

*Prospektive monozentrische Kohortenstudie zum Einfluss dreier verschiedener
Aortenklappenersatzverfahren auf die systemische Inflammationsreaktion
kardiologischer und kardiochirurgischer Patienten*

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

vorgelegt von Castrup, Christian
aus Münster

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus den medizinischen Zentren
für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin
und
der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Sander

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Möllmann

Tag der Disputation: 22.08.23

Inhalt

1 EINLEITUNG	7
1.1 ALLGEMEINE EINLEITUNG.....	7
1.2 GRUNDLAGEN ZUR DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER AORTENKLAPPENSTENOSE	7
1.2.1 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE DER AORTENKLAPPENERKRANKUNGEN	7
1.2.2 KLINISCHER VERLAUF UND PROGNOSE DER AORTENKLAPPENSTENOSE	8
1.2.3 DIE THERAPIE DER AORTENKLAPPENSTENOSE UND DIE INDIKATION ZUR OPERATION	9
1.2.4 ENTSCHEIDUNGSPROZESSE ZUR WAHL DES OPERATIVEN VERFAHRENS	10
1.3 SYSTEMISCHE INFLAMMATIONSREAKTION NACH HERZCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN	11
1.3.1 GRUNDLAGEN ZUM SIRS BEI HERZCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN	11
1.3.2 DEFINITION DES SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME.....	12
1.3.3 GRUNDLAGEN ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DES SIRS BEI HERZCHIRURGISCHEN PATIENTEN	14
1.3.4 CHARAKTERISIERUNG DES SIRS MITTELS BIOMARKERN	15
1.3.4.1 Interleukin 1	16
1.3.4.2 Interleukin 2	16
1.3.4.3 Interleukin 4	17
1.3.4.4 Interleukin 6	17
1.3.4.5 Interleukin 10	18
1.3.4.6 Tumor Nekrose Faktor alpha.....	19
1.3.4.7 Interferon γ	19
1.3.4.8 Interleukin 17a.....	20
1.3.4.9 Interleukin 18	20
1.3.4.10 Troponin I.....	21
1.3.4.11 Klassische Entzündungsparameter	21
1.3.4.11.1 Leukozytenzahl	21
1.3.4.11.2 C-reaktives Protein	22
1.3.4.11.3 Procalcitonin.....	22

1.3.4.11.4 Löslicher Subtyp des Cluster of Differentiation 14.....	23
1.4 ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT	24
2 MATERIAL UND METHODEN.....	25
2.1 STUDIENDESIGN	25
2.2 KOLLEKTIV.....	25
2.2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN.....	25
2.2.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	25
2.3 STUDIENVERLAUF.....	26
2.3.1 PRÄOPERATIVE BASELINE	26
2.3.2 POSTOPERATIVER VERLAUF	26
2.4 DATENERHEBUNG UND MESSMETHODEN	26
2.4.1 PROBENGEWINNUNG	26
2.4.2 QUANTIFIZIERUNG DER INFLAMMATIONSREAKTION.....	27
2.4.2.1 Parameter aus dem Routinelabor.....	27
2.4.2.2 FACS	27
2.4.2.3 ELISA.....	29
2.4.2.3.1 IL-1 beta/IL-1F2.....	30
2.4.2.3.2 IL-18/IL-1F4	30
2.4.2.4 FASTPATH™	31
2.4.3 ERHEBUNGSBÖGEN.....	31
2.5 STATISTIK.....	32
3 ERGEBNISSE	33
3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND DEMOGRAPHISCHE DATEN	33
3.2 ZYTOKINKONZENTRATIONEN UND VERLAUF VON AKUTE-PHASE-PROTEINEN	
35	
3.2.1 ZEITLICHER VERLAUF VON INTERLEUKIN 6.....	35
3.2.2 ZEITLICHER VERLAUF VON INTERLEUKIN 10.....	36
3.2.3 ZEITLICHER VERLAUF VON INTERLEUKIN 18.....	37
3.2.4 ZEITLICHER VERLAUF DES TNI.....	37
3.2.5 ZEITLICHER VERLAUF VON PRESEPSIN: LÖSLICHER CD14 SUBTYP.....	39

3.2.6	ZEITLICHER VERLAUF DES C-REAKTIVEN-PROTEINS.....	39
3.2.7	ZEITLICHER VERLAUF DER LEUKOZYTENZAHL.....	40
3.2.8	ZEITLICHER VERLAUF DES PROCALCITONINS	41
3.2.9	HÄUFIGKEIT VON POSITIVEN SIRS-KRITERIEN.....	42
4	DISKUSSION	44
4.1	DISKUSSION DER METHODEN.....	44
4.1.1	DAS PATIENTENKOLLEKTIV	44
4.1.2	DIE PROBENGEWINNUNG.....	45
4.1.3	VERGLEICH DER METHODIK ZUR VORHANDENEN LITERATUR.....	45
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	46
4.2.1	INTERLEUKINE.....	46
4.2.1.1	Interleukin 6	46
4.2.1.2	Interleukin-10	47
4.2.1.3	Interleukin 18	48
4.2.2	TROPONIN I	49
4.2.3	WEITERE INFLAMMATIONSMARKER	50
4.2.3.1	Presepsin.....	50
4.2.3.2	Procalcitonin.....	51
4.2.4	C-REAKTIVES PROTEIN	52
4.2.5	LEUKOZYTENZAHL	52
4.2.6	SIRS KRITERIEN	53
4.2.7	MISSING MARKERS	54
4.2.8	BEWERTUNG DER INFLAMMATORISCHEN REAKTION NACH AORTENKLAPPENERSATZ MIT VERSCHIEDENEN VERFAHREN	55
4.3	KRITISCHE BETRACHTUNG DER STUDIE	57
4.4	BEDEUTUNG DER STUDIE UND AUSBLICK.....	57
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6	SUMMARY.....	59
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	61

8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
9	TABELLENVERZEICHNIS	66
10	REFERENCES	67
11	ANHANG	84
11.1	MATERIAL.....	84
11.1.1	GERÄTE	84
11.1.2	VERBRAUCHSMATERIALIEN	84
11.1.3	REAGENZIEN	85
11.1.4	SOFTWARE.....	85
11.2	ANAMNESEBOGEN.....	86
11.3	DOKUMENTATION PRÄOPERATIVER UND POSTOPERATIVER VERLAUF.....	89
12	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	90
13	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	91
14	DANKSAGUNG	92
15	LEBENS LAUF	93

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Im Jahr 2014 wurden insgesamt 23.217 Patienten aufgrund einer isolierten funktionellen Erkrankung der Aortenklappe operativ versorgt [3]. Seit 2002 besteht neben der konventionell offenen Operationstechnik unter Nutzung einer Herz-Lungen-Maschine die Möglichkeit, Patienten mittels minimalinvasiver Methoden zu therapieren [30]. Hierbei haben sich in den letzten Jahren zwei Alternativen etabliert: zum einen die transfemorale (Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation, TF-TAVI) und zum anderen die transapikale kathetergestützte Implantation einer Aortenklappenprothese (Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation, TA-TAVI). Während 2013 offene und minimalinvasive Verfahren in annähernd gleicher Häufigkeit durchgeführt wurden, zeigte sich bereits seit 2014 ein steigender Anteil der TAVI [3].

Somit stehen sich drei unterschiedliche Methoden gegenüber, aus denen der beste Konsens aus Patientensicherheit und qualitativ hochwertiger Versorgung zu wählen ist. Hierbei ist anzunehmen, dass die minimalinvasiven Eingriffe aufgrund des geringeren Traumas einen Vorteil bezüglich Entwicklung bzw. Ausbleiben eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) aufweisen.

1.2 Grundlagen zur Diagnostik und Therapie der Aortenklappenstenose

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie der Aortenklappenerkrankungen

Neben der Mitralklappeninsuffizienz ist die Aortenklappenstenose (AS) die zweithäufigste Herzklappenerkrankung mit einer Inzidenz von ca. 0,4% in der allgemeinen Bevölkerung, mit einem gehäuften Auftreten unter Männern. Mit zunehmendem Alter steigt diese stetig an, so dass die Gruppe der über 75-Jährigen bereits zu ca. 10% betroffen ist und sich hier in ca. 3% eine hochgradige AS (HAS) nachweisen lässt. Die Aortenklappeninsuffizienz spielt hierbei eine untergeordnete Rolle [65, 84, 103, 110]. Da die Lebenserwartung zunimmt, wird die Zahl der operativ relevanten AS ebenfalls in den nächsten Jahren ansteigen. Die degenerative Veränderung der Klappe ist heutzutage mit 82% der häufigste Grund für die Entstehung einer AS, neben einer rheumatoiden

Genese (11%) und einer angeborenen Fehlbildung (5%). Dabei scheinen neben hämodynamisch bedingtem mechanischem Stress, welcher Mikroläsionen begünstigt und vermehrt zur Ablagerung von Calcium v.a. auf der aortalen Seite der Klappe führt, auch Prädisposition und inflammatorische Vorgänge ähnlich der Arteriosklerose eine wichtige Rolle zu spielen. Einen entscheidenden Unterschied stellt aber hierbei der langsame Progress der AS dar, welcher im Gegensatz zur akuten Verschlechterung durch eine Plaqueruptur bei der kardialen Arteriosklerose steht [22].

1.2.2 Klinischer Verlauf und Prognose der Aortenklappenstenose

Während sich bei nur 10 - 15% der Patienten¹ mit einer beginnenden Aortenklappenstenose in den darauffolgenden zwei bis fünf Jahren eine HAS ausbildet, erreichen Patienten mit moderater Stenose nahezu alle diesen Zustand [111]. Klinisch imponieren lediglich bei 76% der Patienten mit einer HAS Symptome, da die Entwicklung zumeist ein schleichender Prozess ist und sich hieraus zunächst gute Anpassungsmöglichkeiten ergeben [22, 161]. Mit Beginn der Sklerose und Ausbildung einer Stenose kommt es zur Hypertrophie des linksventrikulären Myokards, welches mit Fortschreiten der Erkrankung gegen einen stetig größer werdenden Widerstand arbeiten muss. Neben der vermehrten Leistung, die der verdickte Herzmuskel in der Lage ist zu verrichten, verschlechtert sich aber die Compliance des linken Ventrikels. Dies führt zu einem Anstieg des linksventrikulären Füllungs- und des diastolischen Blutdrucks, welcher eine Dilatation des linken Vorhofs und einen Anstieg des postkapillären pulmonalen Blutdrucks mit konsekutiver Rechtsherzbelastung begünstigt. Durch die gesteigerten Scherkräfte an der Mitralklappe neigt deren Anulus ebenfalls zur Kalzifizierung und Entwicklung einer leichten bis moderaten Mitralklappeninsuffizienz. Bei weit fortgeschrittener Erkrankung kann durch Übergreifen der Anulussklerose auf die Mitralklappensegel ebenfalls eine Mitralklappenstenose entstehen. Mit zunehmender AS, aggravierieren sich auch die poststenotischen Turbulenzen. Neben dem Aussacken der Aorta ascendens und der damit einhergehenden steigenden Gefahr für eine Aortendissektion, wird das Voranschreiten der Sklerose bis hin zum Krankheitsbild der Porzellanaorta begünstigt [111]. Entscheidend für die Prognose und das Therapieregime ist das Erkennen von frühen Symptomen wie Luftnot, Angina pectoris oder Schwindel. Die

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertationsschrift die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Es wird an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Verwendung der männlichen Form geschlechtsneutral verstanden werden soll.

Überlebensrate nach fünf Jahren bei Patienten mit unspezifischen Vitien stellt sich mit 79% zu denen der nicht betroffenen Bevölkerung mit 93% deutlich reduziert dar [103]. In Bezug auf eine symptomatische HAS zeigt sich unter konservativer Therapie eine zwölfmal erhöhte Sterblichkeitsrate in der Gruppe der über 80-Jährigen, während die Lebenserwartung der chirurgisch behandelten Patienten ähnlich derer der Kontrollgruppe ist [75, 161].

1.2.3 Die Therapie der Aortenklappenstenose und die Indikation zur Operation

Da trotz vieler Bemühungen bis heute keine medikamentöse Therapie im Stande ist den Progress der HAS aufzuhalten oder gar in Remission zu führen, bleibt als einzige Alternative das operative Ersatzverfahren [22]. Neben einer begleitenden Medikation, wie sie für Patienten mit kardialen Risikofaktoren durchzuführen ist, sollten regelmäßig klinische wie auch bildgebende Kontrollen durchgeführt werden. Maßgebend für die Indikationsstellung zum Aortenklappenersatz (AKE) ist die in einer transthorakalen Echokardiographie (TTE) gemessene maximale Fließgeschwindigkeit (v_{\max}) oder der mittlere Druckgradient (ΔP_{mittel}) über die AS, sowie das Vorhandensein von Symptomen. Hierzu dient die Beurteilung mittels Belastungs-EKG als guter Verlaufparameter. Ab einer $v_{\max} \geq 4$ m/s oder einem $\Delta P_{\text{mittel}} \geq 40$ mmHg in Kombination mit Symptomen ist ein operativer AKE dringend indiziert [102]. Weitere Indikationen mit entsprechenden Empfehlungsgrad sind in Abbildung 1 dargestellt.

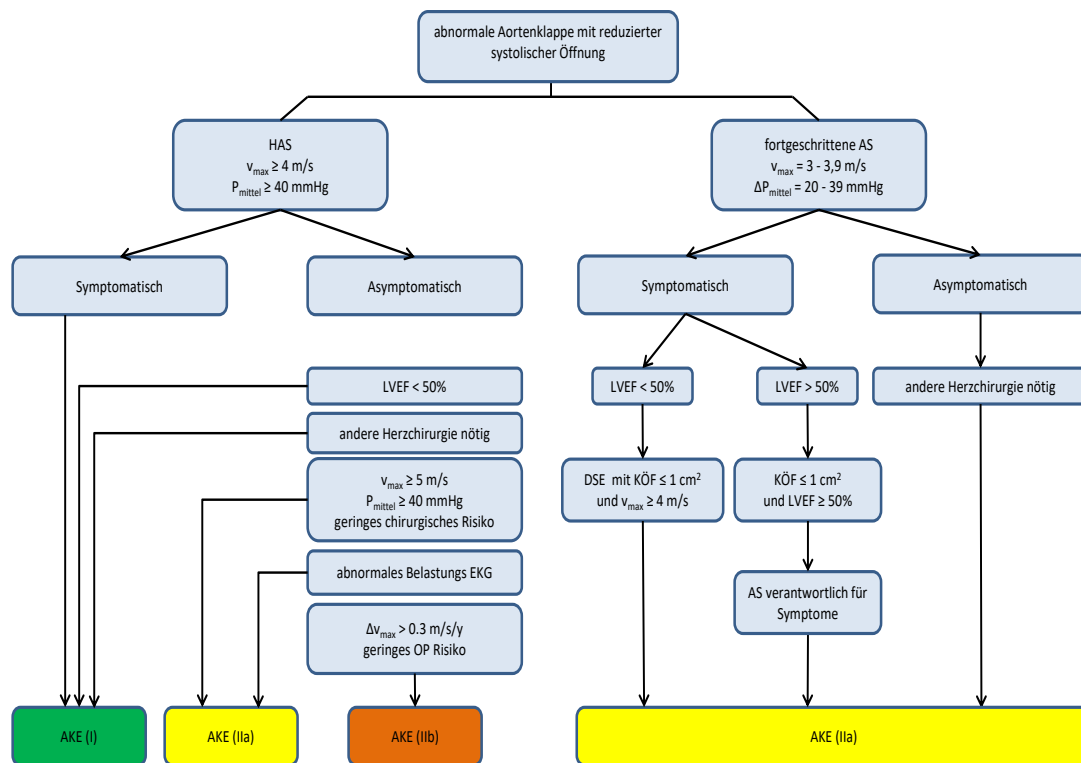


Abbildung 1: modifiziert und vereinfacht nach AHA/ACC Guidelines 2014 [102], Patienten die nicht in dieses Schema passen sind regelmäßig zu überwachen, Angabe des Empfehlungsgrades in Klammern und farblich kodiert, folgende Abkürzungen stehen für: linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Dobutamin Stress Echokardiographie (DSE), Klappenöffnungsfläche (KÖF), Elektrokardiogramm (EKG)

1.2.4 Entscheidungsprozesse zur Wahl des operativen Verfahrens

Trotz zunehmender Erkenntnisse und Weiterentwicklung der kathetergestützten Verfahren, stellte der konventionelle AKE zum Zeitpunkt der laufenden Studie immer noch den Goldstandard dar [102, 145]. Finden sich neben einer HAS ebenfalls multiple Vorerkrankungen, sollte eine Konsensusentscheidung durch ein Heart-Team getroffen werden, welches primär durch die Fachdisziplinen der Kardiologie, Herzchirurgie und Kardioanästhesie vertreten wird. In schweren Fällen wird angeraten weitere Spezialisten, sowie die den Patienten pflegerisch versorgenden Disziplinen hinzu zu ziehen. Zudem sollte zur Risikostratifizierung mittels des Society of Thoracic Surgeons (STS) Risk Calculator die wahrscheinliche Mortalität des Patienten berechnet werden. In Kombination mit dem Vorhandsein von Gebrechlichkeiten, dem Vorliegen von prozedspezifischen Einschränkungen sowie unter der Berücksichtigung der Anzahl von Organfehlfunktionen, die sich nach dem Eingriff wahrscheinlich nicht erholen werden, lässt sich eine gute Prognose zur Mortalität abgeben. Patienten mit niedrigem und mittlerem Operationsrisiko sollten dem AKE zugeführt werden [102]. Einen Überblick

hierüber der entsprechenden Empfehlungen aus dem Jahr 2014 gibt die Tabelle 1, da diese für die in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten relevant war. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass im Jahr 2021 aktualisierte Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Therapie der AS veröffentlicht wurden [143].

Tabelle 1: Abschätzung des Operationsrisikos, modifiziert und vereinfacht nach AHA/ACC Guidelines 2014 [102]

	niedriges Risiko (alle Kriterien müssen erfüllt sein)	mittleres Risiko (eines der Kriterien wird erfüllt)	hohes Risiko (eines der Kriterien wird erfüllt)	nicht operabel (eines der Kriterien wird erfüllt)
STS (vohergesagte Mortalität)	< 4 %	4 - 8 %	> 8 %	Wahrscheinlichkeit durch die OP im 1. Jahr zu versterben > 50%
Gebrechlichkeit	keine	1 milde	≥ 2 moderate bis schwere	oder extreme Erkrankungsschwere
Organdysfunktion, welche sich auch nach dem Eingriff nicht erholen wird	keine	1 Organsystem	≤ 2 Organsysteme	≥ 3 Organsysteme
Prozedur spezifische Einschränkung	keine	mögliche Einschränkung	mögliche Einschränkung	schwerwiegende Einschränkung

Gebrechlichkeiten n. Katz-Index: Aktivitäten des täglichen Lebens: Essen, Körperpflege, Ankleiden, Toilettengang, Kontinenz, Transfer/Mobilität; Organdysfunktion: schwere linksventrikuläre o. rechtsventrikuläre Dysfunktion (Dysf.), fixierte pulmonale Hypertension, chronische Niereninsuffizienz ≥ Grad 3, pulmonale Dysf. Forced expiratory volume in the first second (FEV1) < 50% oder Kohlendioxid (CO₂) Diffusionskapazität < 50% der Norm; Zentral Nervöse Dysf.: Demenz, Parkinson, Apoplex mit Residuen; Gastrointestinale Dysf.: Morbus. Crohn, Colitis ulcerosa, Malnutrition oder Albumin < 3; aktive maligne Erkrankung, hepatische Dysf.: Zirrhose, Zustand nach Varizenblutung, spontane International Normalized Ratio (INR) Erhöhung; Prozedur spezifische Einschränkung: aktuell tracheotomiert, Porzellanaorta, Thoraxdeformität, arteriokoronarer Bypass poststernal verlaufend, Zustand nach Radiatio

1.3 Systemische Inflammationsreaktion nach herzchirurgischen Eingriffen

1.3.1 Grundlagen zum SIRS bei herzchirurgischen Eingriffen

Das Auftreten eines SIRS nach herzchirurgischem Eingriff ist mit einer Prävalenz von bis zu einem Drittel der Patienten nicht nur eine häufige Ursache, sondern beeinflusst den postoperativen Verlauf und das Outcome des Patienten in hohem Maße. Neben der längeren Aufenthalts- und Beatmungsdauer auf der Intensivstation, zeigen diese Patienten häufiger Organdysfunktionen, Blutungskomplikationen und versterben häufiger [136]. Grundsätzlich stellt die immunologische Reaktion des Körpers auf einen äußeren Reiz einen physiologischen Zustand dar und dient der Wundheilung sowie der Elimination von pathogenen Keimen [24]. Invasive chirurgische Maßnahmen, allen voran kardiale Operationen unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM)

zum kardiopulmonalen Bypass erzeugen nach heutigem Kenntnisstand eine starke Immunreaktion [138]. Diese wird zum einen durch den chirurgisch entstandenen Schaden und dem damit verbundenen Freisetzen von endogenen immunologisch aktiven Substanzen, sogenannten Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs), aber auch durch den Fremdoberflächenkontakt der körpereigenen Immunzellen mit der HLM hervorgerufen [19, 24, 77, 90]. Während das solitäre Auslösen einer Inflammationsreaktion durch DAMPs unter dem Gesichtspunkt eines sterilen Geschehens abläuft, ist eine pathogenassoziierte Aktivierung durch sogenannte Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) ebenfalls möglich [90]. Hierbei lässt sich anhand von gängigen Laborparametern nicht ohne Weiteres entscheiden, welcher Natur die vorliegende Reaktion ist [144]. Die Differenzierung zwischen einer sterilen Entzündungsreaktion und einer Infektion stellt in der klinischen Praxis ein alltägliches Problem dar, da sowohl die Vitalparameter als auch die etablierten Biomarker durch die Operation alteriert sind. Entgegen den Kriterien zur Diagnosestellung einer Sepsis existiert für die postoperative systemische Inflammationsreaktion weder eine einheitliche Definition noch entsprechende Kriterien. So sind die Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) - Kriterien weiterhin die etablierteste Möglichkeit zur Diagnose einer systemischen Inflammationsreaktion.

Es konnte in diversen Arbeiten gezeigt werden, dass eine erhöhte Mortalität mit dem alleinigen Vorhandensein von positiven SIRS Kriterien einhergeht [64, 71, 88]. Daher scheint es sinnvoll durch minimalinvasive Verfahren wie der transcatheter aortic valve implantation (TAVI), eine Reduktion des Gewebes Schadens und das Ausbleiben eines kardiopulmonalen Bypasses anzustreben.

1.3.2 Defintion des Systemic Inflammatory Response Syndrome

Der Symptomenkomplex des SIRS subsummiert eine Reihe von möglichen Auslösern, die zu einer generalisierten inflammatorischen Reaktion führen können. Da eine Variante des SIRS die keim-assoziierte Sepsis darstellt, welche auch weiterhin mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht, kommt der klinischen Beurteilung eines Patienten eine wichtige Rolle zu. Hierzu können die SIRS-Kriterien herangezogen werden [23, 68]. Diese beinhalten folgende klinische Manifestationen unter der Voraussetzung, dass es keinen anderweitigen Grund für das Vorliegen dieses Merkmals gibt:

1. Eine Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Eine Herzfrequenz > 90 pro Minute (/min)
3. Tachypnoe > 20 Atemzüge/min oder ein arterieller CO_2 Partialdruck von < 32 mmHg;
4. Leukozytenzahl > 12 giga/l oder < 4 giga/l oder einem Anteil von neutrophilen Vorstufen von $> 10\%$.

Diesbezüglich wurde im Beschluss der Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine von 1991 postuliert, dass bei Vorliegen von zwei oder mehr positiven SIRS Kriterien mit einer Sepsis zu rechnen ist [12]. Da diese Mindestanzahl relativ häufig anzutreffen ist und somit durch die geringe Spezifität mit hoher Rate an falsch-positiven Ergebnissen zu einer nicht notwendigen antiinfektiven Therapie führt, wird seit der Einführung der Sepsis-3-Definition der Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) Score zur Diagnosestellung einer Sepsis verwendet [42, 133]. Hintergrund stellt ein verändertes Verständnis der Sepsis dar, in der nicht die Infektion, sondern die dysregulierte Immunantwort in den Fokus rückt. Allerdings wurde der SOFA-Score weder für die Identifikation des postoperativen SIRS entwickelt noch validiert. Um sich den pathophysiologischen Mechanismen des SIRS anzunähern, wird daher zunehmend zusätzlich zu den SIRS-Kriterien die Erweiterung um mindestens eine neuaufgetretene Organdysfunktion gefordert [7, 144]. Hierzu werden häufig analog zum SOFA-Score das akute Nieren- oder Leberversagen, die Entwicklung eines neurologischen Defizits (z.B. Vigilanzminderung, Delir), Störungen des Gerinnungssystems, sowie das Herz-Kreislauf-Versagen und Oxygenierungsstörungen gezählt [133]. Eine einheitliche Definition fehlt allerdings weiterhin. Die Abbildung 2 stellt den Zusammenhang zwischen Infektion, Sepsis und SIRS dar.

