

Aus der Klinik für Innere Medizin III
mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. Derk Frank)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Die prognostische Bedeutung kardialer Mikrovesikel in Patienten mit
hochgradiger Aortenklappenstenose**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Vincent Peregrin Christiansen
aus Husum

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Derk Frank, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Mark Ellrichmann, Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungs- und Altersmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 01. März 2022

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.01.2022

gez.: Prof. Dr. Derk Frank

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	1
1.1. Aortenklappenstenose	1
1.2. Mikrovesikel	5
1.3. Fragestellung	6
2. Methoden	8
2.1. Biomaterialbank	8
2.2. Datenerhebung	9
2.3. Probengewinnung und –analyse	10
2.4. Statistische Methoden	11
2.4.1. Statistische Tests	11
2.4.2. Deskriptive Statistik	12
2.4.3. Testgrenzwerte	12
2.4.4. Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test	12
2.4.5. Kaplan-Meier-Schätzer	13
2.4.6. Spearman-Rangkorrelationskoeffizient	13
2.4.7. Cox-Regression	14
3. Ergebnisse	16
3.1. Einschluss	16
3.2. Deskriptive Statistik	17
3.3. Überlebenszeitanalyse	22
3.3.1. Kaplan-Meier-Methode	23
3.3.2. Spearman-Rangkorrelationskoeffizient	25
3.3.3. Cox-Regression	26

3.3.4. Gemeinsame Analyse von C-MV und hsTNT	27
4. Diskussion	30
4.1. Statistische Tests	30
4.2. Deskriptive Statistik	30
4.3. Überlebenszeitanalyse	31
4.3.1. Kaplan-Meier-Methode	31
4.3.2. Spearman-Rangkorrelationskoeffizient	31
4.3.3. Cox-Regression	32
4.3.4. Gemeinsame Analyse von C-MV und hsTNT	33
4.4. Beantwortung der Fragestellung und Limitationen	34
5. Zusammenfassung	35
6. Literaturverzeichnis	37
7. Anhang	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Flussdiagramm Einschluss	16
Abbildung 2. Boxplot C-MV	17
Abbildung 3. Histogramm Geschlecht	17
Abbildung 4. Boxplot Alter	18
Abbildung 5. Boxplot BMI	18
Abbildung 6. Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben	23
Abbildung 7. Kaplan-Meier-Kurve C-MV (cat).....	24
Abbildung 8. Forest-Plot Hazard Ratios.....	26
Abbildung 9. Kaplan-Meier-Kurve hsTNT (cat)	28
Abbildung 10. Kaplan-Meier-Kurve C-MV (cat) und hsTNT (cat).....	28
Abbildung 11. Patientenaufklärung.....	42
Abbildung 12. Einwilligungserklärung	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Grundgesamtheit	19
Tabelle 2. C-MV Vergleich.....	21
Tabelle 3. kumulatives Überleben	23
Tabelle 4. log-Rank Test.....	24
Tabelle 5. Spearman-Rangkorrelationskoeffizient	25
Tabelle 6. C-Index	27
Tabelle 7. Hazard Ratios	27

Abkürzungsverzeichnis

<i>AB</i>	Apoptosekörperchen
<i>AKE</i>	chirurgischer Aortenklappenersatz
<i>AÖF</i>	Aortenklappenöffnungsfläche
<i>AR</i>	Aortenklappeninsuffizienz
<i>AS</i>	Aortenklappenstenose
<i>BMI</i>	Body-Mass-Index
<i>BNP</i>	B-Typ natriuretisches Peptid
<i>CABG</i>	koronare Bypass Operation
<i>cat</i>	kategorisiert (dichotomisiert)
<i>CD172a⁺</i>	Cluster of differentiation 172a positiv
<i>C-Index</i>	Konkordanz-Index
<i>C-MV</i>	kardialer Mikrovesikel
<i>COPD</i>	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
<i>CRP</i>	C-reaktives Protein
<i>CVD</i>	zerebrovaskuläre Erkrankung
<i>dBp</i>	diastolischer Blutdruck
<i>EDTA</i>	Ethylendiamintetraessigsäure
<i>EV</i>	extrazellulärer Vesikel
<i>Fa.</i>	Firma
<i>GARY</i>	German Aortic Valve Registry
<i>GDF-15</i>	Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15
<i>Hb</i>	Hämoglobin
<i>frühere Herz-OP</i>	vorangegangener chirurgischer Eingriff am Herzen
<i>HF</i>	Herzfrequenz
<i>HK</i>	Herzkatheteruntersuchung
<i>HR</i>	Hazard Ratio
<i>hsTNT</i>	hoch-sensitives Troponin T
<i>HTN</i>	Hypertonie
<i>INR</i>	international normalized ratio

