386-3.
196. Salles S, Espeland T, Molares A, Aase SA, Hammer TA, Støylen A et al. 3D Myocardial Mechanical Wave Measurements: Toward In Vivo 3D Myocardial Elasticity Mapping. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14(8):1495–505. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.037.
197. Kumar V, Harfi TT, He X, McCarthy B, Cardona A, Simonetti OP et al. Estimation of myocardial fibrosis in humans with dual energy CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2019; 13(6):315–8. doi: 10.1016/j.jcct.2018.12.004.

11 Publikationsverzeichnis

Dörr O, Liebetrau C, Keller T, **Heilemann J**, Keranov S, Kim W-K, Boeder NF, Dahmer M, Bauer P, Möllmann H, Gaede L, Troidl C, Voß S, Hamm CW, Nef H. Evaluation ST-2 and specific matrix metalloproteinases as indicators of myocardial recovery processes after successful transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in high-risk patients. Clin Res Cardiol 108, Suppl 1, April 2019 - P1590. DOI: 10.1007/s00392-019-01435-9

12 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

13 Danksagung

Mein Dank richtet sich zunächst an Herrn Prof. Dr. med. Oliver Dörr für die Überlassung des Themas dieser Promotionsarbeit sowie für die professionelle Zusammenarbeit.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern sowohl der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Gießen als auch des Kerckhoff-Herzforschungsinstituts mit der Justus-Liebig-Universität GmbH.

Ich danke zudem allen Patienten, die an der vorliegenden Studie teilgenommen und somit einen wichtigen Beitrag zum Fortschritt der Medizin geleistet haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie in Kirchheim unter Teck, die mich zu jeder Zeit unterstützt hat.