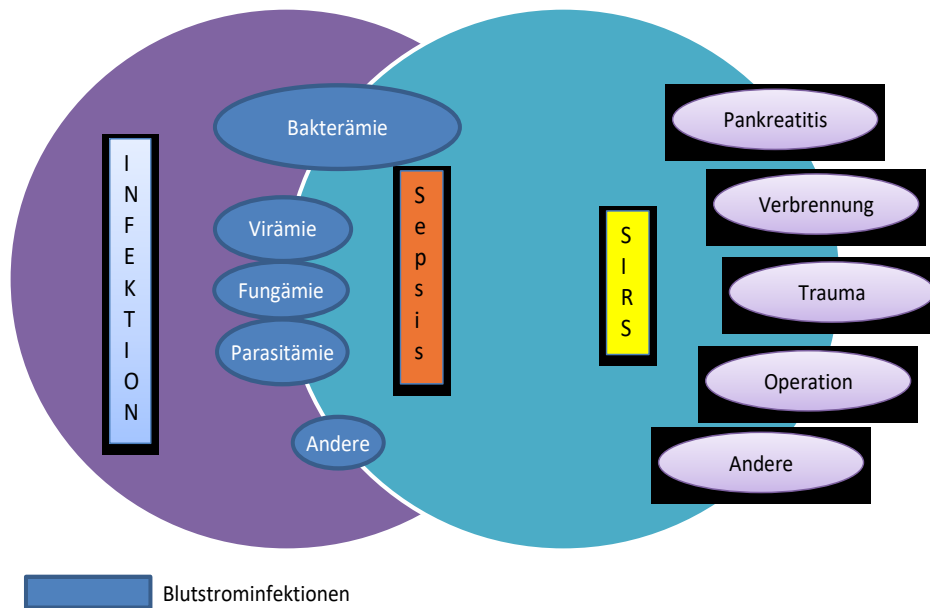


Abbildung 2: Interaktion zwischen SIRS, Infektion und Sepsis; adaptiert nach Fig. 1 [14]

1.3.3 Grundlagen zur Pathophysiologie des SIRS bei herzchirurgischen Patienten

Normalerweise ist das Immunsystem darauf ausgerichtet, auf eine Infektion zügig zu reagieren, mit dem Ziel nach Eintreten der Heilung die Homöostase wieder zu erreichen. Nach einer initialen proinflammatorischen Phase, die bei kleineren Infekten oder Traumata auch lediglich lokal ablaufen kann, folgt eine Phase mit Überwiegen der antiinflammatorischen Zytokine. In diesem Zusammenhang kann es nun an mehreren Stellen zu einer Störung der Immunhomöostase kommen. Steht eine proinflammatorische Immunantwort im Vordergrund, welches durch ein schweres Trauma, wie z.B. einen großen operativen Eingriff, eine Prädisposition hierfür oder das Ausbleiben einer antiinflammatorischen Gegenregelung ausgelöst werden kann, kommt es zur klinischen Ausbildung eines SIRS. Die Aktivierung der angeborenen und erworbenen Immunantwort führt dabei zu einer generalisierten Beteiligung aller Organsysteme. Neben einer Gefäßdysregulation mit Hypotonie bis hin zum Schock, kommt es durch Permeabilitätsstörungen des Endothels zur Ausbildung von teils massiven Ödemen der Organe. Hinzu kommt eine Dysregulation des Gerinnungssystems, welche v.a. zu Mikroembolien mit folgendem Reperfusionsschaden führt. Die gemeinsame Endstrecke stellt eine Minderperfusion der Organe dar, die bis zu einem Multiple Organ Dysfunction Syndrom (MODS) fortschreiten kann [13, 90].

Daneben führt ein Überwiegen der antiinflammatorischen Antwort, das nach der proinflammatorischen Phase oder einer entsprechenden Prädisposition möglich ist, zu einer Immunsuppression und wird als Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) bezeichnet. Dies kann sekundäre Infektionen bis hin zur Sepsis zur Folge haben. Generell scheinen diese Phasen nicht an einen Ablauf gebunden zu sein und können durchaus undulieren. Während das Erreichen der Homöostase prinzipiell möglich ist, hängt die Genesung der schweren Verläufe vor allem von der adjuvanten Therapie und dem Verhindern von Sekundärinfektionen ab [13, 90].

Das SIRS nach kardiopulmonalen Bypass ist gut untersucht. Die größte Rolle hierbei spielt der Kontakt des Patientenblutes zu der relativ großen Fremdoberfläche der HLM [98]. Weiterhin werden Ischämiephänomene aufgrund der fehlenden pulsatilen Durchblutung diskutiert, wodurch es zur Minderperfusion im Bereich der Mikrozirkulation und hierbei zur Translokation von Bakterien über die Darmbarriere kommen kann [109, 121].

1.3.4 Charakterisierung des SIRS mittels Biomarkern

Laut Definition des SIRS werden mit Ausnahme der Leukozytenzahl klinische Parameter zur Diagnostik herangezogen. Auf Grund der Schwere der Erkrankung muss allerdings frühzeitig an eine Infektion gedacht werden, weshalb auch andere Inflammationsparameter zur erweiterten Diagnostik herangezogen werden. Allerdings konnte bisher kein Biomarker mit ausreichender Prädiktion für das Erkennen eines SIRS nach herzchirurgischen Eingriffen identifiziert werden. Daher werden in der vorliegenden Studie neben den etablierten Biomarkern C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und Leukozytenzahl auch verschiedene Zytokine evaluiert. Da sich bei der vorliegenden Studie ein translationaler Forschungsansatz verfolgt wurde, sollten die Zytokine einerseits im klinischen Setting quantifizierbar sein, andererseits aber auch ein weites Spektrum umfassen, um dem wissenschaftlichen Ansatz zu entsprechen. Insbesondere Interleukin (IL) 6 und 10 sowie der Tumornekrosefaktor (TNF) α und Interferon (IFN) γ stellen im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen bereits untersuchte Zytokine dar, weshalb ein multiparametrischer Test mit einem breitem Zytokinspektrum gewählt wurde [47, 59, 95]. Im Folgenden werden die Zytokine charakterisiert.

1.3.4.1 Interleukin 1

IL-1 α befindet sich im gesamten Epithel des Magen-Darm-Traktes, der Lunge, der Leber, sowie den Endothelzellen und Astrozyten. Dort liegt es als bereits aktive Form im Zytosol synthetisiert vor und wird z.B. im Rahmen einer Nekrose im Sinne eines sterilen Vorgehens freigesetzt [132]. Zusätzlich zeigt diese einen regen Zellkernverkehr und führt dort zu Veränderungen im Zellstoffwechsel und beeinflusst z.B. die Transkription von IL-1 β . Beim programmierten Zelltod wird es an das Chromatin gebunden und an der Ausschüttung gehindert [29, 149]. Des Weiteren kommt es als membrangebundene Form auf aktivierten Monozyten vor. IL-1 β hingegen wird von haematopoetischen Zellen, so wie Monozyten, Gewebsmakrophagen und dendritischen Zellen der Haut synthetisiert. Während IL-1 α die akute frühe inflammatorische Reaktion zugeordnet wird, wird IL-1 β das Unterhalten dieser und deren Modulation zugerechnet. Hieraus ergibt sich eine weite Beteiligung über die Aktivierung des angeborenen und erworbenen Immunsystems in akuten und chronischen Entzündungsprozessen bis hin zur Begünstigung der Cancerogenese. Während IL-1 β bei kurzer Halbwertszeit im Blut gut messbar ist, lässt sich die Proform von IL-1 α lediglich bei schwerer Infektion im Zellysat nachweisen [16, 35, 86].

1.3.4.2 Interleukin 2

IL-2 ist ein ca. 15 kDa großes monomeres Glykoprotein, welches wichtigste Aufgabe ist das Aufrechterhalten der Immunhomöostase darstellt. IL-2 wird durch T-Lymphozyten nach Aktivierung durch Antigenpräsentation vermehrt produziert und sekretiert. Das führt zur Proliferation und Differenzierung von Subspezies von Cluster of differentiation (CD) 4⁺ und CD8⁺ T-Zellen und der Ausübung eines antiapoptotischen Effektes über die Regelung des zellulären Metabolismus und Zuckerverstoffwechsels auf diese Zellen. Gleichzeitig sorgt die Initiierung einer proapoptotischen Kaskade in aktivierten T-Zellen für einen programmierten Zelltod. Zusätzlich wird die Proliferation von B-Lymphozyten und Natürlichen Killerzellen (NK) stimuliert. Während B-Zellen unter dieser Stimulation vermehrt Antikörper sezernieren, sorgt IL-2 in NK für eine gesteigerte Zytokinproduktion von TNF α , IFN γ und Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) sowie eine erhöhte zytotoxische Aktivität [50].

1.3.4.3 Interleukin 4

Aufgrund der ubiquitären Verteilung von IL-4 und seiner zugehörigen Rezeptoren nimmt man weitreichende Effekte im gesamten Körper des Menschen an. Produziert wird IL-4 von natürlichen Killerzellen, baso- und eosinophilen Zellen sowie Mastzellen. Dies führt zu einer Differenzierung von naiven CD4⁺ Zellen in Th2 Helferzellen, welche im Sinne eines positiven Feedbacks ihrerseits mit der Produktion von IL-4 beginnen. Als Folge wird die Proliferation von B-Zellen stimuliert sowie die Apoptose von aktivierten B- und T-Zellen verhindert. IL-4 vermittelt durch vermehrte Expression von Vascular Cell Adhesion Molecules (VCAM) an der Zellmembran die weitere Rekrutierung von T- und eosinophilen Zellen. In B-Zellen bewirkt es einen Wechsel der Antikörperproduktion zu Immunglobulin (Ig) G4 und IgE hin, was zu einer Steigerung der Abwehr von extrazellulären Parasiten führt. Über die gleichzeitige Hemmung der Th1 Differenzierung und somit ein Runterregeln von IFN γ vermittelt es antiinflammatorische Effekte [113, 139, 142].

1.3.4.4 Interleukin 6

IL-6 wird von nahezu allen Stroma-, sowie allen Immunzellen produziert. Als hauptursächliche Trigger gelten IL-1 β und TNF α neben zahlreichen weiteren Stimulationsmöglichkeiten. Durch die Komplexbildung mit Glykoprotein 130 und konsekutiver Aktivierung des Januskinase (JAK)-Pathways lässt sich die mannigfaltige Wirkung von IL-6 und Überschneidungen mit anderen Zytokinen erklären. Aus immunologischer Sicht regt IL-6 die Sekretion von Immunglobulinen durch B-Zellen an und führt zur Proliferation und Differenzierung von T-Lymphozyten [43, 63].

IL-6 aktiviert und moduliert sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem, wodurch ihm eine entscheidende Rolle im Bereich der Inflammation und Infektion, aber auch bei der Tumorgenese zukommt. Es ist anzunehmen, dass die Vermittlung von proinflammatorischen Effekten durch den löslichen Rezeptor Komplex, auch Transsignalweg genannt, erfolgt. Die antiinflammatorische Komponente scheint vor allem über den klassischen Signalweg vermittelt zu werden und sich u.a. in einem Freiwerden von IL-1ra und TNF soluble (s) Receptor (R) p55 durch Makrophagen und IL-10 durch T-Lymphozyten zu äußern. Die tatsächliche Wirkung von IL-6 ist zum Großteil vom Zeitpunkt und vor allem dem Wirkungsort abhängig. So sorgt es etwa im Hypothalamus für einen Anstieg der Körpertemperatur, stimuliert die Hypophyse zur

Adreno Corticotropes Hormon (ACTH) Ausschüttung und beeinflusst den Glucosemetabolismus. Als natürlich vorkommender Antagonist des Transsignalweges sorgt die lösliche Form sgp130 für eine Balancierung der Immunantwort [43, 63, 74, 140, 151].

1.3.4.5 Interleukin 10

Die Wirkung von IL-10 besteht hauptsächlich in einer direkten und indirekten antiinflammatorischen Regulation [99, 124]. Hierbei kommt es neben einer Hemmung der Produktion von IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-12, IL-18, GM-CSF, Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF), TNF α , Leukemia-Inhibitory Factor (LIF), Platelet-Activating Factor (PAF) zudem zu einer vermehrten Synthese der jeweiligen Molekül- und Rezeptorantagonisten. IL-10 vermindert die Produktion von diversen Chemokinen, welche das Rekrutieren von Zellen der adaptiven Immunabwehr steuern, und begünstigt die Produktion von Chemokinen, die zu einem vermehrten Anlocken von Monozyten und Makrophagen führen. Diese produzieren unter dem Einfluss des Moleküls stehend ebenfalls IL-10 und zeigen eine Reduktion der zytotoxischen Wirkung durch Hemmung der Cyclooxygenase 2 sowie eine herabgesetzte Bildung von Proteinasen. Des Weiteren zeigen antigenpräsentierende Zellen eine verminderte Synthese von Major Histocompatibility Complex (MHC) II Molekülen, womit eine verminderte Proliferation von CD4⁺ T-Zellen einhergeht [99, 124].

Einerseits stimuliert IL-10 die Bildung von CD8⁺ T-Zellen und steigert deren zytotoxische Aktivität, andererseits ist es für ein vermehrtes Ausbilden von regulierenden T-Zellen verantwortlich, welche ebenfalls IL-10 produzieren und so für eine weitere Anergie sorgen. Stimulierende Effekte zeigen sich auch bei B-Zellen, die hierunter ein verbessertes Überleben, gesteigerte Proliferation und Differenzierung zeigen. Interessanterweise kommt es in dieser Zelllinie im Gegensatz zu den antigenpräsentierenden Zellen zu einer vermehrten Synthese von MHC II Molekülen.

Die Hauptaufgabe von IL-10 scheint damit eine zielgerichtete Immunabwehr zu sein, die ausgeprägte Kollateralschäden verhindert [99, 124].

1.3.4.6 Tumor Nekrose Faktor alpha

Die hauptsächliche Synthese von TNF α erfolgt auf Stimulation von Monozyten und Makrophagen durch Lipopolysaccharid- (LPS) Induktion. Weitere, zumeist schwächere Auslöser sind mit Plasmodium falciparum infizierte Erythrozyten, virale Infektionen, aber auch Triggersubstanzen, die über MHC Moleküle präsentiert werden oder an die Gruppe der Toll-like Receptors (TLR) binden [11, 20]. Die zelluläre Wirkung führt zu einem eher geringen Anteil zu Proapoptose und Nekrose, hauptsächlich aber zu einer Aktivierung von Nuclear Factor kappa light chain enhancer of activated B Cells (NF- κ B) und Activator Protein 1 (AP-1). Dies bedingt neben einer gesteigerten Produktion von TNF-alpha selbst das Freiwerden von proinflammatorischen Zyto- und Chemokinen bei begünstigtem Überleben der Zelle. Gleichzeitig erfolgt eine Stimulation der IL-10-Synthese, um eine überschießende Reaktion zu verhindern. Die Wirkung auf den Organismus hängt davon ab, welche Menge von TNF-alpha in welchem Zeitraum freigesetzt wird. Eine schnelleinsetzende starke Sekretion führt zu einer Endothelschädigung mit Verlust der intravasalen Flüssigkeit („Capillary Leakage“), welches in der Maximalform zu einem Schockzustand mit Gewebezerstörung, kataboler Stoffwechsellage, disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC), Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), gastrointestinaler und tubulärer Zellnekrose, sowie Fieber führen kann. Chronisch erhöhte Spiegel von TNF-alpha führen zu Gewichtsverlust, Katabolismus, Insulinresistenz, Lipidablagerungen, Hepatosplenomegalie, kardialer Inflammation, zum Freisetzen von akut-Phase-Proteinen und zu einer vermehrten Rate an Tumormetastasierung [27, 147].

1.3.4.7 Interferon γ

IFN γ beeinflusst die anhaltende Ausdifferenzierung von CD4⁺ Th1 T-Helferzellen [9]. Die Synthese von IFN γ beschränkt sich auf spezialisierte Zellen des Immunsystems. Zu diesen zählen CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen sowie NK und NKT. Unter bestimmten Umständen scheinen auch Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen in der Lage zu sein, IFN γ herzustellen [9].

Anfänglich wurde IFN γ vor allem in Zusammenhang mit der Abwehr von viralen Infekten gebracht und dem Protein somit eine klassisch proinflammatorische Rolle zugeschrieben. So ist es im Sinne einer proinflammatorischen Reaktion in der Lage

diverse Signalkaskaden zu modulieren und die weitere Produktion von IL-10 zu blockieren. Es stimuliert die Ausbildung von radikalen oxidativen Molekülen, beeinflusst die Synthese von Chemokinen, wodurch es zu einer vermehrten Rekrutierung von Leukozyten und myeloiden Zellen kommt, führt zu einer vermehrten IL-12 Produktion, wodurch eine Ausdifferenzierung von CD4⁺ T Zellen hin zum Th1 Subtyp erfolgt, welche wiederum IFN γ bilden. Zusätzlich begünstigt es die Antigenpräsentation durch MHC II und dessen Synthese. Gleichzeitig führt IFN γ aber auch zu einer enzymbedingten Reduktion von Tryptophan, welches einen verminderten Metabolismus und damit eine geringere Proliferation von T-Zellen bedingt. B-Zellen führen unter dem Einfluss von IFN γ einen Isotypenswitch zu IgG2a und IgG3 durch, bei gleichzeitig blockierter Wirkung von IL-4. Die Wirkung von IFN γ scheint ort- und zeitpunktspezifisch zu sein, wodurch ihm a. e. eine immunmodulatorische Ausrichtung zukommt [9, 10, 82].

1.3.4.8 Interleukin 17a

Die Wirkung von IL-17a erstreckt sich auf epitheliale und endotheliale Zellen, Fibroblasten, Osteoblasten, Makrophagen sowie dendritische Zellen. Hierdurch kommt es zur Expression sowohl diverser proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, TNF α , IL-1 β , als auch diverser Chemokine und Wachstumsfaktoren wie G-CSF und GM-CSF. Es erfolgt eine Hemmung von IFN γ über Inhibierung des T-bet der Th1-Zellen und kann eine Differenzierung von B-Zellen hin zu Plasmazellen und deren verbessertes Überleben bedingen. Ebenfalls wird die Synthese von antimikrobiell wirksamen Peptiden wie β -Defensin, S100-Proteinen und anderer veranlasst. Die Folge ist ein effektives Recruitment von Neutrophilen und deren Expansion sowie das Anlocken weiterer Immunzellen. Somit kommt IL-17a eine wichtige Rolle in der Abwehr von extrazellulären Bakterien, aber auch Viren und Pilzen im Bereich der Zellbarriere zu [49, 56, 76, 154].

1.3.4.9 Interleukin 18

Je nach Zusammenspiel mit anderen Interleukinen oder eigenständig kann Interleukin 18 (IL-18) die Sekretion von IL-1 α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF α fördern, die Produktion von Adhäsionsmolekülen wie VCAM-1 oder des FAS-Liganden induzieren und die Bildung von Oxidationselementen, Wachstumsfaktoren wie GM-CSF und Chemokinen begünstigen. Die Regulation von IL-18 erfolgt über das IL-18 bindende Protein (bp). Dieses wird konstitutiv synthetisiert und liegt unter normalen Bedingungen

in einer deutlich höheren Konzentration im Blut vor als IL-18 selbst. IL-18bp besitzt eine deutlich höhere Affinität zu IL-18 als sein eigentlicher Rezeptor IL-18 R α und wird über IFN γ im Sinne eines negativen Feedbackloop herauf- und heruntergeregelt. Somit ist IL-18 in der Lage das angeborene Immunsystem zu stärken, aber auch das adaptive Immunsystem sowohl in Richtung einer Th1- als auch einer Th2-Antwort zu bewegen [15, 55, 81, 100, 101, 104].

1.3.4.10 **Troponin I**

Troponin I (TNI) ist eines von drei herzspezifischen Enzymen, die zusammen den Troponin-Komplex bilden und die Kontraktion der Kardiomyozyten ermöglichen. Es handelt sich um ein 24 kDa großes Molekül, welches hauptsächlich inhibitorische Effekte ausübt. So kann eine Verkürzung der Muskelfilamente erst nach dessen Phosphorylierung erfolgen, wodurch die Adenosin-Tri-Phosphat- (ATP) ase des Actomyosin-Komplex freigegeben wird [70]. Zu seinen klinisch günstigen Eigenschaften zählt, dass es nicht nur zügig ansteigt, sondern auch längere Zeit nachweisbar bleibt. Hierdurch lassen sich Patienten mit statt gehabten Myokardinfarkt (MI) zum einen frühzeitig erkennen und zum anderen auch nach einer gewissen Latenzphase noch diagnostizieren [73]. Der Untergang von Herzmuskelzellen stellt einen ausgeprägten Inflammationstrigger dar [158].

1.3.4.11 **Klassische Entzündungsparameter**

1.3.4.11.1 *Leukozytenzahl*

Die absolute Anzahl der Leukozyten oder weißen Blutkörperchen setzt sich aus neutrophilen, basophilen sowie eosinophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten zusammen. Diese werden im Knochenmark aus Stammzellen gebildet und zum größten Teil dort gespeichert, während ein deutlich geringer Anteil von zwei bis drei Prozent im Blutstrom zirkuliert. Im Falle eines einsetzenden Reizes ist es auf diese Weise möglich einen extremen Anstieg in kurzer Zeit zu bewerkstelligen. Die häufigste Ursache für einen Leukozytenanstieg ist das vermehrte Auftreten von neutrophilen Granulozyten als Reaktion auf eine Infektion, Verletzung, chronische Entzündung, einen Medikamentengebrauch, aber auch durch Stress aufgrund einer erhöhten Epinephrinausschüttung. Generell erhöhte Werte finden sich bei Rauchern, Übergewichtigen und Schwangeren [1, 32, 122].

1.3.4.11.2 *C-reaktives Protein*

Das CRP ist ein aus fünf nicht glykosylierten Untereinheiten bestehendes 120 kDa großes Protein, welches das erste beschriebene der sogenannten Akute-Phase-Proteine ist. Seinen Namen erhielt es, da es in der Lage ist die somatischen C-Polysaccharide von *Streptococcus pneumoniae* zu präzipitieren. Es wird ausschließlich in der Leber unter der transskriptionellen Kontrolle von IL-6 synthetisiert. CRP bindet mit hoher Affinität Phosphocholin, aber auch diverse autologe Liganden wie modifizierte Plasmalipoproteine oder zerstörte Zellmembranen, ebenso extrinsische Liganden, bei denen es sich um Bestandteile von Mikroorganismen wie Bakterien, Pilze oder Parasiten handelt. Das so gebundene CRP wird dann vom Komplementsystem erkannt und es kommt nach Opsonierung zur Anlockung von Monozyten. Es hat sich zudem gezeigt das CRP auch in der Lage ist eine Ausrichtung von Monozyten hin zum M1 Phenotyps zu bedingen und somit die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen zu begünstigen [34, 52, 114].

1.3.4.11.3 *Procalcitonin*

Das PCT ist ein 13 kDa großes Vorläuferprotein des Calcitonins, wird unter normalen Bedingungen in den C-Zellen der Schilddrüse hergestellt und ist im Serum nicht messbar. Im Fall der akuten Inflammation, unter Beteiligung von bakteriellem Endotoxin sowie Zytokinen wie TNF α und IL-6, kommt es zur Sekretion von PCT, dass nun am ehesten durch neuroendocrine Zellen der Lunge, der Leber, des Intestinums wie auch durch mononukleare Zellen des peripheren Blutes produziert wird. Unter alleiniger Stimulation mittels IL-1, IL-2, IL-6 und TNF α ist ein Anstieg des PCT, jedoch mit geringeren Maximalwerten, möglich. In vivo ließ sich bisher keine definierte Aufgabe für PCT finden. Aus in vitro- und tierexperimentellen Studien lassen sich jedoch mögliche Rollen im Calciumhaushalt, des Zytokinnetzwerkes und hierbei der NO Synthese, als auch eine mögliche schmerzreduzierende Eigenschaft erkennen [4, 91, 106]. Neuere Studien ebenfalls im Tiermodell zeigen nicht nur eine Korrelation zwischen hohen PCT-Spiegeln und steigender Mortalität, sondern auch eine immunmodulatorische Wirkung. So konnte gezeigt werden, dass eine Applikation in der ablaufenden Sepsis zu einer deutlich erhöhten Mortalität führt und die Blockade mittels eines spezifischen Antiköpers das genaue Gegenteil bewirkt. Interessanterweise scheint eine Verabreichung an gesunde Tiere keinen Effekt nach sich zu ziehen [93].

1.3.4.11.4 Löslicher Subtyp des Cluster of Differentiation 14

Der lösliche Subtyp des Cluster of Differentiation 14 (sCD14-ST, Presepsin) ist ein Korezeptor, der sich mit TLR 4, sowohl auf Monozyten und Makrophagen als auch auf Granulozyten befindet. Nach Aktivierung durch den Komplex aus LPS und seinem zugehörigen Bindeprotein wird die Produktion diverser Zytokine veranlasst. Hiernach erfolgt das Protease-vermittelte Abscheren des Rezeptor-Ligandenkomplexes und es entsteht sCD14. Zusätzlich scheint die direkte Lebersynthese von sCD14 im Sinne eines Akute-Phase-Proteins möglich, welches die Neutralisation von LPS beschleunigen soll. Dieses freie sCD14 wird durch Plasmaproteasen erneut fragmentiert und es entsteht sCD14-ST. sCD14-ST kann aber auch durch Endozytose und anschließende intrazelluläre Phagozytose des CD14/LPS/LPB/TLR4-Komplexes direkt entstehen und daraufhin freigesetzt werden. Presepsin ist ein 13kDa großes Fragment, das das trunke N-terminale Ende von sCD14 darstellt und lediglich ein Abbauprodukt zu sein scheint. Da LPS ein spezifischer Wandbestandteil von gramnegativen Bakterien darstellt, könnte man postulieren, dass Presepsin hauptsächlich eine verlässliche Aussage bei Infektionen mit dieser Gruppe von Keimen liefert. Dabei handelt es sich um einen möglichen Weg, bei dem sCD14 freigesetzt wird. Tatsächlich führt die Aktivierung von Makrophagen durch unterschiedliche Stimuli wie Lipide, Peptidoglycane und weitere Oberflächenproteine von Bakterien ebenfalls zum Shedding von CD14. Es zeigen sich bei Infektionen mit Bakterien beider Kategorien und vor allem auch bei Fungämien deutlich erhöhte Presepsinspiegel [79, 80, 119, 131, 135, 152, 157, 162].

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Die Erkrankung der HAS wird bei ansteigender Lebenserwartung auch in den nächsten Jahren ein zunehmendes Kollektiv von Patienten darstellen, dass bis vor wenigen Jahren lediglich durch einen operativen Eingriff eine Heilung erfahren kann. Hierbei kommt erschwerend hinzu, dass die Mortalität nach durchgeführtem AKE im fortgeschrittenen Alter durch diverse sich entwickelnde Nebenerkrankungen drastisch steigt. Wie im vorherigen dargestellt, geht die Entwicklung eines SIRS ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einher. Für die Alternative der TAVI existieren bislang nur eine geringe Anzahl von Studien bezüglich der Verteilung von inflammatorischen Markerproteinen und dem Auftreten eines SIRS. Da die Prozedur der TAVI ohne Eingriff der HLM erfolgt, kommt es zu einem geringeren Kontakt zwischen Fremdoberflächen und den Blutbestandteilen. Daher wird folgende Haupthypothese dieser Arbeit gestellt:

Patienten, welche eine AKE mittels TF-TAVI erhalten, weisen eine geringere Ausprägung des SIRS als Patienten mit konventioneller AKE mit Einsatz der HLM auf.

Da die TF-TAVI gegenüber TA-TAVI auf Grund der fehlenden Thorakotomie zu einem geringeren operativen Trauma führt, wird im Falle eines Akzeptieren der Haupthypothese folgende Sekundärhypothese formuliert:

Patienten, welche eine TF-TAVI erhalten, weisen eine geringe Ausprägung des SIRS auf als Patienten mit TA-TAVI.

Hierzu wird der zeitliche Verlauf von pro- und antiinflammatorischen Biomarkern charakterisiert. In diesem Zusammenhang ist die Häufigkeit des Auftretens von zwei oder mehr positiven SIRS-Kriterien in Bezug auf die Studiengruppen interessant und die Frage, ob sich eine Verknüpfung mit den untersuchten Markerproteinen erlaubt. Einerseits soll hierbei die Gruppe der AKE mit den beiden Gruppen der TAVI, andererseits die beiden Gruppen der TAVI untereinander verglichen werden. Ziel der Charakterisierung der Zytokinantwort stellt eine verbesserte Risikostratifizierung dar.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Zur Beurteilung der verschiedenen Inflammationsprofile wurde eine prospektive monozentrische Kohortenstudie durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der kardiochirurgischen und kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH (Standort Gießen UKGM). Hierzu lag die Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Gießen vor (AZ 11/12).