<i>IQR</i>	Interquartilsabstand
<i>KHK</i>	koronare Herzkrankheit
<i>KI</i>	Konfidenzintervall
<i>log Euro-SCORE (I,II)</i>	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (I, II)
<i>LVEF</i>	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<i>MPG</i>	mittlerer transvalvulärer Druckgradient
<i>MR</i>	Mitralklappeninsuffizienz
<i>mRNA</i>	Boten-Ribonukleinsäure
<i>MV</i>	Mikrovesikel
<i>n</i>	Stichprobengröße
<i>NT-proBNP</i>	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
<i>NV</i>	Exosom
<i>NYHA-Klassifikation</i>	New York Heart Association-Klassifikation
<i>pAVK</i>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<i>PTT</i>	partielle Thromboplastinzeit
<i>S/N</i>	Seriennummer
<i>sBP</i>	systolischer Blutdruck
<i>SD</i>	Standardabweichung
<i>SE</i>	Standardfehler
<i>sPAP</i>	systolischer pulmonalarterieller Druck
<i>sST2</i>	gelöster Somatostatin-Rezeptor-Subtyp 2
<i>STS Risk-Calculator</i>	Society of Thoracic Surgeons Risk Calculator
<i>TA</i>	transapikal
<i>TAo</i>	transaortal
<i>TAVI</i>	transcatheter aortic valve implantation
<i>TEE</i>	transösophageale Echokardiografie
<i>TF</i>	transfemoral
<i>TTE</i>	transthorakale Echokardiografie

<i>UKSH</i>	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
<i>VARC-2</i>	Valve Academic Research Consortium-2
<i>VHF</i>	Vorhofflimmern
V_{max}	maximale Flussgeschwindigkeit

1. Einleitung

1.1. Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist eine meist degenerative Erkrankung des alternden Menschen. Neben dieser häufigsten primär-degenerativen Form kommen auch kongenitale und rheumatische ASs vor (Carabello and Paulus, 2009). Durch entzündliche Prozesse gefolgt von Fibrosierung und Kalzifizierung kommt es, ähnlich der Pathologie einer Atherosklerose, zu einer Verkleinerung der Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF). Das daraus resultierende verringerte Schlagvolumen führt zu einer Unterversorgung des Körpers mit Sauerstoff, die erhöhte Nachlast zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels mit konsekutiver Hypertrophie und Herzinsuffizienz (Dweck et al., 2012). Die hier beschriebenen Veränderungen nehmen einen chronisch-progredienten Verlauf bis die Patienten nach einer oft langen asymptomatischen Phase eine Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen entwickeln (Carabello and Paulus, 2009). Nach Beginn der Symptomatik beträgt die mittlere Überlebenszeit untherapiert etwa drei Jahre bei Angina und Synkopen und ein bis zwei Jahre bei Zeichen einer Herzinsuffizienz (Faggiano et al., 1996). Entsprechend der Pathogenese der degenerativen AS sind die damit assoziierten Risikofaktoren ähnlich derer einer Atherosklerose. Dazu zählen Alter, Geschlecht, Größe, arterielle Hypertonie (HTN), Nikotinkonsum sowie hohe Lipoprotein-A- und Low-density Lipoprotein-Cholesterinspiegel (Pohle et al., 2001; Stewart et al., 1997).