2.2 Kollektiv

Während der laufenden Studie erfolgte der Einschluss von insgesamt 38 Patienten, die im Rahmen einer schweren Aortenklappenerkrankung einer operativen Versorgung bedurften. Neben der Indikation zur konventionellen Methode, bei hauptsächlich nicht kritisch Kranken ASA/EuroscoreII < 5, durch die herzchirurgische Abteilung, erfolgte der Entscheid bei multimorbiden Patienten im Konsens des Heart-Teams des UKGM. Die Auswahl zur Teilnahme als Studienpatient, erfolgte unter folgenden Kriterien.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Zustimmungsfähigkeit und schriftliche Einwilligung der/des Patientin/Patienten
- Patientenalter über 70 Jahre
- Indikation zum konventionellen Aortenklappenersatz oder zur minimalinvasiven transfemorale oder transapikalen TAVI

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Fehlende Zustimmungsfähigkeit
- Notfalleingriff
- Terminale Dialysepflichtigkeit
- Notwendigkeit eines Kombinationseingriffs (z.B. AKE und koronare Bypass-Operation)
- Steroidtherapie oberhalb der Cushingschwelle
- Drogenabusus

- Immunsuppression
- Tumorleiden in der Anamnese

2.3 Studienverlauf

Die Studie erfolgte im Zeitraum von 2013 bis 2014. Als Untersuchungszeitpunkte wurde ein präoperativer Zeitpunkt als Baseline (BL) definiert, zudem der Zeitpunkt Nahtende (NE), sowie jeweils 6, 24, 48 und 72 Stunden nach NE.

2.3.1 Präoperative Baseline

Alle Patienten wurden spätestens am Vortag der Operation mit ausreichender Bedenkzeit über die Ziele, Intention, Tragweite, Datenerhebung und deren Pseudonymisierung sowie über die möglichen Komplikationen durch eine Beteiligung an der Studie aufgeklärt. Nach Einwilligung in schriftlicher Form wurde neben der Erhebung von biometrischen Daten, vorangegangenen Operationen, Vorerkrankungen und Medikation, eine ausführliche Anamnese durchgeführt und dies in einem standardisierten Aufnahmebogen (s. Anhang) dokumentiert. Abschließend erfolgte die erste Blutentnahme (BE).

2.3.2 Postoperativer Verlauf

Die nächste BE wurde nach durchgeführter Operation bei NE gewonnen und alle folgenden während des intensiv- und oder normalstationären Aufenthaltes. Am Ende des Untersuchungszeitraumes erfolgte eine Erhebung von intra- und postoperativen Verlaufsparemtern, Komplikationen, Revisionen, Klinikaufenthaltsdauer sowie Entlassungsart in einem ebenfalls standardisierten Verlaufsbogen (s. Anhang). Zusätzlich wurden die Entlassungsbrieife, sowie Operations-Berichte archiviert. Als primären Endpunkt definierten wir den Tod. Nach Abschluss der jeweiligen Patientenakte wurden sämtliche Untersuchungsparameter sowie biometrische Daten in einer Excel[®] Quelldaten-Tabelle zusammengefasst.

2.4 Datenerhebung und Messmethoden

2.4.1 Probengewinnung

Nach BE zu den entsprechenden Zeitpunkten erfolgte neben dem Versand eines Routinelabors die Lagerung der zusätzlichen EDTA-Proben auf Eis bis zur Weiterver-

arbeitung. Nach Zentrifugation bei 2200 g für 10min erfolgte die Aliquotierung des Plasmas zu je 250 µl, die Beschriftung der Probe und das Einfrieren bei -80 °C.

2.4.2 Quantifizierung der Inflammationsreaktion

Zur Beurteilung der unterschiedlichen Inflammationsreaktion in den drei Studien-
gruppen wurde neben der Bestimmung der Leukozytenzahl, und der Konzentration des
CRP und PCT im Routinelabor eine Fluorescence Activated Cell Scanning (FACS) -
Analyse eines Zytokinsets sowie die Analyse weiterer Mediatoren mittels Enzyme
Linked Immunosorbent Assay (ELISA) und einer Point-of-Care-Analyse mittels
FASTPATH™ für Presepsin durchgeführt.

2.4.2.1 Parameter aus dem Routinelabor

Die Plasmaspiegel der Leukozyten, des CRP und PCT wurden durch das
hausansässige Zentrallabor (Leitung von Prof. Dr. Renz) ermittelt.

Hierbei liegen die Variationskoeffizienten für Leukozyten im Bereich von 2,78 bis
3,17 giga/l bei 2,15%, für den Bereich von 5,8 bis 6,6 giga/l bei 1,71% und für den Be-
reich von 15,1 bis 17,2 giga/l bei 1,52%.

Für die Messungen des CRP gilt für den Referenzbereich von 23,3 bis 30,9 mg/l
ein Variationskoeffizient von 2,5% und für Bereich von 40,1 bis 52,5 mg/l ein
Variationskoeffizient von 2,62%.

Für den Referenzbereich des PCT gilt von 1,15 bis 2,13 µg/l ein
Variationskoeffizient von 8,3% und für den Referenzbereich von 12,4 bis 18,6 µg/l ein
Variationskoeffizient von 4,6%.

Die Plasmaspiegel des TNI wurden durch das hausansässige Zentrallabor (Leitung
von Prof. Dr. Renz) ermittelt. Für den Referenzbereich von 0,015 bis 0,058 µg/l gilt ein
Variationskoeffizient von 9,52%, für den Bereich von 3,8 bis 5,7 µg/l gilt ein
Variationskoeffizient von 3,2% und für den Bereich von 9,8 bis 14,7 µg/l gilt ein Varia-
tionskoeffizient von 0,74%.

2.4.2.2 FACS

Zur Analyse von einem Teil der interessanten Zytokine wurde das BD™ CBA
Human Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit genutzt, in dem alle nötigen Reagenzien enthalten
sind. Hierbei handelt es sich um ein zytometrisches Bead Array, mit dem gleichzeitig

mehrere Proteine und ihre Konzentrationen mittels Durchflußzytometrie nachgewiesen werden können. Dieses Kit detektiert mit Hilfe von sieben unterschiedlich antikörperbeschichteten Beads folgende Zytokine: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , IFN γ und IL-17A. Der angegebene Detektionsbereich liegt bei 20 pg/ml bis 5000 pg/ml. Es ergeben sich hierbei folgende Variationskoeffizienten: IL-2 4-5 % in einem Bereich von 67,8-1238,5 pg/ml, IL-4 2-5 % in einem Bereich von 78,1-1231,2 pg/ml, IL-6 4-6 % in einem Bereich von 75,8-1284,1 pg/ml, IL-10 4-5% in einem Bereich von 76,2-1272,2 pg/ml, TNF α 6-8 % in einem Bereich von 75,1-1316,9 pg/ml, IFN γ 3-4% in einem Bereich von 69,6-1233,7 pg/ml und IL-17A 3-5% in einem Bereich von 76,9-1308,9 pg/ml.

Die gewonnenen Plasmaproben wurden kurz vor Verwendung aufgetaut. Die vorbereitenden Schritte erfolgten bis auf die letzte Resuspension nach Herstellerprotokoll. Zunächst wurden die Zytokin-Standards mit dem Assay Diluent aufbereitet und eine vorgegebene Verdünnungsreihe bis zu einer Verdünnung von 1:256 inklusive einer Negativkontrolle hergestellt. Daraufhin wurden die einzelnen Capture Beads (CB) in Abhängigkeit der Analytenanzahl in ein 5 ml Röhren Tube gepoolt. Auf ein ausgiebiges Durchmischen mittels MS1 Minishaker bei 2500 U/min wurde zwischen den einzelnen Arbeitsschritten geachtet, um ein zügiges Absetzen der CB zu verhindern. Da es sich bei den Proben um gefrorenes Plasma handelte, erfolgte ein Resuspendieren der CB mit dem Serum Enhancement Buffer. Nach Herunterzentrifugieren der gepoolten CB bei 200 g für fünf Minuten und Abziehen des Überstandes wurde der Buffer äquivalent hinzugegeben. Eine 30-minütige Inkubation bei Raumtemperatur und Dunkelheit wurde eingehalten.

Als nächster Schritt erfolgte die Herstellung aller zu messenden Proben. Die gepoolten CB wurden zu gleichen Teilen mit den Zytokin-Standards und den Analyten gemischt. Hierauf erfolgte die Zugabe des Detector Reagent, welches aus einem Phycoerythrin (PE)-konjugierten anti-human IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , IFN γ und IL-17A Antikörper-Gemisch besteht. Bei diesem Schritt kommt es zur Ausbildung von Sandwichkomplexen.

Nach dreistündiger Inkubation bei Raumtemperatur unter Dunkelheit erfolgte das Waschen der Proben mittels Wash Buffer (WB). Erneut folgte ein Herunterzentrifugieren bei 200 g für fünf Minuten und ein Abziehen des Überstandes. Anders als im Protokoll des Herstellers vermerkt resuspendierten wir nur mit einem

Drittel des WB Volumens. Diese Modifikation des Protokolls erfolgte aufgrund früherer Erfahrungswerte.

Zur Messung der Proben kam das FACSCalibur™ der Firma Becton Dickinson zum Einsatz. Zunächst erfolgte die Kalibrierung des Gerätes unter Verwendung der zugehörigen Templates, streng nach Vorgabe des Herstellers. Hierfür wurden die Cytometer Setup Beads mit dem WB 10-fach verdünnt und repetitiv gemessen. Dieser Schritt diente zur Anpassung der jeweiligen Messdiodenspannung um die gewünschten Zielparameter zu erreichen.

Das Prinzip der Analyse besteht aus der gleichzeitigen Messung zweier Fluoreszenzsignale. Zum einen das der CB im roten Bereich des FL4 Kanals, zum anderen das der PE-konjugierten anti-human-Antikörper im grünen Bereich des FL2 Kanals und dessen Intensität. Während die anti-human-Antikörper lediglich auf einer Wellenlänge ein Signal emittieren, unterscheiden sich die CB in ihrer abgestrahlten Wellenlänge. Hierdurch lassen sich gleichzeitig mehrere Zytokine in einer Messung bestimmen. Das in Abhängigkeit der Konzentration an die CB gebundene Analyt bindet seinerseits den PE-konjugierten Antikörper, welcher hierdurch aktiviert wird. Durch die standardisierte Menge der CB und angenommene homogene Verteilung des Analyts, lässt sich über die Signalstärke des PE-konjugierten Antikörpers im Vergleich zu den hergestellten Standards die Konzentration des Analyts messen.

2.4.2.3 ELISA

Ein weiterer Teil der relevanten Zytokine wurde mittels Human IL-1 beta/IL-1F2 Quantikine- und Human IL-18/IL-1F4- ELISA Kit von R&D Systems gemessen. Sämtliche benötigten Reagenzien bis auf steriles Wasser waren enthalten. Die Durchführung der Assays erfolgte streng nach den Angaben des Herstellers. Die Analyse basiert bei beiden Kits auf der gleichen Funktionsweise, dem quantitativen Sandwich Immunoassay. Auf einer Mikroplatte, welche mit einem vorfixierten monoklonalen Antikörper gegen ein Epitop des Analyts beschichtet ist, werden die Proben sowie eine definierte Standardreihe des Analyts aufgebracht. In einem zweiten Schritt erfolgt die Bindung eines weiteren monoklonalen Antikörpers, welcher sich gegen ein weiteres Epitop richtet. Dieser zweite, mit einer Peroxidase konjugierte Antikörper führt nach Umsatz eines Chromogens zu einer quantitativen Färbung in Abhängigkeit der Menge des vorhandenen Analyts. Nach Beenden der Reaktion mittels Zugabe einer Säure wird

die Extinktion im Vergleich zu der erstellten Standardkurve in einem Mikroplattenleser gemessen. Als Vorbereitung wurden die gewonnenen Plasmaproben sowie die Reagenzien kurz vor Verwendung auf Raumtemperatur gebracht.

2.4.2.3.1 *IL-1 beta/IL-1F2*

Zuerst wurde der WB durch Mischen von WB Concentrate und destilliertem Wasser hergestellt. Hiernach wurde eine Verdünnungsreihe aus dem Human IL-1 β Standard und dem Calibrator Diluent RD6C, von 3,9 bis 250 pg/ml, inklusive einer Negativkontrolle pipettiert. Nach Befüllen jedes Wells mit 50 μ l des Assay Diluent RD1-83, wurde diese mit 200 μ l der Proben und Standards bestückt. Nach zweistündiger Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Mikroplatte mittels WB dreimalig gewaschen, hierbei kamen dreimal 400 μ l des WB pro Well zum Einsatz. Auf eine vollständige Entfernung des WB wurde geachtet. Im nächsten Schritt wurden 200 μ l des Human IL-1 β Konjugate hinzugegeben und erneut für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Währenddessen erfolgte die Herstellung der Substrate-Solution aus dem Color Reagent A und B zu gleichen Teilen. Nach einem erneuten Waschvorgang applizierten wir 200 μ l der Substrate-Solution und ließen diese abgedunkelt bei Raumtemperatur für 20 Minuten einwirken. Zum Stoppen der Reaktion gaben wir 50 μ l der Stop-Solution hinzu und führten direkt danach die Absorbionsmessung mittels des Mikroplattenlesers Epoch der Firma Biotek durch. Zur Auswertung der Messungen kam die zugehörige Gen5™ Software zum Einsatz. Es ergeben sich hierbei folgende Variationskoeffizienten: IL-1 beta/IL-1F2 4,1-8,5 % in einem Bereich von 18,9-193 pg/ml.

2.4.2.3.2 *IL-18/IL-1F4*

Als erstes wurde die Wash Solution (WS) durch Mischen von Wash Concentrate und destilliertem Wasser hergestellt. Hiernach pipettierten wird eine Verdünnungsreihe aus dem Human IL-18 calibrator und dem Assay Diluent, von 25,6 bis 1000 pg/ml, inklusive einer Negativkontrolle. Nach Verdünnung der Proben auf 1:5 mit dem Assay Diluent wurde jedes well mit 100 μ l der verdünnten Proben und Standards bestückt. Nach einstündiger Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Mikroplatte mittels WS viermalig gewaschen, hierbei kamen viermal 400 μ l der WS pro well zum Einsatz. Auf eine vollständige Entfernung der WS wurde geachtet. Im nächsten Schritt wurden 100 μ l der Conjugate Solution hinzugegeben und erneut für eine Stunde bei Raumtempera-

tur inkubiert. Nach einem weiteren Waschvorgang applizierten wir 100 µl der Substrate Solution und ließen diese abgedunkelt bei Raumtemperatur für 30 Minuten einwirken. Zum Stoppen der Reaktion gaben wir 100 µl der Stop Solution hinzu und führten direkt danach die Absorbtionsmessung mittels des Mikroplattenlesers Epoch der Firma Biotek durch. Zur Auswertung der Messungen kam die zugehörige Gen5™ Software zum Einsatz. Es ergeben sich hierbei folgende Variationskoeffizienten: IL-18/IL-1F4 9,92-10,07 % in einem Bereich von 69,7-2621,1 pg/ml.

2.4.2.4 FASTPATH™

Das Point of care System FASTPATH™ ist ein Chemilumineszenz Enzym Immonuassay zur quantitativen Messung von Presepsin, bekannt auch als sCD14-ST. In einem ersten Schritt erfolgt die Bindung einer alkalischen Phosphatase tragenden polyklonalen sowie eines magnetischen partikeltragenden monoklonalen Presepsin-Antikörper. Hiernach erfolgt die Separation mittels der Magtration® Technologie, bei der ein Neodymmagnet die magnetischen Partikel während des Waschvorgangs in der Pipette fixiert. Danach wird das chemilumineszente Substrat inkubiert und in der Folge die Lichtintensität gemessen. Die zur Messung benötigte Kalibrierung erfolgte mit dem PATHFAST™ Presepsin Reagent Kit beiliegenden Kalibratoren und wurde für jede Charge oder spätestens nach vier Wochen erneuert durchgeführt. Zur Vorbereitung des Messvorgangs werden die benötigten Cartridges und die speziellen Pipettenspitzen in ein Gestell eingelegt, welches als Schlitten für den automatisierten Prozess dient. Jede Cartridge beinhaltet alle benötigten Chemikalien und besitzt eine Vertiefung in die 100 µl der Probe gegeben wird. Nach Starten des FastPath führt dieser sämtliche Schritt vollautomatisch durch. Die Ausgabe des Ergebnisses erfolgt direkt in pg/ml. Für den Messbereich von 20-20.000 pg/ml, ergibt sich eine untere Nachweisgrenze von 57,1 pg/ml bei einem Variationskoeffizienten von 10%.

2.4.3 Erhebungsbögen

Zur Dokumentation der Vorerkrankungen und erhobenen Befunde präoperativ sowie die Datenerhebung peri- und postoperativ kamen selbststrukturierte Erhebungsbögen zum Einsatz. (s. Anhang)

2.5 Statistik

Da sich die erhobenen Daten im Shapiro-Wilk-Test als nicht normal verteilt darstellten, erfolgte die weitere Auswertung mittels nichtparametrischer Verfahren. Für unsere wiederholten Messungen von mehr als zwei Gruppen kam der Friedman-Test mit anschließender Post-hoc-Analyse nach Dunn zur Verwendung. Bei zum Teil nicht vollständigen Datensätzen wurde anstatt dem Friedman-Test auf den Kruskal-Wallis-Test zurückgegriffen. Die Analyse zweier Gruppen erfolgte mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests bei gepaarten Stichproben. Zweiseitige Vergleiche kamen in allen Tests zum Einsatz, wobei Unterschiede ab einem p -Wert von $< 0,05$ als signifikant angenommen wurden. Die Ergebnisse der durchgeführten Messungen werden durch Box plots mit Whiskern, die den 1,5-fachen interquartilen Abstand (1,5 interquartile Range (IQR)) darstellen nach Tukey gezeigt. Einzelne Ausreißer wurden mittels Punkt dargestellt. In allen Tabellen wird das Signifikanzniveau durch Symbole (*) oder Nummernzeichen (#) angegeben, wobei *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ und ***: $p < 0,001$ und entsprechend gleich für #, ##, ### des jeweiligen Niveaus steht. Zur Erfassung der Rohdaten wurde zum einen Microsoft Excel Version 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) sowie zur Auswertung GraphPad Prism Version 6.0c (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika und demographische Daten

Von 38 Patienten erhielten 13 Patienten eine TF-TAVI, 12 eine TA-TAVI, und 13 eine AKE. Das Durchschnittsalter war mit 82 Jahren im Vergleich zu 73 Jahren bei den Patienten in den Gruppen der TA- und TF-TAVI höher als das der AKE (Tabelle 2). Gleichzeitig wiesen die Patienten der kathetergestützten Gruppen ein ausgeprägteres Risikoprofil auf (Tabelle 2). Die perioperativen Daten zeigten eine längere Operationsdauer im Rahmen der AKE, welches mit einer entsprechend längeren postoperativen Beatmungsdauer assoziiert war. Analog erhielten die Patienten mit AKE mehr Transfusionen und wiesen eine erhöhte Notwendigkeit für eine Katecholamintherapie auf (Tabelle 3).

	AKE	TA-TAVI	TF-TAVI
Patienten [n (%)]	13 (100)	12 (100)	13 (100)
Geschlecht männlich [n (%)]	6 (46)	4 (33)	3 (23)
Alter (Jahren) [min-max]	73 (70-88)	82 (77-89)	82 (74-89)
Vorerkrankungen [n (%)]			
Koronare Herzerkrankung	6 (46)	12 (100)	7 (54)
vorheriger Herzinfarkt	0 (0)	5 (42)	1 (8)
Akuter Herzinfarkt < 90 Tage	0 (0)	3 (25)	0 (0)
vorherige herzchirurgische Operation	0 (0)	3 (25)	3 (23)
vorherige kardiale Intervention	8 (62)	12 (100)	12 (92)
LVEF > 50%	8 (62)	8 (67)	8 (62)
Akute Herzinsuffizienz	8 (62)	10 (83)	11 (85)
Ventrikuläre Arrhythmien	2 (15)	0 (0)	1 (8)
Vorhoffarrhythmien	0 (0)	3 (25)	8 (62)
Extra kardiale Gefäßerkrankung	3 (23)	6 (50)	1 (8)
Schlaganfall	1 (8)	5 (42)	4 (31)
Neurologische Dysfunktion	0 (0)	1 (8)	0 (0)
Chronische Niereninsuffizienz	1 (8)	5 (42)	7 (54)
Chronische Lungenerkrankung	3 (23)	2 (17)	2 (15)
Pulmonale Hypertonie	2 (15)	6 (50)	6 (46)
Arterielle Hypertonie	11 (85)	12 (100)	13 (100)
Diabetes mellitus	1 (8)	6 (50)	5 (38)
Hyperlipidämie	6 (46)	10 (83)	6 (46)
Lebererkrankung	1 (8)	1 (8)	2 (15)

Tabelle 2. Demographische Daten, sowie Vorerkrankungen und erhobene Befunde. Angegebene Werte als absolute Zahlen und ihre relative Häufigkeit (n (%)), Alter als Durchschnitt und zugehöriges Minimum-Maximum. *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical*

Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction.

Mit Ausnahme des neu aufgetretenen Vorhofflimmers zeigten sich keine relevanten Unterschiede bei den postoperativen Komplikationen (Tabelle 4). Allerdings konnten nach der TF-TAVI mehr Patienten nach Hause entlassen werden, während Patienten nach AKE zu einem höheren Anteil in die Rehabilitation entlassen wurden (Tabelle 4).

Perioperative Parameter	AKE	TA-TAVI	TF-TAVI
Schnitt-Naht-Zeit (Minuten) [m (min-max)]	144 (103-285)	67 (56-103)	65 (40-157)
Beatmungsdauer (Stunden) [m (min-max)]	11 (3-792)	8 (2-19.5)	2 (1.5-3.5)
Intensivaufenthalt (Tage) [m (min-max)]	3 (1-31)	3 (1-6)	4 (2-41)
Katecholamintherapie [n (%)]	10 (77)	6 (50)	3 (23)
Erythrozytenkonzentrate [n (%)]	9 (69)	6 (50)	4 (31)
Thrombozytenkonzentrate [n (%)]	2 (15)	1 (8)	0 (0)
Frischplasma [n (%)]	1 (8)	2 (17)	0 (0)

Tabelle 3: perioperativ erhobene Parameter. Angegebene Werte als absolute Zahlen und ihre relative Häufigkeit (n (%)), sowie Median und zugehöriges Minimum-Maximum; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*

Postoperatives Outcome ≤ 30 Tage	AKE	TA-TAVI	TF-TAVI
Herzinfarkt [n (%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schrittmacherimplantation [n (%)]	1 (8)	1 (8)	3 (23)
Gefäßkomplikationen [n (%)]	1 (8)	1 (8)	5 (38)
Neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit [n (%)]	1 (8)	1 (8)	1 (8)
Apoplex [n (%)]	1 (8)	1 (8)	0 (0)
Delir [n (%)]	0 (0)	2 (17)	2 (15)
Pneumonie [n (%)]	2 (15)	3 (25)	3 (23)
Pneumothorax [n (%)]	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Pleuraerguss [n (%)]	7 (54)	7 (58)	6 (46)
Perikarderguss [n (%)]	3 (23)	1 (8)	1 (8)
Neu aufgetretens Vorhofflimmern [n (%)]	9 (69)	1 (8)	3 (23)
Krankenhausaufenthalt (Tage) [m (min-max)]	11 (7-31)	10,5 (5-22)	8 (4-41)
Entlassung nach [n (%)]			
Hause	2 (15)	5 (42)	10 (77)
Rehabilitation	10 (77)	6 (50)	1 (8)
anderes Krankenhaus	1 (8)	1 (8)	0
Exitus	0	0	1 (8)

Tabelle 4: postoperativ erhobene Parameter. Angegebene Werte als absolute Zahlen und ihre relative Häufigkeit (n (%)), Ausnahme Krankenhausaufenthalt als Median und zugehöriges Minimum-Maximum; Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve

3.2 Zytokinkonzentrationen und Verlauf von Akute-Phase-Proteinen

Von den durchgeführten FACS- und ELISA-Sets konnte für IL-1 β , -2, -4, -17A, TNF α und IFN γ in keiner der Proben ein Wert oberhalb des Detektionslimits (20 pg/ml, bzw. 3.12 pg/ml, bzw. 0,125 ng/ml) gemessen werden.

3.2.1 Zeitlicher Verlauf von Interleukin 6

Die Abbildung 3 zeigt für den zeitlichen Verlauf einen deutlich frühen Anstieg von IL-6 mit Spitzenwert zum NE in der Gruppe der AKE (Median: 73.4 pg/ml, IQR: 103 pg/ml), der dann bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nahezu unter die Nachweisgrenze wieder abfällt. Ein ähnlicher Verlauf ließ sich auch in der Gruppe der TA-TAVI mit einem Spitzenwert 24 Stunden nach NE erkennen (Median: 82.8 pg/ml, IQR: 143 pg/ml). Dazu im Kontrast zeigte sich in der Gruppe der TF-TAVI nur ein geringer, aber dennoch signifikanter Anstieg für IL-6 mit einem Spitzenwert 48 Stunden nach NE (Median: 40.6 pg/ml, IQR: 51,7 pg/ml).

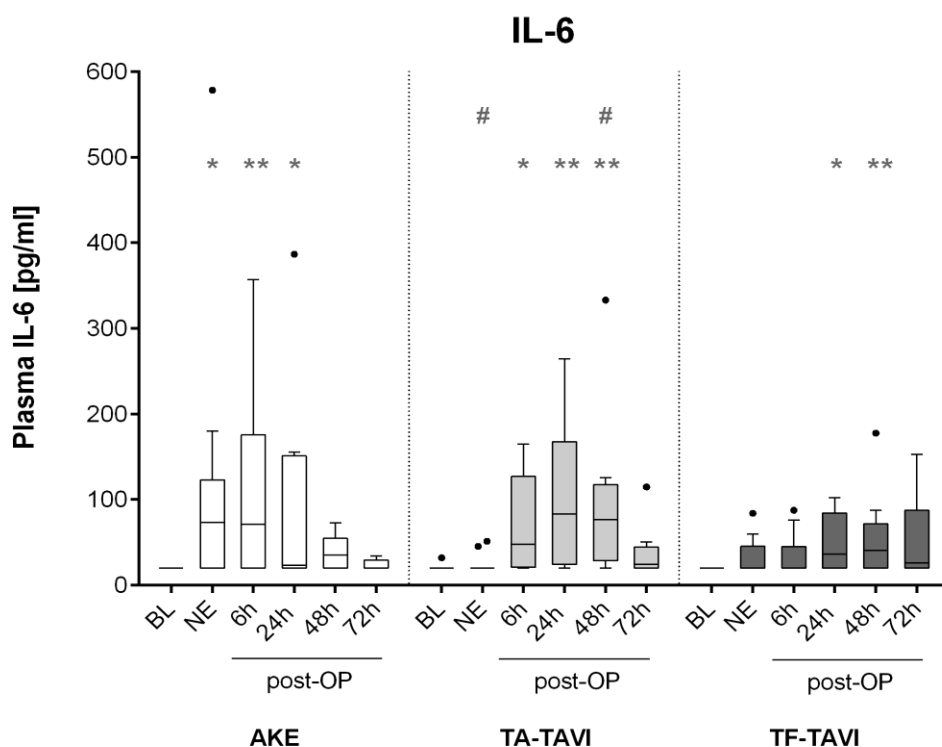


Abbildung 3: Verlauf von IL-6 in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in pg/ml; Tukey boxplots mit Whiskers die das 1,5 fache des IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. ‡: $p \leq 0.05$ im Vergleich zum gleichen Zeitpunkt zur AKE, */** $: p \leq 0.05/0.01$ im Vergleich zur BL der gleichen Gruppe; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*

3.2.2 Zeitlicher Verlauf von Interleukin 10

Die Abbildung 4 zeigt lediglich für die Gruppe der AKE ein Anstieg für IL-10 mit einem Maximum 24h nach NE (Median: 72.2 pg/ml, IQR: 110 pg/ml), während in den beiden TAVI-Gruppen nur einzelne Ausreißer zu messen waren.

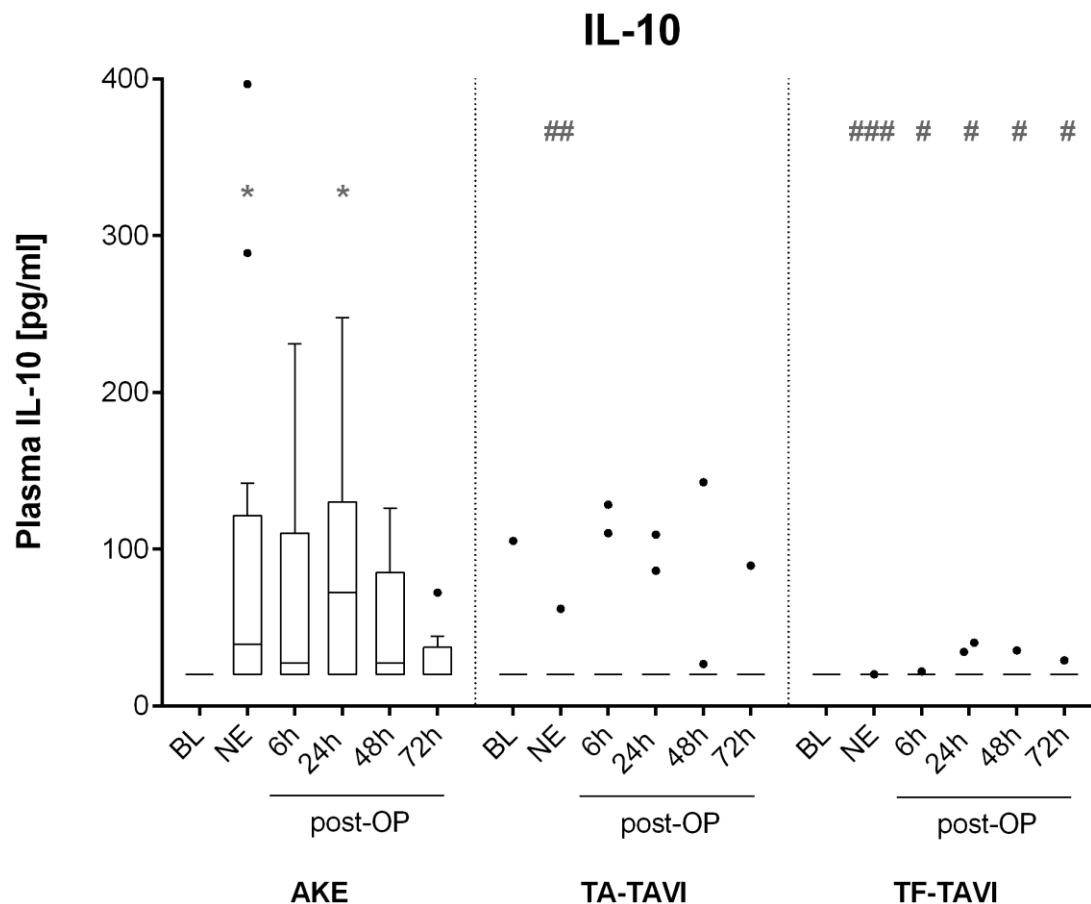


Abbildung 4: Verlauf von IL-10 in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in pg/ml; Tukey boxplots mit Whiskers die das 1,5 fache des IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. ###/###/###: $p \leq 0.05/0.01/0.001$ im Vergleich zum gleichen Zeitpunkt zur AKE, *: $p \leq 0.05$ im Vergleich zur BL der gleichen Gruppe; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*

3.2.3 Zeitlicher Verlauf von Interleukin 18

Die Abbildung 5 zeigt, dass bereits zur BL eine erhöhte Konzentration für IL-18 in allen drei Gruppen zu sehen ist. Während die Gruppen AKE und TF-TAVI dieses Niveau zu allen Zeitpunkten halten, steigt die Konzentration in der TA-TAVI zum Ende des Beobachtungszeitraums signifikant weiter an und erreicht einen Spitzenwert bei 72 Stunden nach NE (Median: 461,3 pg/ml, IQR: 308 pg/ml).

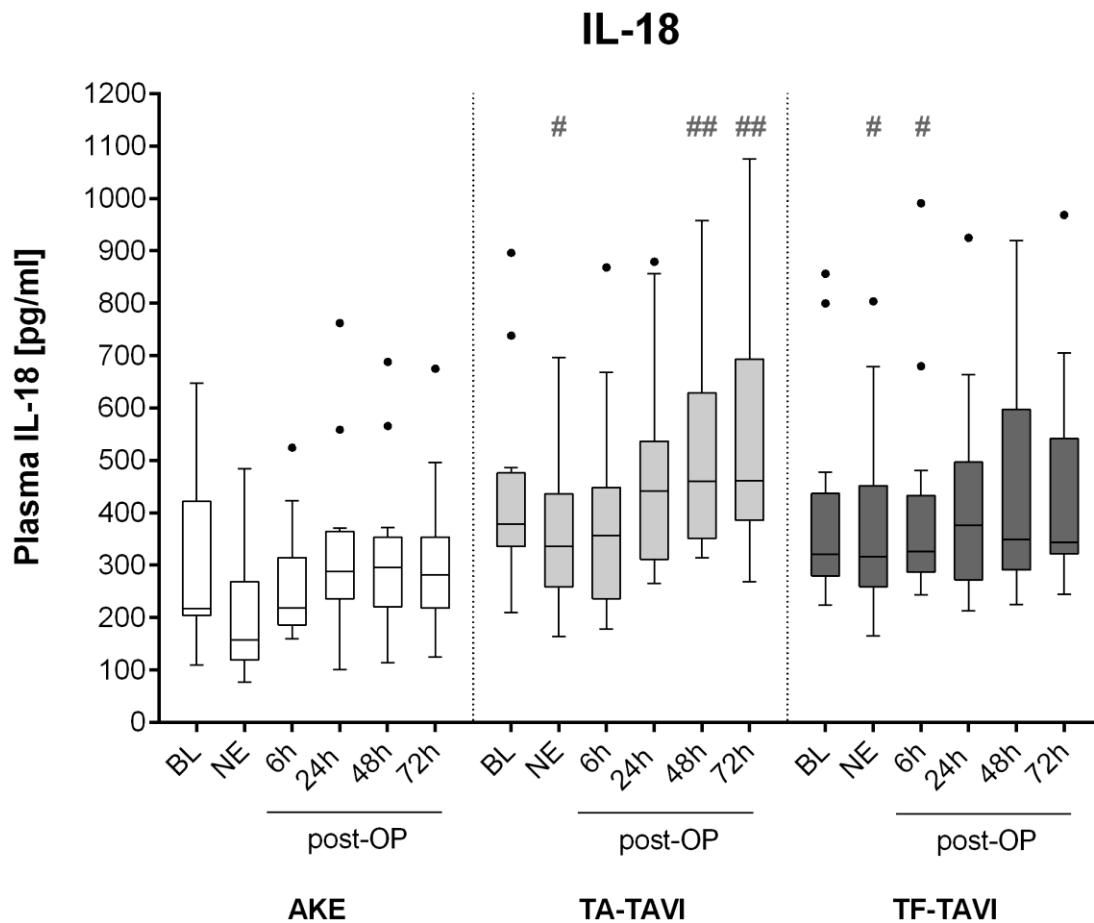


Abbildung 5: Verlauf von IL-18 in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in pg/ml; Tukey boxplots mit Whiskers die das 1,5 fache des IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. #/##: $p \leq 0.05/0.01$ im Vergleich zum gleichen Zeitpunkt zur AKE; Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve

3.2.4 Zeitlicher Verlauf des TNI

Wie in Abbildung 12 zu sehen, zeigen sich die Verläufe für die Gruppe der AKE und der TF-TAVI ähnlich, bei einem maximalen Peak sechs Stunden nach NE mit deutlich höheren Werten in der AKE-Gruppe (Median: 5,9 $\mu\text{g/L}$, IQR: 7,6 $\mu\text{g/L}$) und

hiernach signifikanten Abfall. In der TA-TAVI Kohorte zeigt sich der maximale Peak mit Latenz erst 24 Stunden nach NE (Median: 6,1 µg/L, IQR: 6,8 µg/L) und einer ange-deuteten Plateauphase von 6 auf 24 Stunden nach NE.

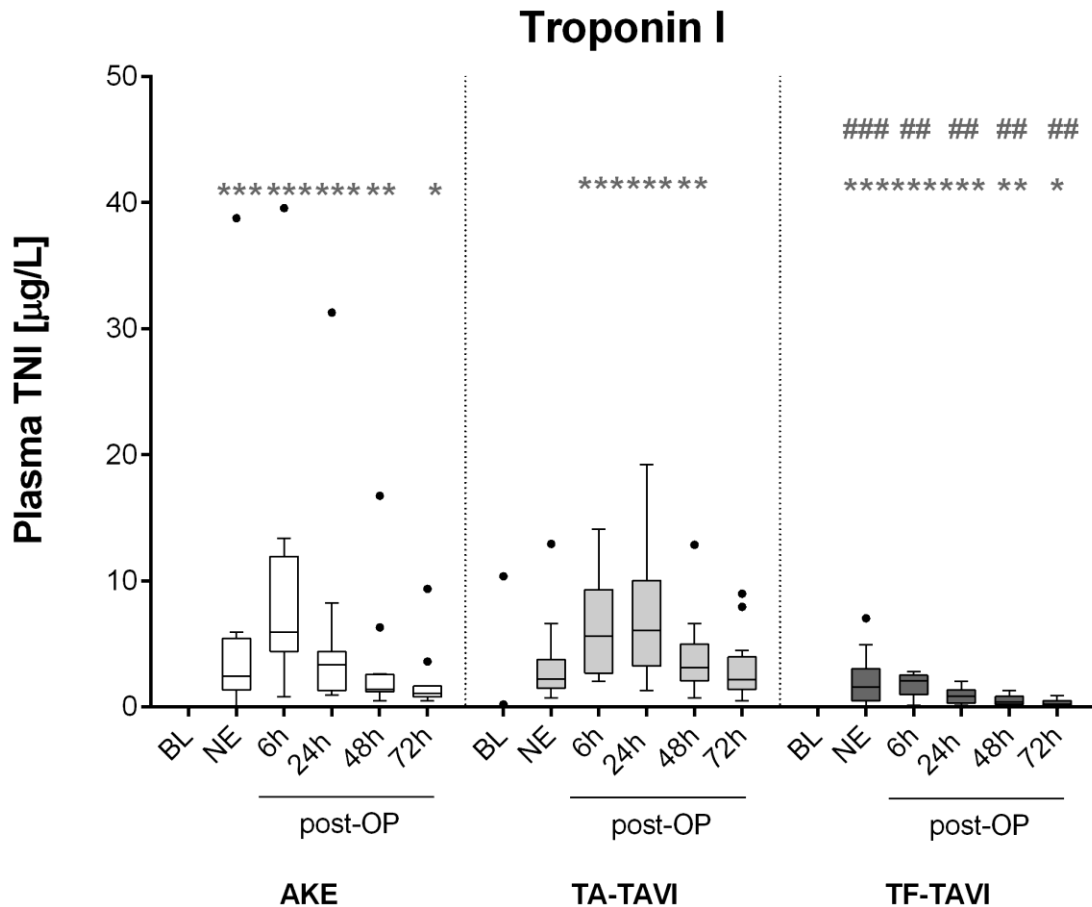


Abbildung 6: Verlauf von TNI in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in µg/L; Tukey boxplots mit Whiskers die das 1,5 fache des IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. #: $p \leq 0.05$ im Vergleich zum gleichen Zeitpunkt zur AKE, */**: $p \leq 0.05/0.01$ im Vergleich zur BL der gleichen Gruppe; Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve

3.2.5 Zeitlicher Verlauf von Presepsin: löslicher CD14 Subtyp

Die Abbildung 6 zeigt für alle drei Gruppen ein gleiches Ausgangsniveau, welches sich für die Gruppe der TF-TAVI über den Zeitverlauf nicht ändert. In den beiden Gruppen AKE (48 Stunden nach NE, Median: 398 pg/ml, IQR: 203,5 pg/ml) und TA-TAVI (72 Stunden nach NE, Median: 408 pg/ml, IQR: 173 pg/ml) stellt sich zu den späteren Zeitpunkten jedoch ein leichter und anhaltender signifikanter Anstieg dar.

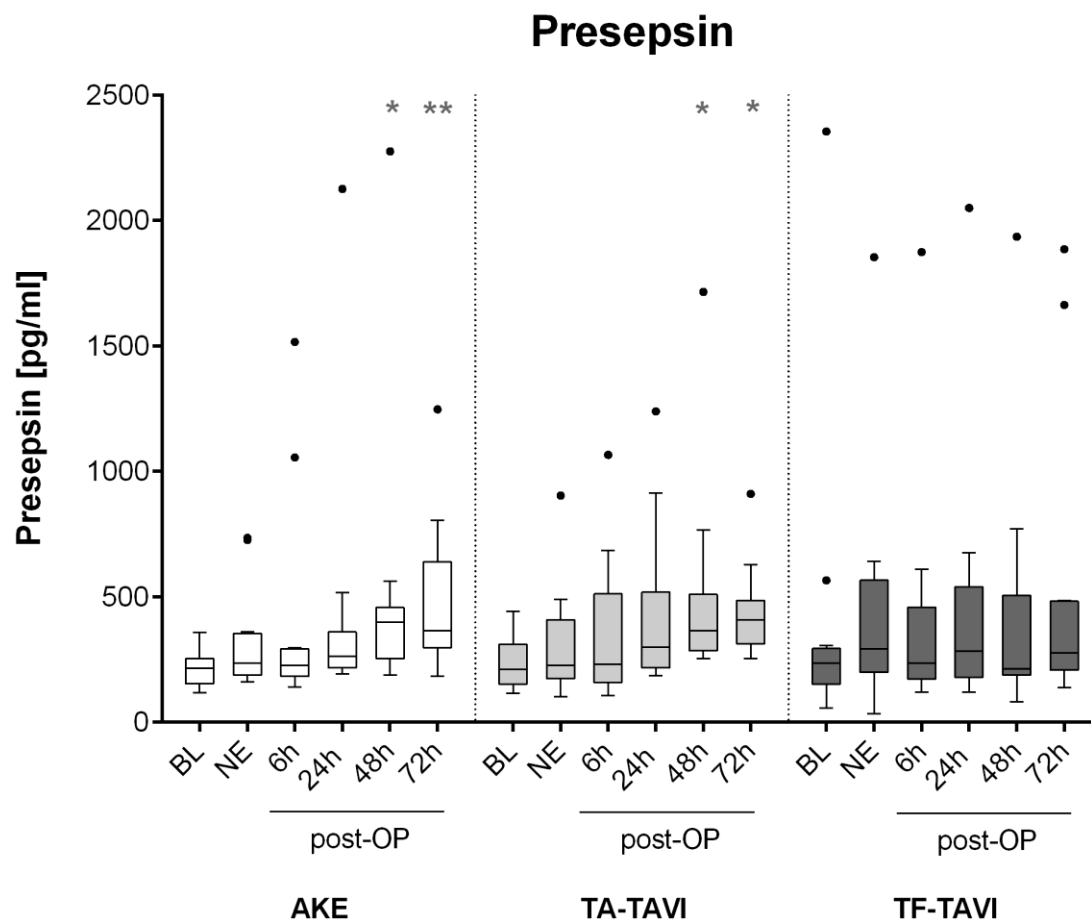


Abbildung 7: Verlauf von Presepsin in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in pg/ml; Tukey boxplots mit Whiskers die das 1,5 fache des IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. */**: $p \leq 0.05/0.01$ im Vergleich zur BL der gleichen Gruppe; Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve

3.2.6 Zeitlicher Verlauf des C-reaktiven-Proteins

In der Abbildung 7 stellt sich für alle Gruppen ein zunächst niedriger Verlauf dar. 24 Stunden nach NE zeigt die Gruppe der TF-TAVI lediglich einen Anstieg mit einem

Maximalwert an 72 Stunden nach NE (Median: 72 pg/ml, IQR: 74,7 pg/ml), während die beiden anderen Gruppen ein einander ähnliches Niveau erreichen (AKE: 48 Stunden nach NE Median: 190 pg/ml, IQR: 59 pg/ml; TA-TAVI: 72 Stunden nach NE Median: 166 pg/ml, IQR: 78 pg/ml).

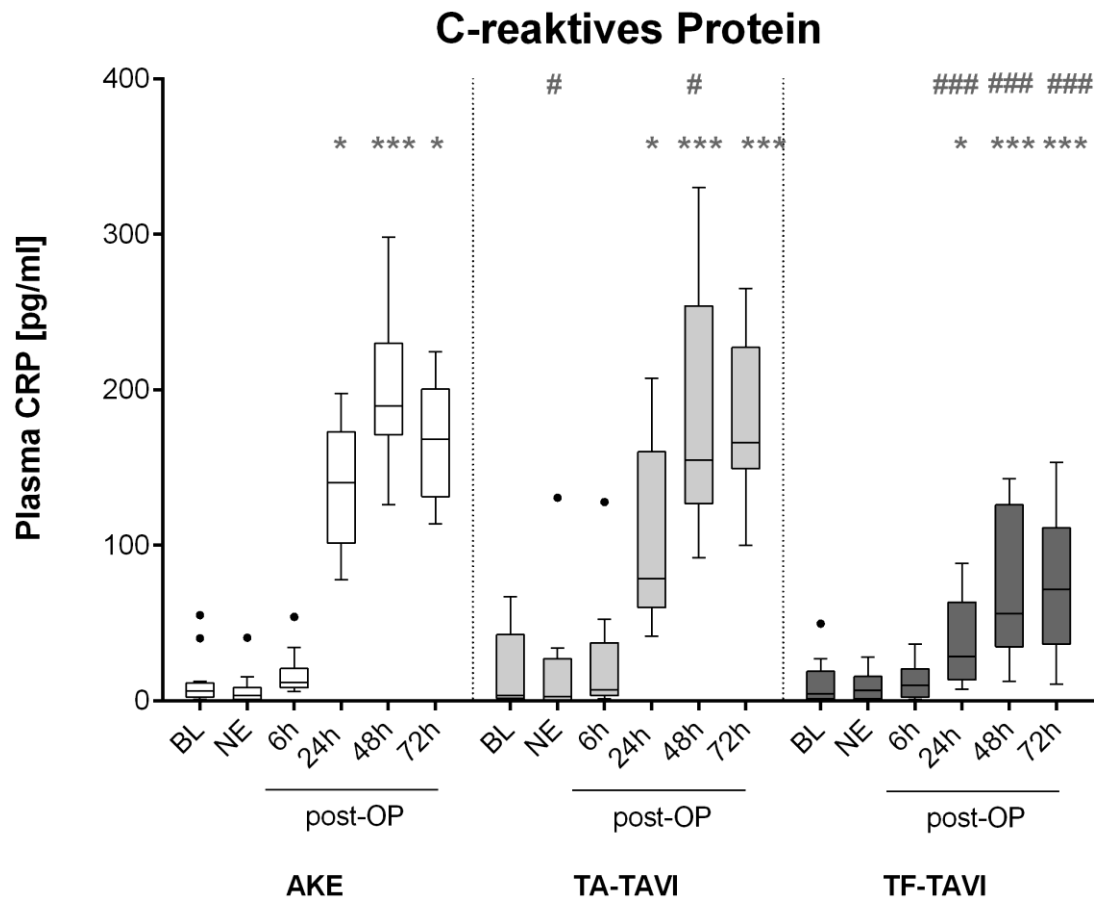


Abbildung 8: Verlauf von CRP in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in pg/ml; Median mit Whiskers die den IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. ###/###/###: $p \leq 0.001/0.0001$ AKE versus TF-TAVI zum gleichen Zeitpunkt, */**/***: $p \leq 0.05/0.01/0.001$ TA-TAVI versus TF-TAVI zum gleichen Zeitpunkt; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*

3.2.7 Zeitlicher Verlauf der Leukozytenanzahl

Wie in Abbildung 8 dargestellt zeigt sich der Verlauf der TF-TAVI nahezu unverändert über die gesamte Zeitdauer. Während der Verlauf der AKE Gruppe stetig ansteigt und sein Maximum 24 Stunden nach NE erreicht (Median: 12,3 Giga/L, IQR: 7,5 Giga/L), springt der Verlauf der TA-TAVI auf sein Maximum an 6 Stunden nach

NE (Median: 13,7 Giga/L, IQR: 3,1 Giga/L). Hiernach sinken die gemessenen Werte stetig ab.

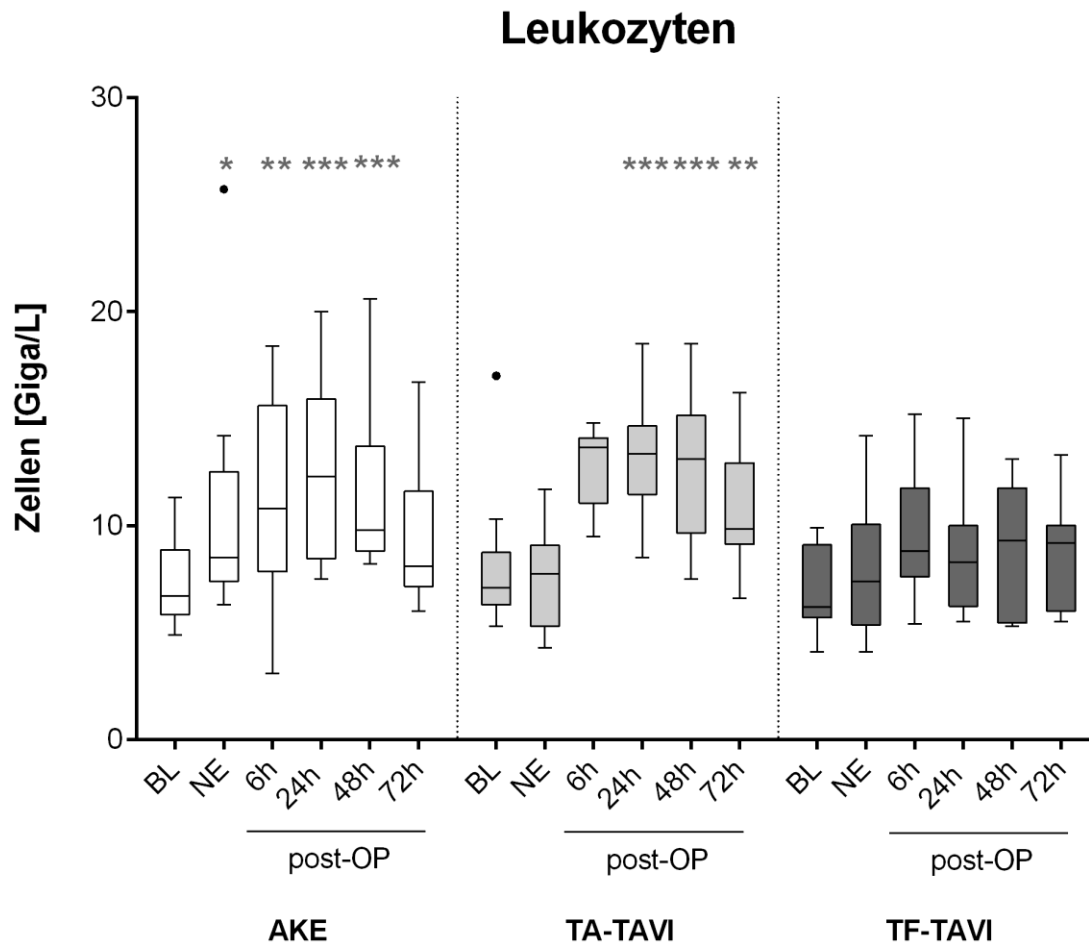


Abbildung 9: Verlauf der Leukozytenanzahl in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in Giga/l; Median mit Whiskers die den IQR überspannen. */**: $p \leq 0.05/0.01$ AKE versus TF-TAVI zum gleichen Zeitpunkt; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*

3.2.8 Zeitlicher Verlauf des Procalcitonins

Es zeigt sich lediglich in der Gruppe der AKE ein Anstieg oberhalb des Normbereichs von 0,5 ng/ml 48 Stunden nach NE (Median: 0,7 ng/ml, IQR: 1,05 ng/ml). Die Verläufe für die Gruppen der AKE und der TA-TAVI zeigen sich ähnlich, während kein Anstieg in der TF-TAVI detektierbar ist.