Mit einer Prävalenz von etwa 2,8 % unter den über 75-Jährigen zählt die AS zusammen mit der Mitralklappeninsuffizienz (MR) zu den häufigsten Herzklappenerkrankungen in Europa. Das Auftreten steigt dabei mit dem Alter. So liegt die Prävalenz unter den 18- bis 44-Jährigen noch um 0,7 %, während sie im Alter von über 80 Jahren auf 17,0 % ansteigt (Iung and Vahanian, 2011; Nkomo et al., 2006; Rezzoug et al., 2016). Die häufigste Form in Industrienationen ist die degenerative AS mit einem Anteil von 63,0 %, in Entwicklungsländern findet sich auch oft eine rheumatische Ätiologie (Iung and Vahanian, 2014, 2011). Die Mortalität kardiovaskulärer Ursache bei Vorliegen einer AS unter den über 80-Jährigen liegt bei etwa 2,13 % (Rezzoug et al., 2016).

Die Diagnosestellung erfolgt nach körperlicher Untersuchung, in der sich oft auskultatorisch ein Systolikum über der Aortenklappe findet, anhand echokardiografischer Befunde. Hier steht standardmäßig eine Vermessung der AÖF, des mittleren transvalvulären Druckgradienten (MPG) und der maximalen Flussgeschwindigkeit (V_{\max}) über der Aortenklappe an erster Stelle. Eine AS liegt vor bei einer AÖF $<1 \text{ cm}^2$, einem MPG $>40 \text{ mmHg}$ und einer $V_{\max} >4 \text{ m/s}$ (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) et al., 2012; Lindman et al., 2013). Aber auch ASs mit geringeren MPGs und einer geringeren V_{\max} bei bereits bestehender Herzinsuffizienz, sogenannte low-flow-low-gradient ASs, sind möglich. In diesem Fall ist ein Dobutamin-Stress-Test zur Erhöhung der Kontraktionskraft indiziert. Steigt der MPG dabei auf $>40 \text{ mmHg}$ bei einer AÖF $<1 \text{ cm}^2$ mit einer maximalen Vergrößerung um $0,2 \text{ cm}^2$, so gilt auch hier die Diagnose als gesichert. Daneben lassen sich in der transthorakalen Echokardiografie (TTE) Kalzifizierungen, die Wanddicke und die linksventrikuläre Pumpfunktion anhand der Ejektionsfraktion (LVEF) sowie kardiale Begleiterkrankungen beurteilen. Bei asymptomatischen ASs ist auch ein Belastungstest zur Provokation von Symptomen, Blutdruckveränderungen oder Veränderungen in der Elektrokardiografie Teil der Diagnostik. An weiteren Mitteln stehen im Rahmen der Evaluation bei kathetergestützter Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) die transösophageale Echokardiografie (TEE) zur Vermessung des Aortenannulus sowie die Computertomografie zur Beurteilung der peripheren Gefäße als Zugangsweg zur Verfügung. Eine Herzkatheteruntersuchung (HK) ist nur bei nicht eindeutigen Befunden angezeigt (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) et al., 2012).

In der Medizin werden messbare Parameter, die Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Erkrankung erlauben, als Biomarker bezeichnet. Solche Biomarker können als diagnostisches Mittel oder zur Beurteilung des Schweregrades, in der Verlaufskontrolle oder als prognostischer Parameter eine Bedeutung haben (Biomarkers Definitions Working Group., 2001). Ein guter Biomarker zeichnet sich dabei durch eine enge Assoziation mit dem beobachteten Endpunkt sowie durch statistische Unabhängigkeit aus. Weiterhin sollte die Bestimmung des Biomarkers von zusätzlichem Nutzen sein und die Validität durch mehrere unabhängige Studien nachgewiesen werden (Barrett and Parfrey, 2009). Im Zusammenhang mit der AS