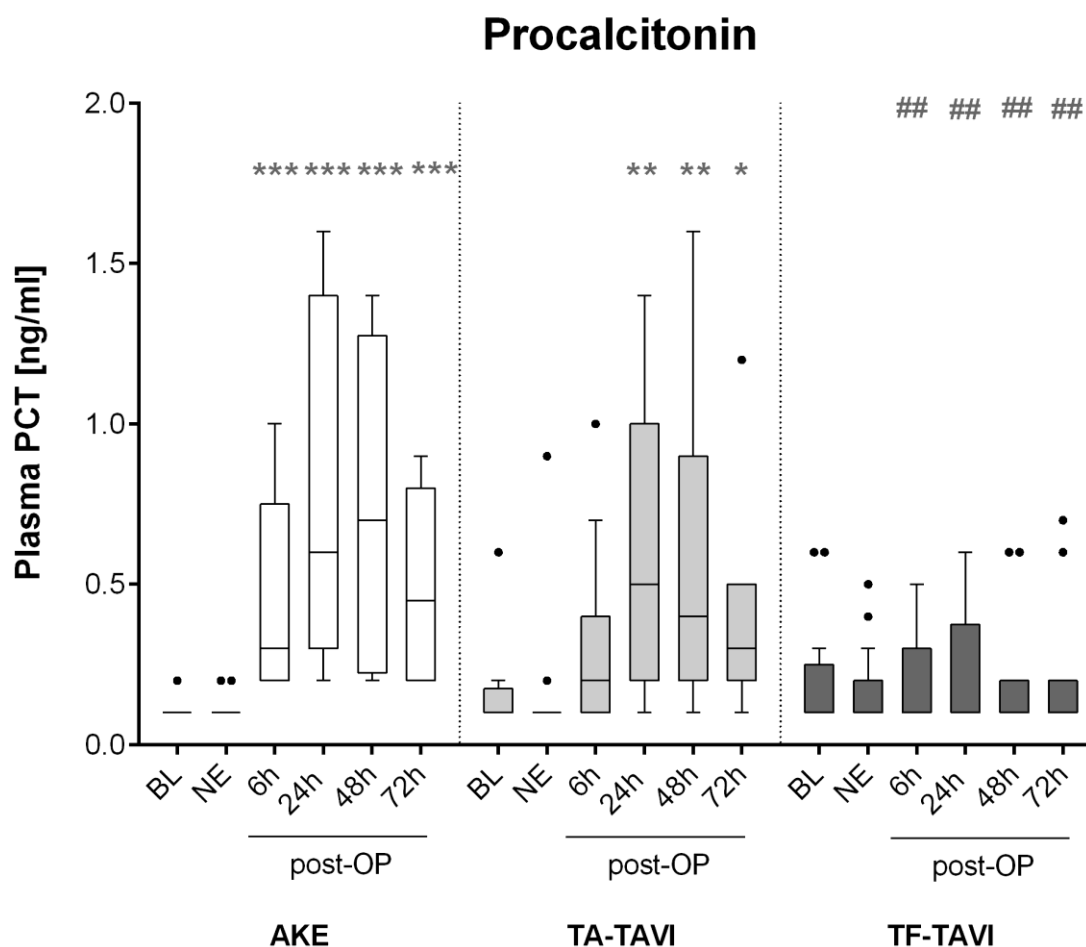


Abbildung 10: Verlauf des PCT in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in ng/ml; Median mit Whiskers die den IQR überspannen. ##: $p \leq 0.01$ AKE versus TF-TAVI zum gleichen Zeitpunkt, *: $p \leq 0.05$ TA-TAVI versus TF-TAVI zum gleichen Zeitpunkt; Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve

3.2.9 Häufigkeit von positiven SIRS-Kriterien

Die zur klinischen Beurteilung zur Verfügung stehenden SIRS-Kriterien zeigten eine unterschiedliche Kinetik. Hierbei wurde die Anzahl der Patienten bei denen zwei, drei oder alle vier positiven SIRS-Kriterien nachweisbar waren, dokumentiert und zwischen einer perioperativen sowie einer postoperativen Phase differenziert. Während in den ersten 12 Stunden nach der Operation lediglich 5 (38%) der AKE Gruppe und 9 (69%) der TF-TAVI Gruppe zwei bis drei positive Kriterien aufwiesen, zeigte die TA-TAVI Gruppe zu einem geringen Anteil auch vier positive Kriterien bei einem Gesamtanteil von 8 (67%). In dem Zeitraum von 12 bis 72 Stunden konnten bei der Mehrzahl

von 11 (92%) der TA-TAVI Gruppe zwei bis drei positive Kriterien detektiert werden, wobei kein positives Auftreten aller vier Kriterien zu verzeichnen war. Dahingegen zeigten die Gruppe der AKE neben einem starken Anstieg mit 9 (69%) und die stagnierende Gruppe der TF-TAVI 10 (77%) auch einen geringen Anteil von Patienten mit allen vier positiven Kriterien. Eine Übersicht bieten die Abbildungen 11 und 12.

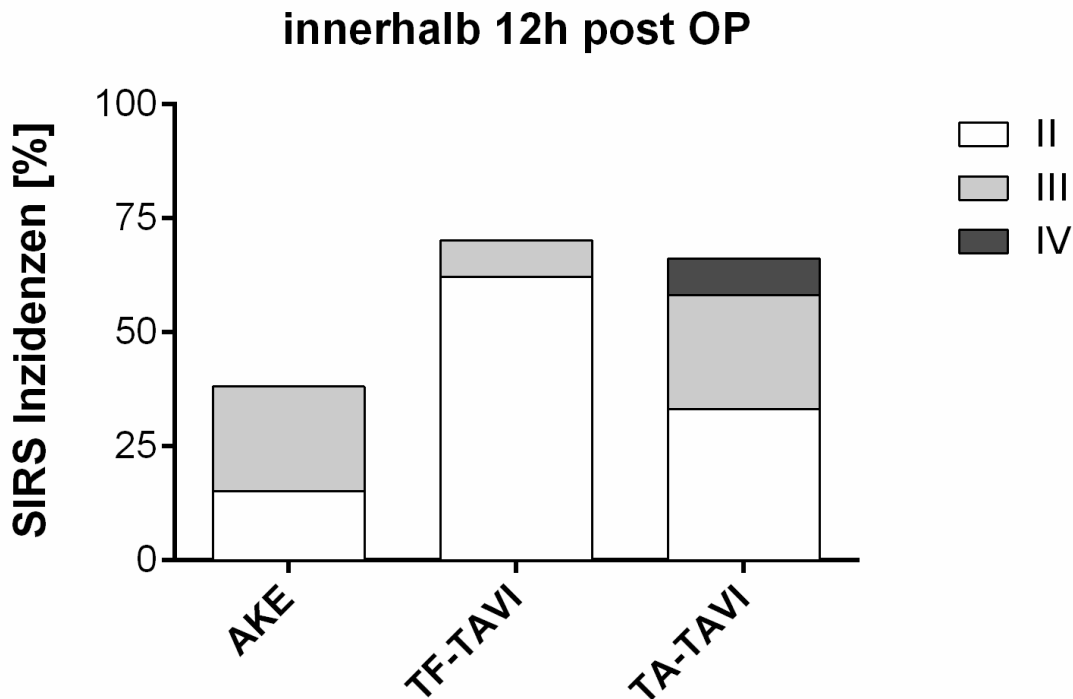


Abbildung 11: Häufigkeiten von positiven SIRS Kriterien in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI innerhalb der ersten zwölf Stunden nach NE. Häufigkeiten in Prozent. *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*

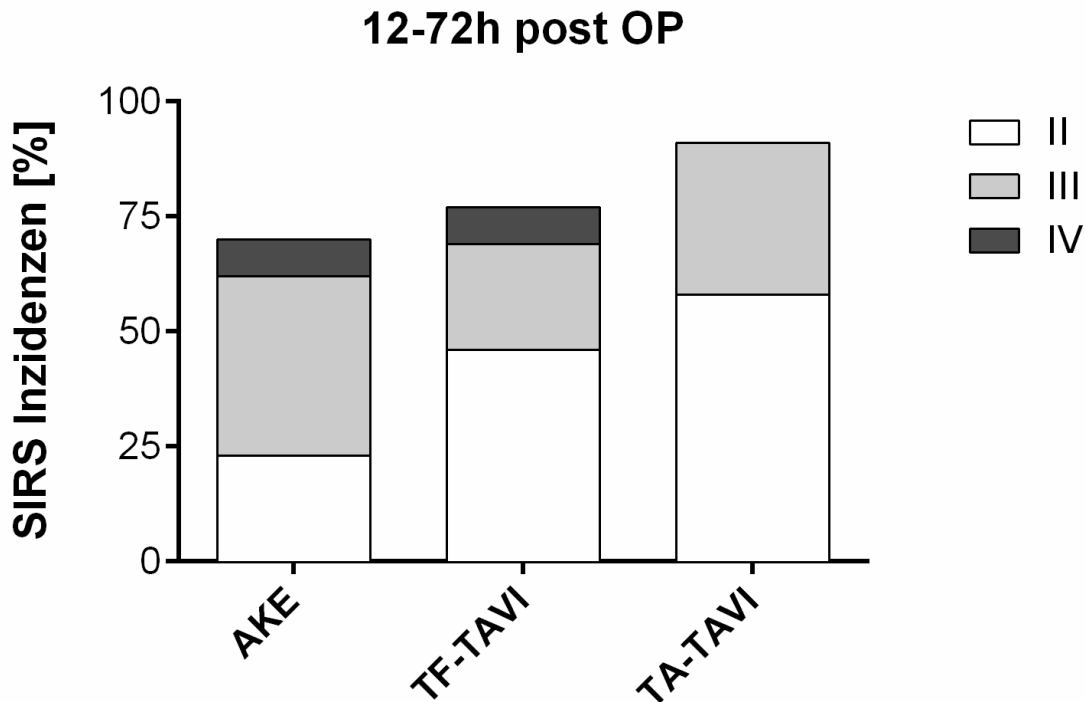


Abbildung 12 Häufigkeiten von positiven SIRS Kriterien Häufigkeiten von positiven SIRS Kriterien in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI innerhalb der späten postoperativen Phase. Häufigkeiten in Prozent. *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Das Patientenkollektiv

Da die Indikation zur Versorgung mittels des jeweiligen Verfahrens nicht randomisiert, sondern basierend auf den Empfehlungen der European Society of Cardiology und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery erfolgte, ließ sich eine Normierung der Kollektive in Bezug auf Vorerkrankungen und OP-Risiko nicht umsetzen. Dennoch zeigen sich Überschneidungsbereiche, in denen die Entscheidung, welches Verfahren eingesetzt werden soll, nicht eindeutig mittels eines Scoringsystems oder durch das Alters des Patienten definiert ist, sondern bei denen eine interindividuelle Risikoabwägung durch das Heart-Team getroffen und nicht zuletzt der Patientenwille berücksichtigt wurde. Da aufgrund der geringeren Komplikationsrate der TF-TAVI dieses Verfahren zu bevorzugen ist und die operative Versorgung während

des Studienverlaufs zunehmend in Lokalanästhesie mit komplementierender Analgosedierung durchgeführt wurde, ergaben sich die niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen. Um zumindest in einem Teilbereich annähernd ähnliche Verhältnisse herzustellen, wählten wir als generelles Einschlusskriterium ein Alter über 70 Jahre [8, 32, 78].

4.1.2 Die Probengewinnung

Die Gewinnung der Proben erfolgte präoperativ nach Punktion einer peripheren Vene und postoperativ über die zur Operation eingebrachten arteriellen oder zentralvenösen Zugänge sowie nach Punktion einer peripheren Vene. Ein Unterschied in der Zusammensetzung aufgrund des Punktionsortes der gewonnen Proben ist nach Yang et al. nicht zu erwarten [156].

4.1.3 Vergleich der Methodik zur vorhandenen Literatur

Die TAVI ist aus technischer Sicht die kausale Therapie einer HAS mit der geringsten Invasivität. Allen voran die Methode mittels eines Gefäßzuganges über die Arteria femoralis, welche korrekterweise auch nicht zu den chirurgischen, sondern den interventionellen Eingriffen gezählt wird. Die hier vorgelegte Studie sollte die Frage nach der immunologischen Antwort klären und konnte nachweisen, dass auch hier die TF-TAVI mit der geringsten Immunreaktion – gemessen anhand von diversen Biomarkern – assoziiert ist. Die eingeschlossenen Patienten sollten bewusst die jeweilige Gruppe des Patientenkollektives zu dem dazugehörigen Eingriff repräsentieren. Insbesondere der Vergleich zwischen den drei Studiengruppen TF-TAVI, TA-TAVI und AKE sollte dies bezüglich berücksichtigt werden, da bisher durchgeführte Studien nicht alle drei Patientengruppen untersuchten. So analysierte Sinning et al. die inflammatorische Reaktion lediglich in der Gruppe der TF-TAVI in Bezug auf das Auftreten eines SIRS [134]. Stähli und Kollegen schlossen ähnliche Kollektive ein, beschränkten sich aber auf die eher unspezifischen Entzündungsparameter wie CRP und Leukozytenzahl [137]. Ein gleichartiges Spektrum von Zytokinen wurde durch die Arbeitsgruppe um Adrie et al. untersucht, welche aber ebenfalls keine TA-TAVI Gruppe beinhaltete [2]. Einen Vergleich beider chirurgischen Methoden strebten Goetzenich et al. an, ohne die TF-TAVI zu berücksichtigen [54]. Die einzige Studie, welche sowohl in der Gruppierung als auch in der Auswahl der Untersuchungsparameter eine vergleichbare, aber hier deutlich reduzierte Struktur mit

weniger Zeitpunkten und geringerer Anzahl an Zytokinen zeigt, wurde von Erdoes et al. durchgeführt [41]. Somit ist diese Arbeit die erste, welche sich um den Vergleich aller derzeit standardisierten Verfahren zur kausalen Therapie der HAS unter Berücksichtigung eines breiten Spektrums an Zytokinen inklusive neuerer Sepsismarker bemüht.

4.2 **Diskussion der Ergebnisse**

4.2.1 *Interleukine*

4.2.1.1 **Interleukin 6**

Es ist bekannt, dass IL-6 eine essentielle Rolle nach einem Myokardinfarkt spielt, in dem es zum Einen proinflammatorische Reaktionen reguliert und zum Anderen eine direkte antiinflammatorische Wirkung ausübt, welche ein initial übermäßiges Ausweiten der Infarktnarbe verhindert. Gleichzeitig begünstigt es aber auch das nach Infarkt folgende kardiale Remodeling, welches mitverantwortlich für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist [62]. Diverse Studien zeigen eine ungünstige Prognose bei erhöhten IL-6-Spiegeln und dass es als Prädiktor zur Identifizierung von asymptomatischen Risikogruppen dient [5, 17, 28, 44, 51]. Unsere Untersuchungen zeigen eine ausgeprägte Reaktion bei beiden chirurgischen Verfahren, aber nur einen milden, im Untersuchungszeitraum dabei aber anhaltenden Anstieg für den interventionellen Ansatz. Diese Verläufe bestätigen die Ergebnisse von Sinning et al. bezgl. der TF-TAVI [134] sowie die Ergebnisse von Adrie et al. für die AKE und TF-TAVI mit leichtem Unterschied im zeitlichen Auftreten des Peaks. Dieser Unterschied ist am ehesten einer unklaren Definition des Zeitpunktes Aufnahme auf Intensivstation zu zuschreiben [2]. Goetzenich und Kollegen zeigten eine ähnliche Kinetik und Maximalwerte für die TA-TAVI, aber deutlich höhere Konzentrationen in der AKE Gruppe [54]. Mögliche Erklärungen könnten die längere Schnitt-Nahtzeit, ein anderer Aufbau der Herz-Lungen-Maschine oder auch ein unterschiedliches medikamentöses Regime intraoperativ sein [33, 59, 155]. Die Arbeitsgruppe Erdoes et al. zeigte eine ähnliche Kinetik der vergleichbaren Maximalwerte in allen Gruppen, bis auf die der TA-TAVI, welche eine deutlich stärkere Antwort als Goetzenich et al. und unsere Arbeitsgruppe präsentiert. Da die operative Methodik in allen drei Studien gleich war, die Patienten zum Erreichen des Apex cordis einzig in der Studie von Erdoes einlungenventiliert wurden, scheint dies eher dadurch begründet als durch das direkte Trauma des Herzmuskels. Hierbei

könnten neben mechanischem und oxidativem Stress durch die Beatmung mit hohem Sauerstoffanteil auch Ischämie-Reperfusion-Phänomene verantwortlich zu sein [21, 108, 126, 153].

4.2.1.2 Interleukin-10

Für das klassisch antiinflammatorische Effekte ausübende IL-10 ist seit langem bekannt, dass es während der Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation zu nachweisbaren Plasmaspiegeln kommt [58, 72]. Zudem konnte unter dem Einfluss von IL-10 eine Protektion des Myokards vor Ischämie-Reperfusionsschäden nachgewiesen werden [53]. Therapeutische Versuche, dieses Interleukin bei Autoimmunerkrankungen zu nutzen, gestalteten sich bisher frustan. Lediglich durch Injektion in betroffene Hautpartien bei der Psoriasis konnte ein positiver Effekt erzielt werden [124]. IL-10 weist eine ausreichende Prädiktion für das Auftreten eines akuten Nierenversagens, welches als Folge und Kompensation der vorangegangenen Nierenschädigung zu sehen ist auf. Gleichzeitig zeigen Patienten im Langzeitverlauf aber eine niedrigere Mortalität nach herzchirurgischem Eingriff [159]. Die Ergebnisse der hier durchgeführten Untersuchungen zeigen bis auf einzelne Ausreißer für die beiden TAVI-Gruppen keine messbaren Werte für IL-10 und decken sich mit denen von Adrie et al.. Die Arbeitsgruppen Goetzenich et al. und Erdoes et al. konnten Werte detektieren, die unterhalb der Nachweisgrenze des hier verwendeten FACS Kits lagen, welche sich aber zwischen den beiden Arbeitsgruppen deutlich im Maximalwert und Verlauf unterscheiden. Diese generelle Diskrepanz setzt sich auch für die AKE-Gruppe fort. Während die Höchstwerte von Goetzenich et al. bei NE vergleichbar mit den hier gemessenen Höchstwerten sind, zeigt sich in den vorliegenden Messungen nach 24 Stunden ein höherer Gipfel, der aufgrund des Studiendesign von Goetzenich et al. nicht gezeigt werden konnte. Die Erhebungen von Adrie et al. erscheinen insgesamt niedriger und zeigen keinen zweiten Anstieg nach 24 Stunden. Die Studiengestaltung von Erdoes und Kollegen beinhaltet keinen Zeitpunkt zum NE und zeigt dafür ebenfalls nach 24 Stunden den Höchstwert, bei allerdings deutlich geringerer Konzentration [2, 41, 54]. Eine Erklärung könnte die Verwendung unterschiedlicher Kardioplegielösungen sein, da es bei Verwendung von kalter Lösung zu einer geringeren Ausschüttung von IL-10 kommt [146]. Dies würde aber nicht die geringeren Plasmaspiegel in den TAVI Gruppen erklären, da diese keine solche Lösung erhalten haben. Hier könnten prozedurale Gründe den Unterschied erklären, allem voran eine Verzögerung in der

Verarbeitung, da IL-10 eine relativ kurze Halbwertszeit hat [124]. Bei den Arbeiten mit niedrigen IL-10-Plasmaspiegeln, erreichte die Probe das Labor scheinbar ungekühlt. Während bei Erdoes et al. die Messungen direkt durchgeführt wurden, erfolgte bei Adrie et al. nach nun gekühlter Plasmaseparation das Lagern der Probe bei -80 °C. Die von unserer Arbeitsgruppe erhobenen Daten für IL-10 lassen einen immunmodulatorischen Vorteil für Patienten vermuten, die eine Versorgung mittels AKE erhalten.

4.2.1.3 Interleukin 18

Im Kontrast zu Erkrankungen wie z.B. der altersabhängigen Makuladegeneration, des metabolischen Syndroms oder den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bei welchen eine Nichtnachweisbarkeit von IL-18 mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, zeigt sich bei der Atherosklerose, der Aortenklappensklerose sowie im Outcome nach Myokardinfarkt ein prognostisch günstiger Effekt. Vor allem über die Aktivierung des NF- κ B Pathways und sekundär vermehrt anfallendem IL-1 β sowie TNF scheinen diese Effekte vermittelt zu werden [104, 160]. Die von unserer Arbeitsgruppe gemessenen Plasmaspiegel zeigen in allen drei Gruppen ein ähnliches Ausgangsniveau, welches nur in der TA-TAVI-Kohorte nach 48 und 72 Stunden signifikant ansteigt und persistierte. Erneut zeigen die Daten von Adrie et al. niedrigere Werte und keine signifikante Veränderung im Verlauf [2]. Ermittelte Konzentrationen durch Studien an herzchirurgisch operierten Patienten schlossen als Kontrollgruppe gesunde Probanden ein, deren IL-18-Spiegel ein vielfaches oberhalb der von Adrie et al. gemessenen Werte lagen [38, 45]. Betrachtet man die von Jefferis et al. gemessenen Baselinedaten an einer Kontrollgruppe im vergleichbaren Alter, welche ebenfalls größere Plasmaspiegel erhoben haben, so stellen sich die Daten von Adrie et al. als diskutabel dar [66]. Methodische Unterschiede wie die Verwendung anderer Analyzing-Kits, aber auch die fehlende Kühlung bei Abnahme der Probe könnten hier eine Rolle zu spielen.

Die Tatsache, dass ausgerechnet in einer Risikogruppe signifikant erhöhte IL-18 Plasmaspiegel über längere Zeit persistieren, lässt negative Folgen vermuten. In diversen Studien, die sich mit der Wirkung von IL-18 und dessen Blockade in vitro und im Mausmodell beschäftigt haben, konnte gezeigt werden, dass erhöhte Spiegel von IL-18 zu einer Hypertrophie und Fibrosierung des untersuchten Myokards führen [107, 160]. Eine hieraus resultierende Relaxationsstörung und damit die Ausbildung einer Herzinsuffizienz ist im Zusammenhang mit dem deutlich vorerkrankten

Patientenkollektiv ein ungünstiger Faktor. Nicht zuletzt scheint IL-18 neben einer chronischen auch eine akute Verschlechterung der Kontraktilität und Relaxation zu bedingen, ein Umstand, der in der postoperativen Betreuung durchaus Berücksichtigung finden sollte [150]. Während IL-18 nur mäßig stark als Prädiktor für eine Koronarsklerose dient [67], konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz und erhöhten IL-18-Spiegeln nach MI eine deutlich gesteigerte Mortalität in den nächsten zwei Jahren zu erwarten ist [45]. Bei Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterzogen, schien in Abhängigkeit der im Urin gemessenen IL-18-Konzentration sowohl die Notwendigkeit zur Dialysetherapie in der ersten Woche als auch die Wahrscheinlichkeit einer deutlich verzögerten Transplantatfunktion voraussagbar zu sein [57]. Um die Relevanz unserer gemessenen Werte abschließend zu beurteilen, sollte man die Anwesenheit des natürlichen Antagonisten IL-18bp bestimmen und den Quotienten aus IL-18/IL-18bp betrachten. Obwohl in gesunden Probanden eine deutlich höhere IL-18bp Konzentration zu finden und die Affinität von IL-18 zu IL-18bp ebenfalls stärker als zu seinem zugehörigen Rezeptor ausgeprägt ist, liegt dieses Interleukin zu ca. 85% frei im Plasma vor [105]. Verschieben sich diese Verhältnisse zu einem größeren Anteil freien IL-18, so ist sein Bindeprotein nicht mehr in der Lage eine überschießende inflammatorische Reaktion abzufangen. Dies wird als eine der möglichen Ursachen bei der Wegnerschen Granulomatose und auch dem Systemischen Lupus erythematosus diskutiert. [36]. Therapeutische Ansätze zur Nutzung aus Tiermodellen bestehen somit und stellen eine mögliche Adaption für klinische Testungen dar.

4.2.2 Troponin I

TNI wird seit über zwanzig Jahren zur Diagnostik des MI genutzt. Seine klinisch günstige Kinematik in Kombination mit einer hohen Spezifität führen zu einer zuverlässigen Diagnostik eines MI. Die Höhe des gemessenen TNI-Wertes gibt zusätzlich einen Ausblick auf die Größe des geschädigten Areals [73]. Wie schon angemerkt ist der Untergang von Herzmuskelzellen ein immenser inflammatorischer Trigger über die Freisetzung von DAMP's [158]. In der Sepsis konnte von Mehta et al. gezeigt werden, dass TNI Level sowohl mit einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion, als auch bei hohen TNI Leveln mit einer Verschlechterung des Outcomes korrelierten [94]. Die Kenntnis über den Verlauf bietet somit nicht nur hieraus die Notwendigkeit von Therapiemaßnahmen wie eine Herzultraschalluntersuchung oder eine Koronarangi-

graphie abzuleiten, sondern auch den Rückschluss auf dessen wesentlichen Anteil an der Inflammation zu ziehen. Es zeigen sich erneut vergleichbare maximal Werte in den chirurgischen Gruppen, während die minimalinvasive Gruppe deutlich niedrigere Werte bietet. Die erhobenen Werte von Adrie et al zeigen in der AKE Gruppe deutlich niedrigere Maxima die zu einem früheren Zeitpunkt ihren Peak entwickelten [2]. Ricart et al untersuchten geschlechtsspezifische TNI Unterschiede nach AKE und fanden hierbei mit den unseren vergleichbare Maximalwerte [120]. Dies könnte den unterschiedlichen Zeitpunkten geschuldet sein, da bei Adrie et al. zwischen Intensivaufnahme und der nächsten BE ein deutlich längeres Zeitintervall lag. Zusätzlich erfolgte keine Untersuchung von TA-TAVI Patienten deren verzögerter TNI-Anstieg und dessen Persistieren eine anhaltende Inflammation nahe legt.

4.2.3 Weitere Inflammationsmarker

Da Traumata wie Verletzungen und Operationen immer eine immunologische Antwort nach sich ziehen, welche von einer ablaufenden Infektion zu differenzieren sind, ist man auf der Suche nach Markerproteinen, die eine möglichst genaue Differenzierung zwischen Sepsis und postoperativem SIRS zulassen. Bisher wurde kein Biomarker mit ausreichender Sensitivität und Spezifität identifiziert. Von der Sepsis abzugrenzen ist die Entwicklung eines SIRS, welches keine Infektion darstellt, aber ebenso eine deutlich erhöhte Mortalität nach sich zieht [46, 130]. In diesem Zusammenhang wurden die beiden neueren Parameter PCT und Presepsin in diversen Studien auf ihren Stellenwert verglichen [40, 61, 92, 115, 123, 141].

4.2.3.1 Presepsin

Presepsin stellt als Abbauprodukt von sCD-14 einen Biomarker dar, welcher im Zusammenhang kurz nach der Aktivierung von Makrophagen sehr früh im Blutkreislauf zu finden ist. Der Nachweis gelingt sogar vor dem Auftreten der Interleukine IL-1 und IL-6, welche mitverantwortlich für die Synthese von CRP und PCT sind [25]. Dieser Vorteil könnte einen frühzeitigeren Hinweis für eine Blutstrominfektion geben [18, 92]. Während Verläufe von Presepsin nach klassischen herzchirurgischem Eingriff bereits publiziert wurden, zeigt unsere Studie erstmalig Daten für beide TAVI-Varianten [117, 123]. Es fällt bei den ermittelten Konzentrationen eine stabile und somit durch den Eingriff relativ unbeeinflusste Entwicklung der gemessenen Werte auf. Bemerkenswert ist der hohe präoperative Ausgangswert, welcher auch durch die Kollegen Chenevier-

Gobeaux et al. in dieser Altersgruppe beschrieben wird. Der bestehende Altersunterschied und die Häufigkeit von chronischer Niereninsuffizienz scheinen hingegen keine Relevanz zu haben [26]. Der signifikante, aber dezente und späte Anstieg in den chirurgischen Gruppen legt einen Einfluss durch die invasivere Maßnahme nahe. Ungewöhnlich ist jedoch die späte Entwicklung. Patienten im kardiogenen Schock zeigen einen deutlich höheren Ausgangswert und eine ähnliche Kinetik mit persistierenden Presepsinwerten bis zum dritten Tag [112, 116]. Ein ablaufendes Remodeling nach Myokardschädigung, an dem zum großen Teil Monozyten und Makrophagen beteiligt sind, könnte als Ursache in Frage kommen [148]. Im Vergleich zu Popov et al. blieben die von uns erhobenen Messwerte im gesamten Verlauf unterhalb derer aus der Gruppe mit einem günstigen Verlauf [117]. In Bezug auf bis dato veröffentlichte Schwellenwerte für den Übergang vom SIRS zur Sepsis wie auch Plasmaspiegel gesunder Probanden, bestehen erhebliche Schwankungen. Die Übersichtsarbeit von Wu et al. zeigt bis auf Ergebnisse einer Studie deutlich höhere Werte, so dass von einem repräsentativem Verlauf einer aseptischen postinterventionellen Inflammation ausgegangen werden kann [152].

4.2.3.2 Procalcitonin

PCT stellt seit langem einen etablierten Marker für Blutstrominfektionen dar. Hierbei sind vor allem Septitiden durch gramnegative und grampositive Bakterien zu nennen, da nach Kontakt mit diesen Keimen im erhöhten Maß PCT freigesetzt wird. Während chirurgische Eingriffe und Infektionen mit Pilzen oder Viren annähernd gleiche Plasmaspiegel nach sich ziehen, sind diese im Vergleich zu bakteriellen Infekten deutlich geringer [60, 97, 130]. Die in dieser Arbeit dargestellten Verläufe zeigen sich für die TF-TAVI vergleichbar zu den von Sinning et al. erhobenen Daten [134] und liegen im Normbereich. Beide chirurgischen Verfahren zeigen einen ähnlichen Verlauf, mit signifikantem Unterschied zum interventionellen Ansatz. Lediglich die AKE-Kohorte zeigte Werte oberhalb des Normbereichs von 0,5 ng/ml, während die TAVI-Gruppe keinen Anstieg überhalb des Normbereichs aufwies. Diese Ergebnisse finden sich auch in der bisher veröffentlichten Literatur und legen einen aseptischen Verlauf nahe [85, 134].

4.2.4 C-Reaktives Protein

Das CRP als akute Phase Protein ist ein etablierter Marker und gehört in vielen Kliniken zum Standard von postoperativen Laborkontrollen. Da es nicht spezifisch für eine Sepsis ist, die durchschnittlich erreichten Maximalwerte aber einen Anhalt darauf geben, ist die Kenntnis über einen aseptischen Verlauf essentiell. Für kardiochirurgische Patienten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit infektiösem SIRS auch mit höheren CRP Werten einhergingen [37]. Die von dieser Arbeit erhobenen Werte zeigen für die operativen Verfahren einen ähnlichen Verlauf, bei nahezu gleichen Maximalwerten, während die minimal invasive Vorgehensweise, bei ebenfalls gleicher Kinetic nahezu halbierte Maxima aufweist. Ähnliche Verläufe zeigten auch die Untersuchungen von Adrie et al und Erdoes et al [2, 41]. Sinning et al die lediglich ein TF-TAVI Kollektiv betrachteten konnten zeigen das in der SIRS Gruppe auch das CRP signifikant höher war und diese Patienten eine erhöhte Mortalität aufwiesen [134]. Durch die Subgruppierung läßt sich eine genauere Trennschärfe erreichen, die in dieser Arbeit nicht erzielt werden sollte. Dennoch geben sie einen homogenen Eindruck auf einen aseptischen Verlauf.

4.2.5 Leukozytenzahl

Die Leukozytenzahl gehört ebenfalls zu einem etablierten Parameter im Standardlabor des klinischen Alltags und sind Bestandteil der SIRS Kriterien [12]. Genauer wird unter dem Begriff der Leukozyten welche auch als weiße Blutkörperchen bezeichnet werden, Lympho-, Granulo- und Monozyten subsummiert. Sie bilden die zelluläre Abwehr des Immunsystems und lassen sich bereits kurze Zeit nach einem immunologischen Reiz im Blut nachweisen [122]. Da diese Reize ebenfalls SIRS unspezifisch sein können, lässt nur die Kenntnis von aseptischen Verläufen eine Beurteilung zu. Die von dieser Arbeit erhobenen Werte zeigen für die operativen Verfahren einen ähnlichen Verlauf, bei vergleichbaren Maximalwerten, während die minimal invasive Vorgehensweise, sich ohne nennenswerte Undulation Werte nahe dem Normbereich zeigt. Lediglich Erdoes et al präsentierten Leukozytenverläufe die den von uns erhobenen Werten vergleichbar sind [41]. Sinning et al die lediglich eine TF-TAVI Gruppe betrachteten differenzierten auch hierbei zwischen SIRS und nicht SIRS und konnten einen deutlichen Unterschied zwischen diesen Gruppen darstellen. Nach ihren Ergebnissen konnten SIRS Patienten anhand der Leukozytenzahl bereits vier Stunden

nach Eingriff identifiziert werden, was die Relevanz dieses Markers unterstreicht [134]. Auch hier zeigen sich die von uns ermittelten Werte für einen aseptischen Verlauf sprechend.

4.2.6 SIRS Kriterien

Um eine klinische Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines SIRS oder einer Sepsis treffen zu können, wurde nahezu zwei Dekaden lang die Erhebung von positiven SIRS-Kriterien empfohlen. Der einfach zu erhebende Score mit lediglich einem Laborparameter sollte eine schnelle Beurteilung im klinischen Alltag ermöglichen. Wie bereits beschrieben konnte gezeigt werden, dass auch bei zwei positiven SIRS-Kriterien ohne einen Verdacht für eine Infektion eine Zunahme der Mortalität zu verzeichnen ist. Weiter noch korreliert die Häufigkeit positiver SIRS-Kriterien mit der Schwere der Sepsis und dementsprechend steigender Mortalität [7]. In der Studie von Sinning et al. präsentierten 40% der Patienten innerhalb 48 Stunden nach TF-TAVI zwei oder mehr SIRS-Kriterien und hatten damit eine 7,4-fach höhere ein-Jahres-Sterblichkeit [134]. Die Häufigkeit mit 37% wurde von Schwietz et al. so bestätigt, bei geringerem ein-Jahres-Risiko. Diese stellte sich mit 42% auch für die Versorgung mittels TA-TAVI dar [129]. Eine weitere Untergruppierung für zwei, drei oder vier positive SIRS-Kriterien wie in der Arbeit von Lindman et al. erfolgte nicht. Diese konnten für Patienten nach TAVI nur dann eine signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate nach 30 Tagen, sechs Monaten und einem Jahr nachweisen, wenn diese alle vier SIRS-Kriterien erfüllten. Allerdings beinhaltete die Gruppe der TAVI auch Patienten mit transapikalem und transaortalem Zugangsweg. Auch die Häufigkeit von Patienten mit zwei oder mehr positiven SIRS-Kriterien stellte sich mit 63% für TF-TAVI und 83% für nicht-TF-TAVI deutlich höher dar. Für Patienten, die eine AKE erhielten, stieg dieser Anteil sogar auf 90% an [83]. Diese Daten konnten in vergleichbarer Form von unserer Arbeitsgruppe erhoben werden. Zusätzlich definierten wir einen frühen und einen späten postoperativen Zeitraum, da sich eine Verschiebung im Zeitraum von 12-72 Stunden postoperativ darstellte. Im Abschnitt bis 12 Stunden nach OP zeigten 38% der AKE, 69% der TF-TAVI und 67% der TA-TAVI zwei oder mehr positive SIRS-Kriterien. Im zweiten Zeitraum stieg dieser Anteil in der TA-TAVI-Gruppe auf 92% und die der AKE auf 69% an, während die TF-TAVI mit 77% eher stagnierte. Gerade in dem späteren Zeitraum legt die Häufigkeitszunahme von zwei oder mehr positiven SIRS-Kriterien eine anhaltenden, wenn nicht sogar zunehmenden Inflammationsreaktion als Grund nahe.

Auffällig ist erneut die Assoziation mit den invasiveren Verfahren, so dass auch hier der Grund in der anzunehmenden stärkeren Schädigung des Myokards zu suchen ist. Die unterschiedlichen Häufigkeiten in den dargestellten Studien wirft die Frage nach der Zuverlässigkeit bzw. der Beeinflussbarkeit der SIRS-Kriterien auf. Hierbei scheint der Parameter Herzfrequenz mit einer der problematischsten zu sein. Patienten mit bestehendem oder auch nach herzchirurgischem Eingriff neu aufgetretenen Vorhofflimmern neigen deutlich eher dazu die genannte Grenze von 90 Schlägen pro Minute zu überschreiten als jene mit einer gerichteten Herzaktion. Ebenso muss die Therapie mittels Betablockern oder die Gruppe der brady-arrhythmischen Herzrhythmusstörungen beachtet werden, da diese ebenfalls die Spezifität reduzieren. Genau zu diesen beiden Punkten machen die Kollegen Sinning und Schwietz keine Aussage in ihren demographischen Daten, während bei Lindman et al. wie auch in unserer Studie Stellungnahmen diesbezüglich zu finden sind. Ein weiteres Problem ist der nicht unerhebliche Anteil an Rhythmusstörungen im Sinne eines AV-Blockes mit notwendiger Schrittmacherimplantation, welcher nicht perakut erfolgt, sondern zunächst mittels einliegendem ventrikulärem passagerem Pacer abgefangen wird [6]. Sofern die Erhebung retrospektiv und nicht bettseitig geschehen ist, könnte die Agitation des Patienten aufgrund von Schmerzen oder Verwirrtheitszuständen ebenfalls zu einer Fehlinterpretation von Herz- und oder Atemfrequenz führen [125].

4.2.7 Missing Markers

Der fehlende Nachweis von Markerproteinen kann diverse Gründe haben. In Betracht kommen hierbei die Art der Probengewinnung und Verarbeitung, die Detektionsgrenzen der verwendeten Kits sowie die Auswahl der Untersuchungszeitpunkte in Bezug auf die Halbwertszeiten der nachzuweisenden Zytokine. Die Diskussion erfolgt exemplarisch für IL-1 β , da aufgrund des erfolgreichen Nachweises von IL-18, bei gemeinsamer Prozessierung ihrer Proformen durch das NLRP3-Inflammasom, das Fehlen von IL-1 β schwer nachvollziehbar erscheint [127]. Eine mögliche Erklärung wäre die alternative Aktivierung von proIL-18 durch den FAS Ligandenweg oder über Caspase 8. Da ein nicht unerheblicher Anteil der Inflammation durch den Untergang von Kardiomyozyten anzunehmen ist, wäre auch die Aktivierung durch die im Plasma befindliche Proteinase-3 denkbar. Die kurze Halbwertszeit von IL-1 β könnte den Nachweis aufgrund prozeduraler Umstände erschwert haben, da nicht die Möglichkeit bestand die Proben direkt nach Gewinnung zu bearbeiten, sondern zunächst

eine Kühlung erfolgte. Gleichzeitig könnte der Anteil vesikulären IL-1 β , welcher zur Messung ohne Vorbehandlung nicht zur Verfügung stand, ebenfalls eine Rolle spielen, wie MacKenzie et al. beschrieben haben [87]. Daten zu vergleichbaren Patientenkollektiven liegen vor, so gelang Frering et al. ebenfalls kein Nachweis im perioperativen Umfeld einer kardiopulmonalen Bypassoperation [48], während die von Menasche et al. gezeigten Messwerte zum einem unterhalb der Nachweisgrenze unseres ELISA-Kits lagen und zum anderen einen Verlauf andeuteten, welcher durch unsere Zeitpunkte nicht optimal abgedeckt wurde, da der maximale Anstieg bereits vier Stunden nach erfolgter Operation erreicht wurde [96]. Gleiches zeigte sich auch für TNF α , da in diesem Zusammenhang die gemessenen Werte bereits nach sechs Stunden nahezu dem Ausgangswert entsprachen. Jongman et al. beschreiben ebenfalls Konzentrationen unter 20 pg/nl für TNF α [69]. Somit scheinen die Limitationen der verwendeten Analyse-Kits, wie auch die nicht optimal gewählten Zeitpunkte die größte Rolle zu spielen.

4.2.8 Bewertung der inflammatorischen Reaktion nach Aortenklappenersatz mit verschiedenen Verfahren

Betrachtet man die von uns erhobenen Daten im Kontext, so lässt sich auch eine Differenzierung der Invasivität der verschiedenen operativen Methoden aufgrund der Markerproteine sowie der SIRS-Kriterien erkennen. Die TF-TAVI zeigt in allen Bereichen die niedrigsten Konzentrationen der erhobenen Inflammationsparameter, wie auch die geringste Änderung sowie Häufigkeitszunahme an positiven SIRS-Kriterien. Patienten, denen die Versorgung mittels dieser Methode aufgrund fehlender anatomischer Voraussetzungen durch eine ausgeprägte pAVK im Beckenbereich oder auch der Aorta verwehrt bleiben muss, wird als Alternative eine TA-TAVI empfohlen. Die kürzere Operationsdauer, der geringere Gewebeschaden und das Ausbleiben eines extrakorporalen Kreislaufes lassen eine reduzierte Inflammation vermuten. Obwohl die beiden Kollektive der TAVI sich präoperativ weder laborchemisch noch im Zeitraum 12 Stunden nach NE in den SIRS-Kriterien unterschieden, zeigte sich nach TA-TAVI eine signifikant stärker ausgeprägte Inflammationsreaktion und in dem späten postoperativen Zeitraum eine vermehrte Zunahme des Anteils der Patienten mit zwei oder mehr positiven SIRS-Kriterien. Betrachtet man nun die chirurgischen Verfahren, so stellen sich diese sogar annähernd gleich dar. Beide zeigen eine deutliche IL-6-Aktivierung bei ähnlichen Leukozytenzahl- und CRP-Verläufen. Cruikshank et al. konnten für IL-6

einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der operativ bedingten Gewebeschädigung und der darauf folgenden Entzündungsreaktion zeigen [31]. Hiernach müsste sich die AKE verfahrensbedingt deutlich von der TA-TAVI abheben. Malik et al. demonstrierten, dass die abdominale Hysterektomie deutlich höhere IL-6-Konzentrationen mit sich bringt, während die Plasmaspiegel zwischen laparoskopisch assistierter und komplett vaginaler Hysterektomie kaum differierte. Somit schien das Trauma am Zielorgan den Hauptanteil der Zytokinentwicklung zu tragen [89]. Die Arbeitsgruppe Zhang et al. befasste sich damit, aus nekrotischen Herzmuskelzellen freigesetzte Botenstoffe und deren Wirkungen zu untersuchen. Sie konnten darlegen, dass der von nekrotischen Myokardzellen gewonnene Überstand in der Lage war, Fibroblasten zu stimulieren sowie eine ablaufende Entzündungsreaktion in Mäuseherzen deutlich zu steigern [158]. Diese Erkenntnisse lassen die Hypothese zu, dass die sich zeigenden Inflammationsreaktionen in unserer Studie hauptsächlich auf den Untergang von Herzmuskelzellen zurückzuführen sind, da auch hier die gemessenen TNI-Konzentrationen in der TF-TAVI-Kohorte deutlich niedriger ausfielen. Ferner könnte das verzögerte plateauartige Erreichen des TNI-Maximums auch die zu beobachtende verzögerte und zum Teil anhaltende Zytokinentwicklung in der TA-TAVI-Gruppe erklären. Hinzu kommt hierbei erschwerend das Ausbleiben von IL-10, welches typischerweise nach extrakorporalem Kreislauf auftritt und als eine gewisse Balancereaktion anzusehen ist [59]. Während die AKE-Gruppe einen perioperativ überwiegend gleichbleibenden IL-18-Trigger bietet, steigen die Messwerte in der TA-TAVI-Gruppe in den beiden späten Zeitpunkten sogar signifikant und persistierend an. Nach Dworakowski et al. korreliert die erreichte Konzentration der periprozeduralen Myokardmarker wie CKMB und TNI mit einer transient verschlechterten Ventrikelfunktion nach TAVI [39]. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass IL-18 in vivo zur Fibrosierung, Hypertrophie und Relaxationsstörung des Myokards führt [107]. Zusätzlich konnten Woldbaek et al. demonstrieren, dass eine IL-18-Substitution auch eine direkte akute Verschlechterung der Ventrikelfunktion bedingt, welche u.a. durch ein vermindertes Ansprechverhalten von Katecholaminrezeptoren erklärbar scheint [150]. Diese eher proinflammatorische Tendenz spiegelt sich in der Zunahme des Auftretens von zwei oder mehr positiven SIRS-Kriterien auf über 92 % in der TA-TAVI-Gruppe wider. Aus Sicht der immunologischen Reaktion stellt die TA-TAVI, initiiert durch das eingriffstypische Myokardtrauma, welches aufgrund seiner Persistenz sogar ausgeprägter als das der AKE zu sein scheint, den am ehesten

invasivsten Eingriff dar. Neuere Biomarker wie PCT und Presepsin scheinen hierbei durch den jeweiligen Eingriff nur wenig beeinflusst und können zur Diagnostik von Blutstrominfekten auch periprozedural herangezogen werden.

4.3 **Kritische Betrachtung der Studie**

Da es sich bei dieser Arbeit um eine Pilotstudie handelt, konnte keine Fallzahl-schätzung erfolgen mit resultierend geringen Patientenzahlen je Kohorte. Eine Randomisierung der Patienten war nicht möglich, so dass zumindest eine Normierung im Bereich des Patientenalters angestrebt wurde. Die zum Teil durch das ansässige Laborinstitut erhobenen Messdaten wie das PCT waren während der Studie für die behandelnden Stationsärzte sichtbar und nicht Teil der Routinediagnostik. Dies und die Tatsache, dass die postoperative Betreuung nicht einheitlich auf einer Station und Fachabteilung erfolgte, könnte durch unterschiedliche Therapiekonzepte die anschließend erhobenen Parameter beeinflusst haben.

4.4 **Bedeutung der Studie und Ausblick**

Diese Studie gibt einen Ausblick über die inflammatorische Antwort auf die derzeit etablierten Verfahren zur Behandlung einer HAS. Während bisher die TAVI generell eine deutlich weniger invasive Behandlungsmethode repräsentierte, so stellt sich durch die von uns erhobenen Parameter die Frage, ob dies für die TA-TAVI auch weiterhin aufrecht zu erhalten ist. Allem voran die deutlich erhöhten und scheinbar persistierenden IL-18-Spiegel geben Anlass zur Annahme, dass die dadurch unterhaltene Inflammation zu einem großen Teil des SIRS führt. Hierin könnte neben dem Potential zur Risikostratifizierung auch ein therapeutischer Ansatz liegen. Studien, die eine günstige Beeinflussung durch die Blockade des Interleukins mittels rekombinanten IL-18bp oder auch dessen Pathways durchführten, existieren bereits im Tiermodell. Dabei ließ sich, sofern im Vorfeld verabreicht, beim MI die Größe des Infarktareals vermindern oder die Sepsis- bzw. LPS-assoziierte-Herzinsuffizienz reduzieren [107, 118]. Um den bisher gegebenen Ausblick zu konkretisieren sollten Studien mit größeren Fallzahlen folgen und hierbei zusätzlich die Menge an endogenem IL-18bp mitbestimmt werden. Der Quotient aus IL-18 zu IL-18bp könnte Auskunft über die tatsächliche Relevanz des gemessenen IL geben [105].

Desweiteren wären neuere Daten zu der Inflammation nach TF-TAVI, welche zunehmend in Analgosedierung durchgeführt werden, interessant, um den

immunologischen Anteil durch eine Intubationsnarkose beurteilen zu können. Alternative Behandlungsstrategien mittels Zugang über die Arteria Subclavia, welche in Einzelfällen bereits zur Anwendung gekommen sind, beherbergen auf der einen Seite das Risiko des okkulten Blutverlustes in die Thoraxhöhle nach Fehlpunktion oder insuffizientem Verschluss postinterventionem oder die Verletzung der Pleura mit resultierendem Pneumothorax [128]. Andererseits wäre die Versorgung ebenfalls in Analgosedierung denkbar und würde das Myokardtrauma ähnlich dem des transfemorale Zugangsweges minimieren.

5 Zusammenfassung

Die HAS ist die zweithäufigste Herzklappenerkrankung, da ihre Inzidenz mit steigendem Lebensalter zunimmt und gleichzeitig die Lebenserwartung der Bevölkerung steigt. Bei Patienten mit HAS handelt es sich um Risikopatienten für eine erhöhte perioperative Mortalität. In den letzten 20 Jahren wurden daher zunehmend minimalinvasive Verfahren (TF-TAVI und TA-TAVI) zur Behandlung der HAS eingeführt. Es ist allerdings unklar, ob minimalinvasive Verfahren einen immunologischen Vorteil gegenüber der konventionellen operativen AKE bieten.

In dieser explorativen, monozentrischen Beobachtungsstudie wurden insgesamt 38 Patienten eingeschlossen, welche entweder eine TF-TAVI (n=13), TA-TAVI (n=12) oder einen chirurgischen AKE (n=13) erhielten. Neben dem Auftreten von positiven SIRS-Kriterien, wurde an sechs Zeitpunkten (bis 72 Stunden postoperativ) mittels ELISA und FACS ein breites Spektrum an Zytokinen (IL-1, -2, -4, -6, -10, -17a, -18, TNF-alpha, IFN- γ) quantifiziert. Die Konzentration an Presepsin wurde mit dem Point-of-care System FASTPATHTM gemessen. Zuletzt wurden aus dem Routinelabor weitere inflammatorische Parameter (TNI, PCT, CRP, Leukozytenanzahl) erfasst.

Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der TF-TAVI signifikant niedrigere Plasmaspiegel der untersuchten Zytokine IL-6, PCT, CRP, Leukozyten sowie TNI bot und es zu einem weniger ausgeprägten Anstieg von IL-18 und Presepsin kam. Letzteres galt auch für das Zunehmen von positiven SIRS-Kriterien. Neben generell höheren Plasmaspiegeln fast aller untersuchten Zytokine in beiden chirurgischen Gruppen (TA-TAVI und AKE) persistierte im Vergleich zur AKE die IL-18-Plasmakonzentration nach TA-TAVI, während nach AKE die Konzentration an IL-10 signifikant stieg.

Zudem stieg der Anteil positiver SIRS-Kriterien in der TA-TAVI Gruppe zu den späteren Zeitpunkten auf über 90%.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die chirurgische AKE und die TA-TAVI mit einer vermehrten Inflammation im Vergleich zur TF-TAVI einhergingen. Der Einsatz der HLM war mit einem Anstieg von IL-10 assoziiert, was über Regulationsmechanismen zu der beobachteten Reduktion der IL-18-Plasmakonzentrationen im Vergleich zur TA-TAVI geführt haben könnte. Als weitere Ursache der Persistenz von IL-18 nach TA-TAVI kommt ein verzögerter Myokardschaden in Frage, welcher sich in der gemessenen TNI-Plasmakonzentration widerspiegelte. Insgesamt belegt die Studie den Vorteil der TF-TAVI hinsichtlich des perioperativen immunologischen Zytokinprofils.

6 Summary

Severe aortic valve stenosis displays the second most common type of valvular heart disease because of its age-dependent incidence in an eldering population. Patients who suffer from severe aortic valve stenosis are associated with an increased perioperative mortality. Consequently, minimally invasive treatment options (TF-TAVI and TA-TAVI) have been introduced within the last 20 years. Still, it is unknown, whether these minimally invasive therapies offer an immunological advantage compared to the conventional surgical aortic valve replacement.

In this exploratory, monocentric observational study we included 38 patients, which were treated with TF-TAVI (n=13), TA-TAVI (n=12), or surgical aortic valve replacement (n=13). Beside the occurrence of positive SIRS criteria, a broad spectrum of cytokines (IL-1, -2, -4, -6, -10, -17a, -18, TNF-alpha, IFN- γ) was quantified at six timepoints (up to 72 hours following surgery) by using ELISA and FACS techniques. Concentrations of Presepsin were measured by the point-of-care system FASTPATHTM. Additionally, further inflammatory parameters (PCT, CRP, leucocyte count) and TNI were drafted from the routine laboratory tests.

This study was able to demonstrate that the TF-TAVI group showed significant lower concentrations of circulating IL-6, PCT, CRP, leucocytes, and TNI. Further, the elevation of IL-18 and Presepsin plasma levels was less pronounced. Last, this applied also to the SIRS criteria. Both surgical groups (TA-TAVI and surgical aortic valve replacement) showed higher plasma levels of nearly all cytokines. In comparison to the

conventional aortic valve replacement, IL-18-plasma concentrations persisted in the TA-TAVI study group, whereas IL-10 concentrations were significantly elevated after conventional aortic valve replacement. Additionally, the proportion of positive SIRS-criteria rose over 90% in the TA-TAVI group.

This study was able to show that surgical aortic valve replacement and TA-TAVI were accompanied with an increased inflammatory reaction in comparison to the TF-TAVI group. The cardiopulmonary bypass was associated with an elevation of IL-10 plasma levels, which may have led to the observed reduction of IL-18 plasma concentrations. Further, the persistent increase of TNI following TA-TAVI might be indicative for a more profound myocardial damage, which might also explain the lasting IL-18 plasma levels patients following TA-TAVI. In summary, this study shows the advantage of the TF-TAVI in comparison to the TA-TAVI and surgical aortic valve replacement regarding the perioperative immunologic cytokine release.