konnten einige Biomarker identifiziert werden, die die Risikoabschätzung bei geplanter TAVI unterstützen. Unter anderen gehören hier Marker einer myokardialen Schädigung (Kreatinkinase-Myokardtyp, kardiales Troponin, hochsensitives Troponin T (hsTNT)), einer Myokarddehnung (Wachstums-Differenzierungsfaktor 15 (GDF-15), gelöster Somatostatin-Rezeptor-Subtyp 2 (sST2), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP), N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)), Entzündungsparameter (sST2, GDF-15, C-reaktives Protein (CRP)) sowie Thrombozytenzahl, Thrombozytenreaktivität und –aktivität (GDF-15, mittleres Thrombozytenvolumen) dazu. All diese Parameter bestimmen das Überleben nach Katheterintervention (Frank et al., 2013; Krau et al., 2015; Oury et al., 2018; Sánchez et al., 2006). Besondere Aufmerksamkeit gilt dem NT-proBNP als Prediktor für das Langzeitüberleben nach TAVI. NT-proBNP ist ein Spaltprodukt bei der Synthese des vasoaktiven BNP aus dem Vorläuferprotein pro B-Typ natriuretisches Peptid und wird vornehmlich aus ventrikulären Kardiomyozyten unter Kammerdehnung freigesetzt. Auch als Verlaufsparemeter zeigt ein fallender Plasmaspiegel eine Abnahme der linksventrikulären Druckbelastung an und korreliert mit einer Verbesserung der Symptomatik (Ribeiro et al., 2014; Zhou et al., 2010). Ebenso konnte das hsTNT als wichtiger prognostischer Marker identifiziert werden. Das hsTNT, das bei einer Schädigung des Herzmuskelgewebes freigesetzt wird, stellt physiologischerweise einen Bestandteil des kontraktiven Apparats der Kardiomyozyten dar (Frank et al., 2013).

Da das Einsetzen der Symptomatik einen starken Risikofaktor im Hinblick auf die Lebenserwartung darstellt, ist eine frühzeitige Therapieeinleitung von besonderer Bedeutung. Aktuell stehen hierzu der operative Aortenklappenersatz (AKE) und seit 2002 auch kathetergestützte Verfahren (TAVI) über transfemorale (TF), -apikale (TA) oder -aortale (TAo) Zugang zur Verfügung (Cribier et al., 2002; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) et al., 2012; Vahanian et al., 2008). Daneben besteht die Ballonvalvuloplastie wegen der hohen Zahl an Restenosen und erneuter klinischer Verschlechterung innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nur als palliatives Verfahren oder als Übergang bis zur definitiven Versorgung mittels AKE oder TAVI. Eine kausale medikamentöse Therapie ist derzeit nicht bekannt. Allerdings sind die Einstellung von Begleiterkrankungen und die Symptomkontrolle der Herzinsuffizienz bis zur Operation sinnvolle Maßnahmen. Als Indikation zum AKE gelten eine