7 Abkürzungsverzeichnis

TF-TAVI	transfemorale transcatheter aortic valve implantation
TA-TAVI	transapikale transcatheter aortic valve implantation
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
AS	Aortenstenose
HAS	hochgradige Aortenstenose
AKE	Aortenklappenersatz
TTE	transthorakale Echokardiographie
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
DSE	Dobutamin Stress Echokardiogramm
KÖF	Klappenöffnungsfläche
EKG	Elektrokardiogramm
STS	Society of Thoracic Surgeons
Dysf	Dysfunktion
FEV1	Forced expiratory volume in the first second
CO2	Kohlendioxid
INR	International Normalized Ratio
HLM	Herz-Lungen-Maschine
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
PAMPS	Pathogen-Associated Molecular Patterns
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessement
MODS	multiple organ dysfunction syndrom
CARS	compensatory antiinflammatory response syndrom
CRP	C-reaktives Protein
PCT	Procalcitonin
IL	Interleukin
TNF	Tumornekrosefaktor

IFN	Interferon
CD	Cluster of differentiation
NK	Natürliche Killerzellen
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecules
Ig	Immunglobulin
JAK	Januskinase
S	löslich, soluble
R	Receptor
ACTH	Adreno Corticotropes Hormon
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
LIF	Leukemia-Inhibitory Factor
PAF	Platelet-Activating Factor
MHC	Major Histocompatibility Complex
LPS	Lipopolysaccharid
TLR	Toll-like Receptors
NF-κB	Nuclear Factor kappa light chain enhancer of activated B Cells
AP-1	Activator Protein 1
DIC	disseminated intravascular coagulation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
Bp	binding protein
TNI	Troponin I
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
MI	Myokardinfarkt
sCD14-ST	lösliche Subtyp des Cluster of Differentiation 14
Presepsin	lösliche Subtyp des Cluster of Differentiation 14
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Standort Gießen
BL	Baseline

NE	Nahtende
BE	Blutentnahme
FACS	Fluorescence Activated Cell Scanning
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
CB	Capture Beads
PE	Phycoerythrin
WB	Wash Buffer
WS	Wash Solution
IQR	interquartile range
n (%)	relative Häufigkeit
h	Stunden

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: modifiziert und vereinfacht nach AHA/ACC Guidelines 2014 [102], Patienten die nicht in dieses Schema passen sind regelmäßig zu überwachen, Angabe des Empfehlungsgrades in Klammern und farblich kodiert, folgende Abkürzungen stehen für: linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Dobutamin Stress Echokardiographie (DSE), Klappenöffnungsfläche (KÖF), Elektrokardiogramm (EKG).....	10
Abbildung 2: Interaktion zwischen SIRS, Infektion und Sepsis; adaptiert nach Fig. 1 [14].....	14
Abbildung 3: Verlauf von IL-6 in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in pg/ml; Tukey boxplots mit Whiskers die das 1,5 fache des IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. #: $p \leq$ 0.05 im Vergleich zum gleichen Zeitpunkt zur AKE, */** : $p \leq 0.05/0.01$ im Vergleich zur BL der gleichen Gruppe; <i>Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI:</i> <i>Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale</i> <i>Transapical Transcatheter Aortic Valve</i>	36
Abbildung 4: Verlauf von IL-10 in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in pg/ml; Tukey boxplots mit Whiskers die das 1,5 fache des IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt.	

###/###: $p \leq 0.05/0.01/0.001$ im Vergleich zum gleichen Zeitpunkt zur AKE, *: $p \leq 0.05$ im Vergleich zur BL der gleichen Gruppe; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*36

Abbildung 5: Verlauf von IL-18 in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in pg/ml; Tukey boxplots mit Whiskers die das 1,5 fache des IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. ###/###: $p \leq 0.05/0.01$ im Vergleich zum gleichen Zeitpunkt zur AKE; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*37

Abbildung 6: Verlauf von TNI in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in µg/L; Tukey boxplots mit Whiskers die das 1,5 fache des IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. #: $p \leq 0.05$ im Vergleich zum gleichen Zeitpunkt zur AKE, */**.: $p \leq 0.05/0.01$ im Vergleich zur BL der gleichen Gruppe; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*38

Abbildung 7: Verlauf von Presepsin in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in pg/ml; Tukey boxplots mit Whiskers die das 1,5 fache des IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. */**.: $p \leq 0.05/0.01$ im Vergleich zur BL der gleichen Gruppe; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve* .39

Abbildung 8: Verlauf von CRP in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in pg/ml; Median mit Whiskers die den IQR überspannen, Ausreißer sind mittels Punkt (●) dargestellt. ###/###: $p \leq 0.001/0.0001$ AKE versus TF-TAVI zum gleichen Zeitpunkt, */**/**: $p \leq 0.05/0.01/0.001$ TA-TAVI versus TF-TAVI zum gleichen Zeitpunkt; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*40

Abbildung 9: Verlauf der Leukozytenanzahl in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in Giga/l; Median mit Whiskers

die den IQR überspannen. **/: $p \leq 0.05/0.01$ AKE versus TF-TAVI zum gleichen Zeitpunkt; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*.....41

Abbildung 10: Verlauf des PCT in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI; Zeit in Stunden (h), Plasma-Konzentration in ng/ml; Median mit Whiskers die den IQR überspannen. ##: $p \leq 0.01$ AKE versus TF-TAVI zum gleichen Zeitpunkt, *: $p \leq 0.05$ TA-TAVI versus TF-TAVI zum gleichen Zeitpunkt; *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*42

Abbildung 11: Häufigkeiten von positiven SIRS Kriterien in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI innerhalb der ersten zwölf Stunden nach NE. Häufigkeiten in Prozent. *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*.....43

Abbildung 12 Häufigkeiten von positiven SIRS Kriterien Häufigkeiten von positiven SIRS Kriterien in den drei Gruppen AKE, TA-TAVI, TF-TAVI innerhalb der späten postoperativen Phase. Häufigkeiten in Prozent. *Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve*44

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abschätzung des Operationsrisikos, modifiziert und vereinfacht nach AHA/ACC Guidelines 2014 [102].....	11
Tabelle 2. Demographische Daten, sowie Vorerkrankungen und erhobene Befunde. Angegebene Werte als absolute Zahlen und ihre relative Häufigkeit (n (%)), Alter als Durchschnitt und zugehöriges Minimum-Maximum. <i>Abk: AKE:</i> <i>Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical Transcatheter Aortic</i> <i>Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter Aortic Valve; LVEF:</i> <i>Left Ventricular Ejection Fraction.</i>	33
Tabelle 3: perioperativ erhobene Parameter. Angegebene Werte als absolute Zahlen und ihre relative Häufigkeit (n (%)), sowie Median und zugehöriges Minimum- Maximum; <i>Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI: Transapikale Transapical</i> <i>Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale Transapical Transcatheter</i> <i>Aortic Valve.....</i>	34
Tabelle 4: postoperativ erhobene Parameter. Angegebene Werte als absolute Zahlen und ihre relative Häufigkeit (n (%)), Ausnahme Krankenhausaufenthalt als Median und zugehöriges Minimum-Maximum; <i>Abk: AKE: Aortenklappenersatz, TA-TAVI:</i> <i>Transapikale Transapical Transcatheter Aortic Valve; TF-TAVI: Transfemorale</i> <i>Transapical Transcatheter Aortic Valve</i>	35

10 References

- [1] Abramson, N. and Melton, B. 2000. Leukocytosis. Basics of Clinical Assessment. *AFP* 62, 9, 2053–2060.
- [2] Adrie, C., Parlato, M., Salmi, L., Adib-Conquy, M., Bical, O., Deleuze, P., Fitting, C., Cavaillon, J. M., and Monchi, M. 2015. Bacterial translocation and plasma cytokines during transcatheter and open-heart aortic valve implantation. *Shock (Augusta, Ga.)* 43, 1, 62–67.
- [3] AQUA-Institut GmbH. 2015. *Qualitätsreport 2014*. <https://sqg.aqua-institut.de/projekte/qualitaetsreport.html>. Accessed 16 October 2016.
- [4] Assicot, M., Bohuon, C., Gendrel, D., Raymond, J., Carsin, H., and Guilbaud, J. 1993. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet* 341, 8844, 515–518.
- [5] Athilingam, P., Moynihan, J., Chen, L., D'Aoust, R., Groer, M., and Kip, K. 2013. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein associated with cognitive impairment in heart failure. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)* 19, 2, 92–98.
- [6] Bagur, R., Rodés-Cabau, J., Gurvitch, R., Dumont, É., Velianou, J. L., Manazzoni, J., Toggweiler, S., Cheung, A., Ye, J., Natarajan, M. K., Baine, K. R., DeLarochelière, R., Doyle, D., Pibarot, P., Voisine, P., Côté, M., Philippon, F., and Webb, J. G. 2012. Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC. Cardiovascular interventions* 5, 5, 540–551.
- [7] Balk, R. A. 2014. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence* 5, 1, 20–26.
- [8] Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., Bonis, M. de, Hamm, C., Holm, P. J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Rodriguez Muñoz, D., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., and Zamorano, J. L. 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal* 38, 36, 2739–2791.
- [9] Billiau, A. and Matthys, P. 2009. Interferon-gamma: a historical perspective. *Cytokine & growth factor reviews* 20, 2, 97–113.

- [10] Blouin, C. M. and Lamaze, C. 2013. Interferon gamma receptor: the beginning of the journey. *Frontiers in immunology* 4, 267.
- [11] Bodmer, J.-L., Schneider, P., and Tschopp, J. 2002. The molecular architecture of the TNF superfamily. *Trends in Biochemical Sciences* 27, 1, 19–26.
- [12] Bone, R. C. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *CHEST* 101, 6, 1644.
- [13] Bone, R. C. 1996. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of internal medicine* 125, 8, 680–687.
- [14] Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M., and Sibbald, W. J. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101, 6, 1644–1655.
- [15] Bossaller, L., Chiang, P.-I., Schmidt-Lauber, C., Ganesan, S., Kaiser, W. J., Rathinam, V. A. K., Mocarski, E. S., Subramanian, D., Green, D. R., Silverman, N., Fitzgerald, K. A., Marshak-Rothstein, A., and Latz, E. 2012. Cutting edge. FAS (CD95) mediates noncanonical IL-1 β and IL-18 maturation via caspase-8 in an RIP3-independent manner. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 189, 12, 5508–5512.
- [16] Bou-Dargham, M. J., Khamis, Z. I., Cognetta, A. B., and Sang, Q.-X. A. 2016. The Role of Interleukin-1 in Inflammatory and Malignant Human Skin Diseases and the Rationale for Targeting Interleukin-1 Alpha. *Medicinal research reviews*.
- [17] Braunwald, E. 2008. Biomarkers in heart failure. *The New England journal of medicine* 358, 20, 2148–2159.
- [18] Brodska, H., Valenta, J., Pelinkova, K., Stach, Z., Sachl, R., Balik, M., Zima, T., and Drabek, T. 2017. Diagnostic and prognostic value of presepsin vs. established biomarkers in critically ill patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clinical chemistry and laboratory medicine*.
- [19] Butler, J., Rucker, G. M., and Westaby, S. 1993. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* 55, 2, 552–559.

- [20] Cabal-Hierro, L. and Lazo, P. S. 2012. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. *Cellular Signalling* 24, 6, 1297–1305.
- [21] Carden, D. L. and Granger, D. N. 2000. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J. Pathol.* 190, 3, 255–266.
- [22] Carità, P., Coppola, G., Novo, G., Caccamo, G., Guglielmo, M., Balasus, F., Novo, S., Castrovinci, S., Moscarelli, M., Fattouch, K., and Corrado, E. 2016. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *Journal of geriatric cardiology : JGC* 13, 6, 489–498.
- [23] Castellanos-Ortega, A., Suberviola, B., Garcia-Astudillo, L. A., Holanda, M. S., Ortiz, F., Llorca, J., and Delgado-Rodriguez, M. 2010. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Critical care medicine* 38, 4, 1036–1043.
- [24] Chen, G. Y. and Nuñez, G. 2010. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nature reviews. Immunology* 10, 12, 826–837.
- [25] Chenevier-Gobeaux, C., Borderie, D., Weiss, N., Mallet-Coste, T., and Claessens, Y.-E. 2015. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clinica Chimica Acta* 450, 97–103.
- [26] Chenevier-Gobeaux, C., Trabattoni, E., Roelens, M., Borderie, D., and Claessens, Y.-E. 2014. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department. The need for adapted threshold values? *Clin. Chim. Acta* 427, 34–36.
- [27] Chu, W.-M. 2013. Tumor necrosis factor. *Cancer Letters* 328, 2, 222–225.
- [28] Clementi, A., Brocca, A., Virzi, G. M., Cal, M. de, Giavarina, D., Carta, M., Muciño-Bermejo, M.-J., Hinna Danesi, T., Salvador, L., and Ronco, C. 2017. Procalcitonin and Interleukin-6 Levels. Are They Useful Biomarkers in Cardiac Surgery Patients? *Blood purification* 43, 4, 290–297.
- [29] Cohen, I., Rider, P., Carmi, Y., Braiman, A., Dotan, S., White, M. R., Voronov, E., Martin, M. U., Dinarello, C. A., and Apte, R. N. 2010. Differential release of chromatin-bound IL-1alpha discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, 6, 2574–2579.
- [30] Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F., and Leon, M. B. 2002. Percutaneous

- transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106, 24, 3006–3008.
- [31] Cruickshank, A. M., Fraser, W. D., Burns, H. J. G., van Damme, J., and Shenkin, A. 1990. Response of Serum Interleukin-6 in Patients Undergoing Elective Surgery of Varying Severity. *Clin. Sci.* 79, 2, 161–165.
- [32] Czaplicki, A. P., Borger, J. E., Politi, J. R., Chambers, B. T., and Taylor, B. C. 2011. Evaluation of postoperative fever and leukocytosis in patients after total hip and knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 26, 8, 1387–1389.
- [33] Denizot, Y., Lorgeot, V., Cornu, E., and Nathan, N. 1998. PLASMA LEUKAEMIA INHIBITORY FACTOR, INTERLEUKIN 6 AND SOLUBLE INTERLEUKIN 6 RECEPTOR LEVELS DURING CARDIOPULMONARY BYPASS WITH EXTRACORPOREAL CIRCULATION. *Cytokine* 10, 4, 303–306.
- [34] Devaraj, S. and Jialal, I. 2011. C-reactive protein polarizes human macrophages to an M1 phenotype and inhibits transformation to the M2 phenotype. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 31, 6, 1397–1402.
- [35] Dinarello, C. A. 2011. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 117, 14, 3720–3732.
- [36] Dinarello, C. A., Novick, D., Kim, S., and Kaplanski, G. 2013. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Frontiers in immunology* 4, 289.
- [37] Dong, Z., Jianxin, Z., Haraguchi, G., Arai, H., and Mitaka, C. 2014. Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac operation. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 26, 7, 478–479.
- [38] Dozio, E., Dogliotti, G., Malavazos, A. E., Bandera, F., Cassetti, G., Vianello, E., Zelaschi, R., Barassi, A., Pellissero, G., Solimene, U., Morricone, L., Siguener, A., Tarabin, V., Schmitz, G., Menicanti, L., and Corsi Romanelli, M. M. 2012. IL-18 level in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery or valve replacement. Which link with epicardial fat depot? *International journal of immunopathology and pharmacology* 25, 4, 1011–1020.
- [39] Dworakowski, R., Wendler, O., Bhan, A., Smith, L., Pearson, P., Alcock, E., Rajagopal, K., Brickham, B., Dew, T., Byrne, J., Monaghan, M. J., Sherwood, R., Shah, A. M., and MacCarthy, P. A. 2012. Successful transcatheter aortic valve

- implantation (TAVI) is associated with transient left ventricular dysfunction. *Heart (British Cardiac Society)* 98, 22, 1641–1646.
- [40] Endo, S., Suzuki, Y., Takahashi, G., Shozushima, T., Ishikura, H., Murai, A., Nishida, T., Irie, Y., Miura, M., Iguchi, H., Fukui, Y., Tanaka, K., Nojima, T., and Okamura, Y. 2012. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 18, 6, 891–897.
- [41] Erdoes, G., Lippuner, C., Kocsis, I., Schiff, M., Stucki, M., Carrel, T., Windecker, S., Eberle, B., Stueber, F., and Book, M. 2015. Technical Approach Determines Inflammatory Response after Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *PLoS one* 10, 11, e0143089.
- [42] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., Mcintyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Joost Wiersinga, W., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., Belley-Cote, E., Burry, L., Cecconi, M., Centofanti, J., Yataco, A. C., Waele, J. de, Dellinger, R. P., Doi, K., Du, B., Estenssoro, E., Ferrer, R., Gomersall, C., Hodgson, C., Møller, M. H., Iwashyna, T., Jacob, S., Kleinpell, R., Klompas, M., Koh, Y., Kumar, A., Kwizera, A., Lobo, S., Masur, H., McGloughlin, S., Mehta, S., Mehta, Y., Mer, M., Nunnally, M., Oczkowski, S., Osborn, T., Papathanassoglou, E., Perner, A., Puskarich, M., Roberts, J., Schweickert, W., Seckel, M., Sevransky, J., Sprung, C. L., Welte, T., Zimmerman, J., and Levy, M. 2021. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical care medicine* 49, 11, 1974–1982.
- [43] Fischer, C. P. 2006. Interleukin-6 in acute exercise and training. What is the biological relevance? *Exercise immunology review* 12, 6–33.
- [44] Fontes, J. A., Rose, N. R., and Čiháková, D. 2015. The varying faces of IL-6. From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine* 74, 1, 62–68.
- [45] Formanowicz, D., Wanic-Kossowska, M., Pawliczak, E., Radom, M., and Formanowicz, P. 2015. Usefulness of serum interleukin-18 in predicting cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease--systems and clinical approach. *Scientific reports* 5, 18332.

- [46] Fowler, V. G., O'Brien, S. M., Muhlbaier, L. H., Corey, G. R., Ferguson, T. B., and Peterson, E. D. 2005. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation* 112, 9 Suppl, I358-65.
- [47] Franke, A., Lante, W., Markewitz, A., and Weinhold, C. 2006. In vitro restoration of post-operatively decreased IFN-gamma levels after cardiac surgery and its effect on pro- and anti-inflammatory mediators. *The Journal of surgical research* 136, 2, 266–272.
- [48] Frering, B., Philip, I., Dehoux, M., Rolland, C., Langlois, J. M., and Desmots, J. M. 1994. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 108, 4, 636–641.
- [49] Gaffen, S. L. 2011. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Current opinion in immunology* 23, 5, 613–619.
- [50] Gaffen, S. L. and Liu, K. D. 2004. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. *Cytokine* 28, 3, 109–123.
- [51] García-Salas, J. M., Tello-Montoliu, A., Manzano-Fernández, S., Casas-Pina, T., López-Cuenca, A., Pérez-Berbel, P., Puche-Morenilla, C., Martínez-Hernández, P., Valdés, M., and Marín, F. 2014. Interleukin-6 as a predictor of cardiovascular events in troponin-negative non-ST elevation acute coronary syndrome patients. *International journal of clinical practice* 68, 3, 294–303.
- [52] Gewurz, H., Mold, C., Siegel, J., and Fiedel, B. 1982. C-reactive protein and the acute phase response. *Advances in internal medicine* 27, 345–372.
- [53] Giomarelli, P., Scolletta, S., Borrelli, E., and Biagioli, B. 2003. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass. Role of interleukin (IL)-10. *The Annals of thoracic surgery* 76, 1, 117–123.
- [54] Goetzenich, A., Roehl, A., Spillner, J., Haushofer, M., Dohmen, G., Tewarie, L., and Moza, A. 2011. Inflammatory response in transapical transaortic valve replacement. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 59, 8, 465–469.
- [55] Gracie, J. A. 2003. Interleukin-18. *Journal of Leukocyte Biology* 73, 2, 213–224.
- [56] Gu, C., Wu, L., and Li, X. 2013. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* 64, 2, 477–485.
- [57] Hall, I. E., Yarlagadda, S. G., Coca, S. G., Wang, Z., Doshi, M., Devarajan, P., Han, W. K., Marcus, R. J., and Parikh, C. R. 2010. IL-18 and urinary NGAL

- predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 21, 1, 189–197.
- [58] Harig, F., Cesnjevar, R., Mahmoud, F. O., and Emde, J. von der. 1999. Perioperative factors influencing interleukin-10 release under cardiopulmonary bypass. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 47, 6, 361–368.
- [59] Harig, F., Hohenstein, B., Emde, J. von der, and Weyand, M. 2001. Modulating IL-6 and IL-10 levels by pharmacologic strategies and the impact of different extracorporeal circulation parameters during cardiac surgery. *Shock (Augusta, Ga.)* 16 Suppl 1, 33–38.
- [60] Hennein, H. A., Ebba, H., Rodriguez, J. L., Merrick, S. H., Keith, F. M., Bronstein, M. H., Leung, J. M., Mangano, D. T., Greenfield, L. J., and Rankin, J. S. 1994. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 108, 4, 626–635.
- [61] Hou, Y., Wang, H., Chen, H., Wu, L., Lu, L., and He, Y. 2015. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of systemic inflammatory response syndrome in patients with nephrolithiasis. *BioMed research international* 2015, 792572.
- [62] Huang, M., Du Yang, Xiang, M., and Wang, J. 2015. Role of interleukin-6 in regulation of immune responses to remodeling after myocardial infarction. *Heart Failure Reviews* 20, 1, 25–38.
- [63] Hunter, C. A. and Jones, S. A. 2015. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature immunology* 16, 5, 448–457.
- [64] Ihaya, A., Chiba, Y., Kimura, T., Morioka, K., and Uesaka, T. 2001. Surgical outcome of infectious aneurysm of the abdominal aorta with or without SIRS. *Cardiovascular surgery (London, England)* 9, 5, 436–440.
- [65] Iung, B. and Vahanian, A. 2014. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *The Canadian journal of cardiology* 30, 9, 962–970.
- [66] Jefferis, B. J., Whincup, P. H., Welsh, P., Wannamethee, S. G., Rumley, A., Ebrahim, S., Lawlor, D. A., and Lowe, G. D. O. 2013. Prospective study of IL-18 and risk of MI and stroke in men and women aged 60-79 years. A nested case-control study. *Cytokine* 61, 2, 513–520.
- [67] Jefferis, B. J. M. H., Papacosta, O., Owen, C. G., Wannamethee, S. G., Humphries, S. E., Woodward, M., Lennon, L. T., Thomson, A., Welsh, P., Rumley, A., Lowe,

- G. D. O., and Whincup, P. H. 2011. Interleukin 18 and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *Atherosclerosis* 217, 1, 227–233.
- [68] Jeon, K., Shin, T. G., Sim, M. S., Suh, G. Y., Lim, S. Y., Song, H. G., and Jo, I. J. 2012. Improvements in compliance with resuscitation bundles and achievement of end points after an educational program on the management of severe sepsis and septic shock. *Shock (Augusta, Ga.)* 37, 5, 463–467.
- [69] Jongman, R. M., Zijlstra, J. G., Kok, W. F., van Harten, Annemarie E, Mariani, M. A., Moser, J., Struys, Michel M R F, Absalom, A. R., Molema, G., Scheeren, Thomas W L, and van Meurs, M. 2014. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock (Augusta, Ga.)* 42, 2, 121–128.
- [70] Katrukha, I. A. 2013. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry. Biokhimiia* 78, 13, 1447–1465.
- [71] Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., and Bellomo, R. 2015. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine* 372, 17, 1629–1638.
- [72] Kawamura, T., Wakusawa, R., and Inada, K. 1997. Interleukin-10 and Interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia* 44, 1, 38–42.
- [73] Keller, T., Zeller, T., Peetz, D., Tzikas, S., Roth, A., Czyz, E., Bickel, C., Baldus, S., Warnholtz, A., Fröhlich, M., Sinning, C. R., Eleftheriadis, M. S., Wild, P. S., Schnabel, R. B., Lubos, E., Jachmann, N., Genth-Zotz, S., Post, F., Nicaud, V., Tiret, L., Lackner, K. J., Münzel, T. F., and Blankenberg, S. 2009. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 361, 9, 868–877.
- [74] Kishimoto, T., Akira, S., and Taga, T. 1992. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science (New York, N.Y.)* 258, 5082, 593–597.
- [75] Kojodjojo, P., Gohil, N., Barker, D., Youssefi, P., Salukhe, T. V., Choong, A., Koa-Wing, M., Bayliss, J., Hackett, D. R., and Khan, M. A. 2008. Outcomes of elderly patients aged 80 and over with symptomatic, severe aortic stenosis: impact of patient's choice of refusing aortic valve replacement on survival. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 101, 7, 567–573.

- [76] Kolls, J. K. and Lindén, A. 2004. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 21, 4, 467–476.
- [77] Kraft, F., Schmidt, C., van Aken, H., and Zarbock, A. 2015. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 29, 2, 113–123.
- [78] Kuck, K.-H., Eggebrecht, H., Elsässer, A., Hamm, C., Haude, M., Ince, H., Katus, H., Möllmann, H., Naber, C. K., Schunkert, H., Thiele, H., and Werner, N. 2016. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologie* 10, 5, 282–300.
- [79] Kweon, O. J., Choi, J.-H., Park, S. K., and Park, A. J. 2014. Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population. *Journal of critical care* 29, 6, 965–970.
- [80] Landmann, R., Zimmerli, W., Sansano, S., Link, S., Hahn, A., Glauser, M. P., and Calandra, T. 1995. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *The Journal of infectious diseases* 171, 3, 639–644.
- [81] Lee, J.-K., Kim, S.-H., Lewis, E. C., Azam, T., Reznikov, L. L., and Dinarello, C. A. 2004. Differences in signaling pathways by IL-1beta and IL-18. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 23, 8815–8820.
- [82] Lees, J. R. 2015. Interferon gamma in autoimmunity: A complicated player on a complex stage. *Cytokine* 74, 1, 18–26.
- [83] Lindman, B. R., Goldstein, J. S., Nassif, M. E., Zajarias, A., Novak, E., Tibrewala, A., Vatterott, A. M., Lawler, C., Damiano, R. J., Moon, M. R., Lawton, J. S., Lasala, J. M., and Maniar, H. S. 2015. Systemic inflammatory response syndrome after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *Heart (British Cardiac Society)* 101, 7, 537–545.
- [84] Lindroos, M., Kupari, M., Heikkilä, J., and Tilvis, R. 1993. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly. An echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology* 21, 5, 1220–1225.
- [85] Loebe, M., Locziewski, S., Brunkhorst, F. M., Harke, C., and Hetzer, R. 2000. Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart

- surgery—first results of the Procalcitonin in Heart Surgery study (ProHearts). *Intensive Care Medicine* 26, 2, S193.
- [86] Lopez-Castejon, G. and Brough, D. 2011. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine & growth factor reviews* 22, 4, 189–195.
- [87] MacKenzie, A., Wilson, H. L., Kiss-Toth, E., Dower, S. K., North, R., and Surprenant, A. 2001. Rapid Secretion of Interleukin-1 β by Microvesicle Shedding. *Immunity* 15, 5, 825–835.
- [88] Maiwall, R., Chandel, S. S., Wani, Z., Kumar, S., and Sarin, S. K. 2016. SIRS at Admission Is a Predictor of AKI Development and Mortality in Hospitalized Patients with Severe Alcoholic Hepatitis. *Digestive diseases and sciences* 61, 3, 920–929.
- [89] Malik, E., Buchweitz, O., Müller-Steinhardt, M., Kressin, P., Meyhöfer-Malik, A., and Diedrich, K. 2001. Prospective evaluation of the systemic immune response following abdominal, vaginal, and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Surgical endoscopy* 15, 5, 463–466.
- [90] Martin, S. J. 2016. Cell death and inflammation: the case for IL-1 family cytokines as the canonical DAMPs of the immune system. *The FEBS journal* 283, 14, 2599–2615.
- [91] Maruna, P., Nedelníková, K., and Gürlich, R. 2000. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiological research* 49 Suppl 1, S57-61.
- [92] Masson, S., Caironi, P., Spanuth, E., Thomae, R., Panigada, M., Sangiorgi, G., Fumagalli, R., Mauri, T., Isgrò, S., Fanizza, C., Romero, M., Tognoni, G., Latini, R., and Gattinoni, L. 2014. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Critical care (London, England)* 18, 1, R6.
- [93] Matwiyoff, G. N., Prah, J. D., Miller, R. J., Carmichael, J. J., Amundson, D. E., Seda, G., and Daheshia, M. 2012. Immune regulation of procalcitonin. A biomarker and mediator of infection. *Inflammation Research* 61, 5, 401–409.
- [94] Mehta, N. J., Khan, I. A., Gupta, V., Jani, K., Gowda, R. M., and Smith, P. R. 2004. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *International journal of cardiology* 95, 1, 13–17.
- [95] Meldrum, D. R. and Donnahoo, K. K. 1999. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *The Journal of surgical research* 85, 2, 185–199.