symptomatische AS oder asymptomatische Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko. Die TAVI ist zurzeit die Alternative für inoperable Patienten mit hochgradiger AS. Voraussetzungen sind dabei eine Lebenserwartung von über einem Jahr sowie eine zu erwartende Verbesserung der Lebensqualität unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) et al., 2012; Lindman et al., 2013; Makkar et al., 2012). Zur Evaluation des perioperativen Risikos bei Eingriffen am Herzen haben sich der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) und der STS Risk Calculator (Society of Thoracic Surgeons Risk Calculator) etabliert. Der aktuell verwendete logistische EuroSCORE II (log EuroSCORE II) erlaubt die Berechnung des Mortalitätsrisikos innerhalb von 30 Tagen nach AKE anhand logistischer Regressionsanalyse. Zu den risikobestimmenden Faktoren gehören demnach das Ausmaß der Dyspnoe-Symptomatik (New York Heart Association-Klassifikation, NYHA-Klassifikation), Ruhe-Angina, ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, das Alter, weibliches Geschlecht, extrakardiale Gefäßerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Mobilitätseinschränkungen, vorangegangene herzchirurgische Eingriffe (frühere Herz-OP), eine renale Dysfunktion, aktive Endokarditis, die linksventrikuläre Pumpfunktion, ein Myokardinfarkt (MI) innerhalb der letzten 90 Tage, ein kritischer präoperativer Status (ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, kardiopulmonale Reanimation, Beatmung, Katecholaminpflichtigkeit, eine intraaortale Ballonpumpe, akutes Nierenversagen), der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP), die Dringlichkeit und der Umfang des geplanten Eingriffs (Nashef et al., 2012). Der STS Risk Calculator dient ebenfalls der Bestimmung des 30-Tages-Risikos bei Aorten- und Mitralklappenersatz mit oder ohne gleichzeitige koronare Bypass Operation (CABG). Als Hauptrisikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit konnten hier der OP-Modus (elektiv, dringlich, notfallmäßig), ein MI innerhalb der letzten 21 Tage, eine frühere Herz-OP und ein Nierenversagen ausgemacht werden (Edwards et al., 2001). Als inoperabel gelten Patienten mit einem perioperativen Risiko von $\geq 20,0$ % nach dem log EuroSCORE (II) und $>10,0$ % nach dem STS Risk Calculator. Weiterhin zählen die Gebrechlichkeit des Patienten, eine Porzellanaorta, eine stattgehabte Thoraxbestrahlung oder eine CABG als mögliche Ausschlusskriterien für einen AKE. Diese Entscheidung wird immer gemeinsam von einem multidisziplinären Team aus Kardiologen und Herzchirurgen getroffen.

Das Ziel des AKE liegt in der Verbesserung von Symptomatik, Lebensqualität und -erwartung (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) et al., 2012). Hinsichtlich dieser Endpunkte ist die TAVI sowohl im 1-, 2- und 5-Jahres-Vergleich dem chirurgischen Verfahren nicht unterlegen (Kapadia et al., 2015; Kodali et al., 2012; Smith et al., 2011). Während beim AKE Blutungen und Vorhofflimmern (VHF) die häufigsten Komplikationen darstellen, stehen bei der TAVI perioperative vaskuläre Ereignisse (v.a. Schlaganfälle) sowie Gefäßschäden an erster Stelle. Zusätzlich besteht die Gefahr einer paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz (AR). Die perioperative Mortalität bei AKE liegt mit 1,0 - 3,0 % unter den unter 70-Jährigen und 4,0 - 8,0 % unter den über 70-Jährigen unterhalb der Sterblichkeit von 8,4 % bei TAVI-Patienten. Die Lebenserwartung nach Ersetzen der erkrankten Herzklappe liegt nahe der von gesunden Gleichaltrigen (Chakos et al., 2017; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) et al., 2012; Kapadia et al., 2015; Leon et al., 2010).

1.2. Mikrovesikel

Mikrovesikel (MVs) sind ebenso wie Exosomen (NVs) oder Apoptosekörperchen (ABs) Membraneinschlüsse aus einer Doppelphospholipidschicht, die sich sowohl in prokaryoten, eukaryoten als auch pflanzlichen Lebensformen finden. Damit gehören sie zur Gruppe der extrazellulären Vesikel (EVs). Die Unterscheidung erfolgt dabei anhand von Größe und Ursprung. Während Exosomen (auch Nanovesikel genannt) eine Größe von 30 - 100 nm aufweisen und durch die intrazelluläre Fusion von Endosomen zu sogenannten multivesicular bodies entstehen, werden MVs mit einer Größe von etwa 200 nm direkt von der Zellmembran abgeschnürt. ABs wiederum, als Produkt des programmierten Zelltods, sind mit 1 - 2 µm die größten EVs.