- [96] Menasché, P., Haydar, S., Peynet, J., Du Buit, C., Merval, R., Bloch, G., Piwnica, A., and Tedgui, A. 1994. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 107, 1, 293–299.
- [97] Miglietta, F., Faneschi, M. L., Lobreglio, G., Palumbo, C., Rizzo, A., Cucurachi, M., Portaccio, G., Guerra, F., and Pizzolante, M. 2015. Procalcitonin, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis, SIRS and systemic candidiasis. *Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive* 23, 3, 230–237.
- [98] Millar, J. E., Fanning, J. P., McDonald, C. I., McAuley, D. F., and Fraser, J. F. 2016. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical care (London, England)* 20, 1, 387.
- [99] Moore, K. W., Waal Malefyt, R. de, Coffman, R. L., and O'Garra, A. 2001. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual review of immunology* 19, 683–765.
- [100] NAKANISHI, K., YOSHIMOTO, T., TSUTSUI, H., and OKAMURA, H. 2001. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine & growth factor reviews* 12, 1, 53–72.
- [101] NAKANISHI, K., YOSHIMOTO, T., TSUTSUI, H., and OKAMURA, H. 2001. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annual review of immunology* 19, 423–474.
- [102] Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin III, John P., Guyton, R. A., O'Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt III, Thoralf M., and Thomas, J. D. 2014. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 22, 2438–2488.
- [103] Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., and Enriquez-Sarano, M. 2006. Burden of valvular heart diseases. A population-based study. *The Lancet* 368, 9540, 1005–1011.

- [104] Novick, D., Kim, S., Kaplanski, G., and Dinarello, C. A. 2013. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine. *Seminars in immunology* 25, 6, 439–448.
- [105] Novick, D., Schwartzburd, B., Pinkus, R., Suissa, D., Belzer, I., Sthoeger, Z., Keane, W. F., Chvatchko, Y., Kim, S. H., Fantuzzi, G., Dinarello, C. A., and Rubinstein, M. 2001. A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18. *Cytokine* 14, 6, 334–342.
- [106] Oberhoffer, M., Stonans, I., Russwurm, S., Stonane, E., Vogelsang, H., Junker, U., Jäger, L., and Reinhart, K. 1999. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 134, 1, 49–55.
- [107] O'Brien, L. C., Mezzaroma, E., van Tassel, B. W., Marchetti, C., Carbone, S., Abbate, A., and Toldo, S. 2014. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* 20, 221–229.
- [108] Ojima, H., Kuwano, H., Kato, H., Miyazaki, T., Nakajima, M., Sohda, M., and Tsukada, K. 2007. Relationship between cytokine response and temporary ventilation during one-lung ventilation in esophagectomy. *Hepato-gastroenterology* 54, 73, 111–115.
- [109] O'Neil, M. P., Fleming, J. C., Badhwar, A., and Guo, L. R. 2012. Pulsatile versus nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass: microcirculatory and systemic effects. *The Annals of thoracic surgery* 94, 6, 2046–2053.
- [110] Osnabrugge, Ruben L. J., Mylotte, D., Head, S. J., Van Mieghem, Nicolas M., Nkomo, V. T., LeReun, C. M., Bogers, Ad J. J. C., Piazza, N., and Kappetein, A. Pieter. 2013. Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *Journal of the American College of Cardiology* 62, 11, 1002–1012.
- [111] Otto, C. M. and Prendergast, B. 2014. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *The New England journal of medicine* 371, 8, 744–756.
- [112] Parenica, J., Jarkovsky, J., Malaska, J., Mebazaa, A., Gottwaldova, J., Helanova, K., Litzman, J., Dastyh, M., Tomandl, J., Spinar, J., Dostalova, L., Lokaj, P., Tomandlova, M., Pavkova, M. G., Sevcik, P., and Legrand, M. 2017. Infectious

- Complications and Immune/Inflammatory Response in Cardiogenic Shock Patients. A Prospective Observational Study. *Shock (Augusta, Ga.)* 47, 2, 165–174.
- [113] Paul, W. E. 2015. History of interleukin-4. *Cytokine* 75, 1, 3–7.
- [114] Pepys, M. B. and Hirschfield, G. M. 2003. C-reactive protein. A critical update. *J. Clin. Invest.* 111, 12, 1805–1812.
- [115] Pierrakos, C. and Vincent, J.-L. 2010. Sepsis biomarkers. A review. *Critical care (London, England)* 14, 1, R15.
- [116] Pirkka T. Pekkarinen, Giuseppe Ristagno, Erika Wilkman, Serge Masson, Roberto Latini, Johanna Laurikkala, Stepani Bendel, Tero Ala-kokko, Tero Varpula, Jukka Vaahersalo, Sari Karlsson, Marjaana Tiainen, Monica M. Mion, Mario Plebani, Ville Pettilä, Markus B. Skrifvars. 2017. Procalcitonin and Presepsin as Prognostic Markers After Out-of-hospital Cardiac Arrest. *Shock* Publish Ahead of Print.
- [117] Popov, D. A., Pliushch, M. G., Ovseenko, S. T., Abramian, M. V., Podshchekoldina, O. O., and Iarustovskii, M. B. 2013. [SCD14-ST (presepsin) level monitoring in cardiac surgical patients during perioperative period]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, 3, 30–35.
- [118] Raeburn, C. D., Dinarello, C. A., Zimmerman, M. A., Calkins, C. M., Pomerantz, B. J., McIntyre, R. C., Harken, A. H., and Meng, X. 2002. Neutralization of IL-18 attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 283, 2, H650-H657.
- [119] Ramana, K. V., Pinnelli, V. B., Kandi, S., G, A., CA, J., Bhanuprakash, DS, R., and rao, S. D. 2014. Presepsin. A Novel and Potential Diagnostic Biomarker for Sepsis. *American Journal of Medical and Biological Research* 2, 4, 97–100.
- [120] Ricart, A., Farrero, E., Ventura, J. L., Javierre, C., Carrió, L., Rodríguez, D., Torrado, H., and Ortiz, D. 2009. Are there sex-based differences in serum troponin I after cardiac surgery? *Critical care medicine* 37, 7, 2210–2215.
- [121] Riddington, D. W. 1996. Intestinal Permeability, Gastric Intramucosal pH, and Systemic Endotoxemia in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *JAMA* 275, 13, 1007.
- [122] Riley, L. K. and Rupert, J. 2015. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *AFP* 92, 11, 1004–1011.

- [123] Saito, J., Hashiba, E., Mikami, A., Kudo, T., Niwa, H., and Hirota, K. 2017. Pilot Study of Changes in Presepsin Concentrations Compared With Changes in Procalcitonin and C-Reactive Protein Concentrations After Cardiovascular Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 31, 4, 1262–1267.
- [124] Saxena, A., Khosraviani, S., Noel, S., Mohan, D., Donner, T., and Hamad, A. R. A. 2015. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokines in immune pathogenesis and therapy* 74, 1, 27–34.
- [125] Schenning, K. J. and Deiner, S. G. 2015. Postoperative Delirium in the Geriatric Patient. *Anesthesiology Clinics* 33, 3, 505–516.
- [126] Schilling, T., Kozian, A., Huth, C., Bühling, F., Kretzschmar, M., Welte, T., and Hachenberg, T. 2005. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesthesia and analgesia* 101, 4, 957-65, table of contents.
- [127] Schroder, K. and Tschopp, J. 2010. The inflammasomes. *Cell* 140, 6, 821–832.
- [128] Schulz, J., Scholler, A., Frank, P., Scheinichen, D., Flentje, M., Eismann, H., and Palmaers, T. 2021. Komplikationen und Erfolgsraten des Vena-subclavia-Katheters in Abhängigkeit der Erfahrung. *Der Anaesthetist* 70, 4, 291–297.
- [129] Schwietz, T., Behjati, S., Gafoor, S., Seeger, F., Doss, M., Sievert, H., Zeiher, A. M., Fichtlscherer, S., and Lehmann, R. 2014. Occurrence and prognostic impact of systemic inflammatory response syndrome in transfemoral and transapical aortic valve implantation with balloon- and self-expandable valves. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*.
- [130] Sharma, P., Patel, K., Baria, K., Lakhia, K., Malhotra, A., Shah, K., and Patel, S. 2016. Procalcitonin level for prediction of postoperative infection in cardiac surgery. *Asian cardiovascular & thoracic annals* 24, 4, 344–349.
- [131] Shozushima, T., Takahashi, G., Matsumoto, N., Kojika, M., Okamura, Y., and Endo, S. 2011. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 17, 6, 764–769.

- [132] Sims, J. E. and Smith, D. E. 2010. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature reviews. Immunology* 10, 2, 89–102.
- [133] Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., and Angus, D. C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 8, 801–810.
- [134] Sinning, J.-M., Scheer, A.-C., Adenauer, V., Ghanem, A., Hammerstingl, C., Schueler, R., Müller, C., Vasa-Nicotera, M., Grube, E., Nickenig, G., and Werner, N. 2012. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *European heart journal* 33, 12, 1459–1468.
- [135] 1995. Soluble CD14 acts as a shuttle in the neutralization of lipopolysaccharide (LPS) by LPS-binding protein and reconstituted high density lipoprotein. *The Journal of Experimental Medicine* 181, 5, 1743–1754.
- [136] Squicciarro, E., Labriola, C., Malvindi, P. G., Margari, V., Guida, P., Visicchio, G., Kounakis, G., Favale, A., Dambruoso, P., Mastrototaro, G., Lorusso, R., and Paparella, D. 2019. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 33, 6, 1682–1690.
- [137] Stähli, B. E., Grünenfelder, J., Jacobs, S., Falk, V., Landmesser, U., Wischnewsky, M. B., Lüscher, T. F., Corti, R., Maier, W., and Altwegg, L. A. 2012. Assessment of inflammatory response to transfemoral transcatheter aortic valve implantation compared to transapical and surgical procedures: a pilot study. *The Journal of invasive cardiology* 24, 8, 407–411.
- [138] Struber, M., Cremer, J. T., Gohrbandt, B., Hagl, C., Jankowski, M., Volker, B., Ruckoldt, H., Martin, M., and Haverich, A. 1999. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* 68, 4, 1330–1335.
- [139] Tavakolpour, S. and Tavakolpour, V. 2016. Interleukin 4 inhibition as a potential therapeutic in pemphigus. *Cytokine* 77, 189–195.
- [140] Tilg, H., Trehu, E., Atkins, M. B., Dinarello, C. A., and Mier, J. W. 1994. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine. Induction of circulating IL-

- 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 83, 1, 113–118.
- [141] Tsujimoto, K., Hata, A., Fujita, M., Hatachi, S., and Yagita, M. 2016. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*.
- [142] Ul-Haq, Z., Naz, S., and Mesaik, M. A. 2016. Interleukin-4 receptor signaling and its binding mechanism: A therapeutic insight from inhibitors tool box. *Cytokine & growth factor reviews*.
- [143] Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., Bonis, M. de, Paulis, R. de, Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sádaba, J. R., Tribouilloy, C., and Wojakowski, W. 2022. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal* 43, 7, 561–632.
- [144] Vincent, J.-L., Opal, S. M., Marshall, J. C., and Tracey, K. J. 2. Sepsis definitions: time for change. *The Lancet* 381, 9868 (2), 774–775. DOI=10.1016/S0140-6736(12)61815-7.
- [145] Walther, T., Blumenstein, J., van Linden, A., and Kempfert, J. 2012. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *Heart (British Cardiac Society)* 98 Suppl 4, iv23-9.
- [146] Wan, S., Yim, A. P., Arifi, A. A., Lee, T. W., Huynh, C. H., DeSmet, J. M., LeClerc, J. L., and Vincent, J. L. 1999. Can cardioplegia management influence cytokine responses during clinical cardiopulmonary bypass? *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 5, 2, 81–85.
- [147] Ward-Kavanagh, L. K., Lin, W. W., Šedý, J. R., and Ware, C. F. 2016. The TNF Receptor Superfamily in Co-stimulating and Co-inhibitory Responses. *Immunity* 44, 5, 1005–1019.
- [148] Weinberger, T. and Schulz, C. 2015. Myocardial infarction. A critical role of macrophages in cardiac remodeling. *Frontiers in Physiology* 6.
- [149] Werman, A., Werman-Venkert, R., White, R., Lee, J.-K., Werman, B., Krelin, Y., Voronov, E., Dinarello, C. A., and Apte, R. N. 2004. The precursor form of IL-1alpha is an intracrine proinflammatory activator of transcription. *Proceedings of*

- the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 8, 2434–2439.
- [150] Woldbaek, P. R., Sande, J. B., Strømme, T. A., Lunde, P. K., Djurovic, S., Lyberg, T., Christensen, G., and Tønnessen, T. 2005. Daily administration of interleukin-18 causes myocardial dysfunction in healthy mice. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 289, 2, H708-14.
- [151] Wolf, J., Rose-John, S., and Garbers, C. 2014. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine* 70, 1, 11–20.
- [152] Wu, J., Hu, L., Zhang, G., Wu, F., and He, T. 2015. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis. A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 10, 7, e0133057.
- [153] Wu, Q., Zhang, J., Wan, Y., Song, S., Zhang, Y., Zhang, G., Liu, C., and Fu, J. 2015. Hydrogen water alleviates lung injury induced by one-lung ventilation. *The Journal of surgical research* 199, 2, 664–670.
- [154] Xu, S. and Cao, X. 2010. Interleukin-17 and its expanding biological functions. *Cellular & molecular immunology* 7, 3, 164–174.
- [155] Yang, F.-Y., Bao, Y.-Z., Liu, F.-S., Zhu, Y.-C., Zheng, J., Zhang, J.-H., Zheng, X.-F., and Wei, G.-C. 2015. Non-extracorporeal circulation for coronary artery bypass graft surgery is more beneficial than extracorporeal circulation. *European review for medical and pharmacological sciences* 19, 8, 1452–1456.
- [156] Yang, Z.-W., Yang, S.-H., Chen, L., Qu, J., Zhu, J., and Tang, Z. 2001. Comparison of blood counts in venous, fingertip and arterial blood and their measurement variation. *Clin Lab Haematol* 23, 3, 155–159.
- [157] Zanoni, I., Ostuni, R., Marek, L. R., Barresi, S., Barbalat, R., Barton, G. M., Granucci, F., and Kagan, J. C. 2011. CD14 controls the LPS-induced endocytosis of Toll-like receptor 4. *Cell* 147, 4, 868–880.
- [158] Zhang, W., Lavine, K. J., Epelman, S., Evans, S. A., Weinheimer, C. J., Barger, P. M., and Mann, D. L. 2015. Necrotic myocardial cells release damage-associated molecular patterns that provoke fibroblast activation in vitro and trigger myocardial inflammation and fibrosis in vivo. *Journal of the American Heart Association* 4, 6, e001993.
- [159] Zhang, W. R., Garg, A. X., Coca, S. G., Devereaux, P. J., Eikelboom, J., Kavsak, P., McArthur, E., Thiessen-Philbrook, H., Shortt, C., Shlipak, M., Whitlock, R., and Parikh, C. R. 2015. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and

Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 26, 12, 3123–3132.

- [160] Zhou, J., Zhu, J., Jiang, L., Zhang, B., Zhu, D., and Wu, Y. 2016. Interleukin 18 promotes myofibroblast activation of valvular interstitial cells. *International journal of cardiology* 221, 998–1003.
- [161] Zilberszac, R., Gabriel, H., Schemper, M., Laufer, G., Maurer, G., and Rosenhek, R. 2016. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis in the Elderly. *JACC. Cardiovascular imaging*.
- [162] Zou, Q. 2014. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med* 5, 1, 16.

11 Anhang

11.1 Material

11.1.1 Geräte

Flockeneisbereiter RF 0266A	Manitowoc Ice Inc.
Minifuge RF	Heraeus Sepatech
Biofuge pico	Heraeus Sepatech
FACSCalibur™	BectonDickinson
PATHFAST™ Compact Immuno Analyzer	Mitsubishi Chemical
Epoch	BioTek Instruments
MS1 Minishaker	IKA®
Vortex-Genie® 2	Scientific Industries
Multipette® plus	Eppendorf
eppendorf Reference®	Eppendorf
(div. 10-100µl, 100-1000µl)	
GS70 Stealth pro	MSI

11.1.2 Verbrauchsmaterialien

Saftey-Multifly® grün	Sarstedt
-----------------------	----------

S-Monovette [®] Citrat, Heparin,	Sarstedt
Ethylendiamintetraacetat (EDTA)	
Multiadapter für S-Monovette [®]	Sarstedt
Falcon [™] 15ml	BD
Reagiergefäß (div. 0,5ml, 1,5ml)	Sarstedt
Pipettenspitzen Maximum Recovery (diverse 10-100µl, 100-1000µl)	Axygen [®]
Combitips advanced [®] 5ml	Eppendorf
Röhren Tubes 5ml	Sarstedt
PATHFAST [™] Tip	LSI Medience Corporation
PATHFAST [™] Presepsin Reagent Kit	Mitsubishi Chemical

11.1.3 Reagenzien

BD [™] CBA Human Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit	BD [™]
Human IL-1 beta/IL-1F2 Quantikine ELISA Kit	R&D Systems
Human IL-18/IL-1F4 ELISA Kit	R&D Systems
Destilliertes Wasser	

11.1.4 Software

Excel [®]	Microsoft Version 2010
GraphPad Prism 6c	GraphPad Software XXXX
FCAP Array [™] Software	Version 3 XXXX
Gen5 [™] Software	BioTek Instruments
Windows [®]	Microsoft Version 8.1

11.2 Anamnesebogen

Uniklinikum Gießen-Marburg, Standort Gießen
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

--	--	--	--

Patientennummer

--	--

Initialien

--

Geburtsjahr

Baseline-Fragebogen

1. Gewicht [kg]:
2. Größe [m]:

Euro-Score

1. Alter
2. Geschlecht M W
3. Chronische pulmonale Erkrankungen Ja Nein
- Wenn ja, mit Medikation? Ja Nein
4. Extrakardiale Gefäßerkrankungen Ja Nein
- Wenn ja, welche? cAVK pAVK Sonstige
5. Apoplex in der Anamnese? Ja Nein
6. Neurologische Dysfunktionen Ja Nein
7. Frühere herzchirurgische Operationen Ja Nein
- wenn ja, welche? ACVB AKE AKR MKE
MKR TKE TKR Sonstige
8. Chronische Niereninsuffizienz Ja Nein
- Kreatininspiegel > 2,7 mg/dl Ja Nein
- dialysepflichtig Ja Nein
9. Aktive Endokarditis Ja Nein
10. Critical preoperative state ¹⁾ Ja Nein
- Wenn ja, welche? Ventrikuläre Tachykardie
Kammerflimmern
Prä-Op-Herzdruckmassage
Prä-Op-Beatmung
Prä-Op-Katecholamintherapie
Prä-Op-IABP
Prä-Op-Aktues Nierenversagen
11. Instabile AP-Beschwerden Ja Nein
12. LVEF [%] Normal (>55%)
Leichtgradig reduziert (45-54%)
Mittelgradig reduziert (30-44%)
Hochgradig reduziert (<30%)
13. Akuter Myokardinfarkt (<90 Tage) Ja Nein
- Wenn ja, welche? NSTEMI STEMI
14. Myokardinfarkt in der Anamnese Ja Nein
- Wenn ja, welche? NSTEMI STEMI
15. Pulmonale Hypertonie Ja Nein
16. Notfall-OP Ja Nein
17. Geplante herzchirurgische Operation AKE
TAVI (TA)
TAVI (TF)

**Uniklinikum Gießen-Marburg, Standort Gießen
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie**

--	--	--	--

Patientennummer

--	--

Initialien

--

Geburtsjahr

18. Ist eine Operation an thorakalen Aorta geplant? Ja Nein
 19. Septum-Ruptur nach Myokardinfarkt Ja Nein

Baseline clinical characteristic

1. Prä-Op (Belastbarkeit) Skala 1(wenig) - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10(stark)
 2. Prä-Op (Dyspnoe) Skala 1(wenig) - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10(stark)
 3. Arterielle Hypertonie Ja Nein
 4. Diabetes mellitus Ja Nein
 - wenn ja, insulinabhängig? Ja Nein
 5. Hyperlipoproteinämie Ja Nein
 6. Raucher Ja Nein
 - wenn ja, wieviel PY
 7. Ex-Raucher seit Ja Nein
 8. Alkohol Ja Nein
 9. Malignome in der Anamnese Ja Nein
 10. Linksventrikuläre Hypertrophie Ja Nein
 11. Herzinsuffizienz Ja Nein
 12. NYHA-Klassifikation I II III IV
 13. Ventrikuläre Arrhythmie Ja Nein
 14. Vorhofflimmern Ja Nein
 15. Vorhofflattern Ja Nein
 16. Lebererkrankung Ja Nein
 - Wenn ja, welche? Hepatitis Leberzirrhose Sonstige
 17. Vorherige kardiale Interventionen Ja Nein
 18. Koronare Herzkrankheit Ja Nein
 - Wenn ja, welche? 1-GE 2-GE 3-GE mit HSS
 19. Bekannte Gerinnungsstörung Ja Nein
 - Wenn ja, welche?

Basic meseasured parameter

Parameter	Wert
RR [mmHg]	
Hb [mg/dl]	
Hkt [%]	
Leukozyten [Giga/l]	
Thrombozyten	
CRP [mg/l]	
Kreatinin [mg/dl]	
HbA1c [%]	
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	
HDL [mg/dl]	
LDL [mg/dl]	

**Uniklinikum Gießen-Marburg, Standort Gießen
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie**

--	--	--	--

Patientennummer

--	--

Initialien

--

Geburtsjahr

Bisherige medikamentöse Therapie

1. Antikoagulative Therapie Ja Nein
 - Wenn ja, welche? ASS Clopidogrel Marcumar Sonstige
 - letzte Einnahme von Marcumar/Clopidogrel
2. Beta-Blocker Ja Nein
 3. ACE-Hemmer Ja Nein
 4. Sartane Ja Nein
 5. Renin-Antagonisten (Rasilez) Ja Nein
 6. Fettsenker Ja Nein
 7. Ca²⁺-Antagonisten Ja Nein
 8. Orale Antidiabetika (OAD) Ja Nein
 9. Insulin Ja Nein
 - Wenn ja, welche? 1) 2) 3)
 - Dosis? Morgen IE Mittag IE Abend IE
10. Antiobstruktive Therapie Ja Nein
 - Wenn ja, welche? 1) 2) 3)

11.3 Dokumentation präoperativer und postoperativer Verlauf

Dokumentation intraoperativer und postoperativer Verlauf

Pat-ID Pat-Initialien Geb.-Datum

BeatmungsdauerStunden
 Krankenhausaufenthalt (Post Op)Tage
 - davon IntensivaufenthaltTage
 Verlegung Reha Klinik nach Hause

Dokumentation intraoperativer Verlauf

EKZ-Zeitmin
 Aortenklemmzeitmin
 Re-Thorakotomie (Op-Revision) ja nein
 - wenn ja, welche: Hämatomausräumung/Perikarderguss
 Sternuminstabilität/-neuverdrahtung
 Sonstige

Dokumentation postoperativer Verlauf

Durchgangssyndrom ja nein
 Katecholamine ja nein
 Erythrozytenkonzentrate ja nein
 - wenn ja, wievieleStück
 andere Blutprodukte ja nein
 - wenn ja, welche & wie viele Thrombozyten-Konzentrate,Stück
 Frischplasma (FFP),Stück
 andere:
 Drainagen fördertenml
 ja nein
 Schrittmacherstimulation ja nein
 Pneumothorax ja nein
 Pneumonie ja nein
 Pleuraerguss ja nein
 - wenn ja, Punktion? ja nein
 Perikarderguss ja nein
 Postoperatives Vorhofflimmern ja nein
 - wenn ja, medikamentös behandelt? ja nein
 - wenn ja, elektrisch behandelt? ja nein
 - Sinusrhythmus bei Entlassung? ja nein
 IABP-Anlage ja nein
 Reanimation ja nein
 - wenn ja, erfolgreich? ja nein
 Re-Intubation ja nein
 - wenn ja, zusätzliche BeatmungszeitStunden --> insgesamt:.....Stunden
 Tracheotomie ja nein
 Erneute Verlegung auf Intensivstation ja nein
 Tod ja nein
 - wenn ja, wann: intraoperativ postoperativ
 - wenn postoperativ:Tage nach OP

12 Publikationsverzeichnis

Postervortrag: 82. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2016

C. Castrup, M. A. Weigand, C. Lichtenstern, F. Uhle, P. Grieshaber, A. Necaeva, A. Böning (Gießen, Heidelberg). Systemic inflammatory response after conventional versus transcatheter aortic valve replacement

Originalarbeit: Artificial organs Volume 42, Issue 2 February 2018 Pages E1-E12

Uhle, F., Castrup, C., Necaev, A.-M., Grieshaber, P., Lichtenstern, C., Weigand, M. A., Böning, A. 2017. Inflammation and Its Consequences After Surgical Versus Transcatheter Aortic Valve Replacement

13 Ehrenwörtliche Erklärung

„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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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

14 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. M. A. Weigand für die Überlassung und Betreuung des Themas, Prof. Dr. M. Sander für die Weiterführung der Betreuung, sowie Prof. Dr. A. Böning für die gute Zusammenarbeit. Weiterhin bedanke ich mich bei Prof. Dr. C. Lichtenstern und Dr. F. Uhle für die Unterstützung bei der Konzeptionierung und Durchführung dieser Arbeit, sowie Fr. I. Magel für die allzeit helfende Hand im Labor.

Einen besonderen Dank gilt meinen Kindern die ebenfalls viel Zeit entbehren mussten und meinen Eltern ohne die ich nicht die Gelegenheit gehabt hätte Humanmedizin zu studieren.

Diese Arbeit widme ich meiner lieben Frau, die mich zu jeder Zeit bestärkt, unterstützt und mir den Rücken frei gehalten hat, so dass ich diese Arbeit abschliessen konnte.

15 Lebenslauf