EVs dienen der Zell-Zell-Kommunikation durch den Transport biologisch aktiver Moleküle. Die Wirkung kann sich dabei lokal oder systemisch entfalten, abhängig von der Oberflächenladung und dem Membranbesatz mit Rezeptoren und Liganden. Die Aufnahme der EVs erfolgt in den Zielzellen entweder durch freie oder rezeptorvermittelte Fusion, sodass lösliche Inhalte ins Zytosol und den Zellkern gelangen und membrangebundene Moleküle in die Zellmembran integriert werden, oder per Endozytose. Der Inhalt der EVs ist abhängig von der Ursprungszelle, dem Zustand der Zelle, ist sie aktiv oder inaktiv, krank oder gesund, und dem Milieu, in

dem sich die Zelle befindet. Die Beladung der Vesikel kann so kontrolliert an den Bedarf angepasst werden. Der Inhalt umfasst sowohl Proteine (v.a. Tetraspanine und Haupthistokompatibilitätskomplex-Moleküle) als auch Kohlenhydrate, Lipide (v.a. Sphingomyelin, Cholesterin und Glykosphingolipide) und Nukleinsäuren (Boten-Ribonukleinsäure (mRNA), Mikro-Ribonukleinsäure, mitochondriale Desoxyribonukleinsäure oder Onkogene) (Pitt et al., 2016; Valadi et al., 2007; Yáñez-Mó et al., 2015).

Bisher konnte eine Beteiligung EVs unter anderem an immunmodulatorischen Prozessen, Neuroexzitation, neurodegenerativen Erkrankungen, Infektions- und Prionenerkrankungen sowie malignem Geschehen nachgewiesen werden. Aus diesem Grund ist das Potential EVs als mögliche Biomarker, aber auch als Transportmedium für zielgerichtete Therapien von Interesse. Dazu müssen die entsprechenden Subtypen und das Ursprungsgewebe der EVs genau bestimmt werden können. Anhand des Profils der Oberflächenmoleküle konnten bisher einige EVs erfolgreich bestimmten Geweben zugeordnet werden. Darunter befinden sich das Pankreaskarzinom, das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom, das kolorektale Karzinom, das Ovarial- und Prostatakarzinom sowie das Glioblastoma multiforme (Pitt et al., 2016; Xu et al., 2016). Auch eine Beteiligung thrombozytärer, leukozytärer und endothelialer EVs an vaskulären Erkrankungen über mRNA-getriggerte proinflammatorische, koagulatorische und vaskuläre Effekte konnte nachgewiesen werden (Diehl et al., 2012; Shantsila et al., 2010; Vanwijk et al., 2003).

2019 ist es unseren Kooperationspartnern aus Mailand erstmals gelungen Cluster of differentiation 172a positive (CD172a⁺) MVs kardialen Ursprung zuzuordnen, mittels durchflusszytometrischer Verfahren zu isolieren und deren Plasmakonzentration zu bestimmen. In weiteren Versuchen unserer gemeinsamen Arbeit konnte in vitro gezeigt werden, dass der Plasmaspiegel dieser kardialen Mikrovesikel (C-MV) durch hypoxischen Stress beeinflussbar und auch der Inhalt unter Sauerstoffmangel verändert ist, sodass vermehrt positiv inotrop wirksame Moleküle (v.a. Ceramide) zu den gesunden Kardiomyozyten transportiert werden (Anselmo et al., 2021).

1.3. Fragestellung

Mit dieser Arbeit soll die prognostische Bedeutung der C-MV-Konzentration im Plasma auf die Überlebenszeit von Patienten mit hochgradiger AS nach TAVI näher

untersucht werden. Ziel ist es die Möglichkeit einer sinnvollen Anwendung solcher C-MVs als prognostische Biomarker zur Risikostratifizierung zu bestätigen oder auszuschließen.

2. Methoden

2.1. Biomaterialbank

Im Rahmen des seit 2009 bestehenden gemeinsamen Forschungsvorhabens der Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin und der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel „Genetische Risikofaktoren und metabolomische Signaturen bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie“ werden auch Daten bei TAVI-Patienten erhoben und zentral gespeichert. Neben medizinischen Befunden wird auch Biomaterial (Plasma und Serum) entnommen und für spätere Forschungszwecke verwahrt. Ziel ist es unter anderem, neue Biomarker bei Herz-Kreislauferkrankungen zu identifizieren und zu erforschen. Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie.

Alle Patienten, die am UKSH, Campus Kiel einen kathetergestützten Aortenklappenersatz erhalten, werden im Zuge ihres stationären Aufenthaltes präoperativ über dieses Forschungsvorhaben informiert und durch ärztliches Personal, der jeweils aktuellen Version der Deklaration von Helsinki entsprechend, aufgeklärt („World Medical Association Declaration of Helsinki,” 2013). Ein Teil der Patienten, die vor Bestehen der Biomaterialbank eine TAVI erhalten haben, stimmten der Datenaufnahme retrospektiv zu. Ein befürwortendes Ethikvotum der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel liegt vor. Nur wenn der Patient schriftlich einwilligt, werden Daten und Biomaterial gespeichert und der Patient kann nachverfolgt werden. Aufgeklärt wird über den Zweck und den Verlauf des Forschungsvorhabens sowie die Belastungen und Risiken, die sich für den Patienten daraus ergeben. Weiter wird der Patient darüber informiert, dass die erhobenen Daten ausschließlich der medizinischen Forschung dienen, eine mögliche wirtschaftliche Nutzung der Ergebnisse aber nicht ausgeschlossen werden kann und der Patient kein Eigentumsrecht an diesen besitzt. Auch die Datenaufzeichnung, Probenaufbewahrung und –versand, sowie die Kontaktaufnahme zur Nachverfolgung und die Möglichkeit zur Information über für den Patienten klinisch relevante Ergebnisse finden in der Aufklärung Berücksichtigung, ebenso die Freiwilligkeit der Teilnahme und das Widerrufsrecht (s. Anhang). Die Patientenakten und –proben werden für Dritte unzugänglich

aufbewahrt. Alle erhobenen Daten werden pseudonymisiert und systematisch digital in einer Tabelle (erstellt mit Microsoft Access 2010) gesammelt.

2.2. Datenerhebung

Die erhobenen Parameter umfassen neben den Basisdaten auch Informationen zum Eingriff und die Entlassdaten der Patienten. Zu Ersteren zählen, ersichtlich aus dem Aufnahmebogen der Patientenakte, das Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI), systolischer (sBP) und diastolischer Blutdruck (dBP) und die Herzfrequenz (HF). Relevante Vorerkrankungen, wie ein Diabetes mellitus, Dyslipidämie, HTN, VHF, koronare Herzkrankheit (KHK), frühere Herz-OPs, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder eine zerebrovaskuläre Erkrankung (CVD) ergeben sich aus den Vorbefunden des Haus- oder Facharztes oder vergangener Krankenhausaufenthalte. Daneben wird die Symptomschwere des Patienten durch die NYHA-Klassifikation erfasst und das Mortalitätsrisiko für einen AKE mithilfe des log EuroSCORE (II) und des STS Risk Calculator ermittelt. In den TTE-, TEE und HK-Befunden finden sich die LVEF als Maß für die linksventrikuläre Pumpfunktion (berechnet nach Simpson), der sPAP, das Ausmaß der AS durch Bestimmung der AÖF (berechnet nach der Kontinuitätsgleichung) sowie begleitende Klappenvitien und der MPG (berechnet nach der modifizierten Bernoulli-Gleichung). Die Daten, den Eingriff betreffend, sind im OP-Bericht festgehalten, darunter der Zugangsweg, Klappentyp, Klappengröße, bei Valve-in-Valve-Verfahren der vorherige Klappentyp, die OP-Dauer, die verwendete Kontrastmittelmenge, ob eine Postdilatation zur Vermeidung paravalvulärer Insuffizienzen durchgeführt wurde oder die Verwendung einer zweiten Klappe. Im Entlassbrief und dem postinterventionellen Echokardiografiebefund (i.d.R. sieben Tage nach dem Eingriff) finden sich die letzten Informationen zum stationären Aufenthalt des jeweiligen Patienten. Diese betreffen wie die anderen TTE-Untersuchungen die Beurteilung der Hämodynamik und mögliche Komplikationen. Hat der Patient einer weiteren Nachverfolgung zugestimmt, so wird der perioperative Verlauf nach 30 Tagen anhand standardisierter Endpunkte, die 2012 durch das Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) zur besseren Vergleichbarkeit von Studienergebnissen definiert wurden, evaluiert (Kappetein et al., 2012). Diese umfassen die Gesamtmortalität, Mortalität kardiovaskulärer Ursache, einen MI, Schlaganfall, Blutungen, akutes

Nierenversagen, vaskuläre Komplikationen, eine Schrittmacherimplantation, den Wechsel zu einem offenchirurgischen Verfahren und eine TAV-in-TAV-Prozedur. Daneben werden im sogenannten Follow up die Basisdaten und die Echokardiografiebefunde aktualisiert. Danach ist jährlich eine erneute Erhebung der Parameter vorgesehen. Zur Vervollständigung der Patientendaten gehört ebenso eine jährliche Lebendabfrage, fernmündlich über den Hausarzt oder den Patienten persönlich. Der jeweilige Status zum Zeitpunkt der Abfrage wird mit Datum als letzter Kontakt dokumentiert. Ist der Patient zwischenzeitlich verstorben, so gilt der Todestag als letzter Kontakt.

2.3. Probengewinnung und –analyse

Zur Bestimmung laborchemischer Parameter, sowie zur Plasma- und Serumgewinnung wurde jeweils vor dem Eingriff, drei und sieben Tage danach und bei jedem Follow up eine Blutentnahme durchgeführt. Voraussetzung dafür waren eine rechtsgültige Aufklärung und eine erneute mündliche Einwilligung vor jeder Punktion. Entnommen wurden jeweils ein kleines Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA)-, ein Heparin-, ein Citratröhrchen, sowie ein großes EDTA- und ein Serumröhrchen (S-Monovetten® 2,6 ml, K3 EDTA, Seriennummer (S/N) 04.1901; 4,9 ml, Lithium-Heparin, S/N 04.1936; 2,9 ml, Citrat 3,2 % (1:10), S/N 04.1902; 7,5 ml, K3 EDTA, S/N 01.1605.001; 7,5 ml, Serum mit Gerinnungsaktivator, S/N 01.1601 der Firma (Fa.) Sarstedt). Die Venenpunktion erfolgte über Sicherheitskanülen (Safety-Multifly®-Kanülen 21G/23G, S/N 85.1638.235/85.1640.235 der Fa. Sarstedt). Alle Blutparameter, ausgenommen der C-MV-Konzentration, wurden im Institut für klinische Chemie (Zentrallabor) des UKSH, Campus Kiel bestimmt. Dazu zählen die NT-proBNP-, hsTNT-, Kreatinin- und Harnstoffkonzentration, die Konzentration des CRP, des Hämoglobins (Hb), die Leukozyten- und Thrombozytenzahl, die international normalized ratio (INR) und die partielle Thromboplastinzeit (PTT). Die Plasma- und Serumproben wurden im Hauptlabor der Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin aufbereitet. Nach 15-minütiger Zentrifugation (Universal 320R Zentrifuge der Fa. Hettich; S/N 1401/1406) bei 3970 rpm und 4°C zur Trennung der zellulären Bestandteile von Plasma und Serum erfolgte das Abheben des Überstands (Eppendorf Research plus Pipetten, Einkanal, fix, blau, 500 µl und 1000 µl der Fa. Eppendorf; S/N 3124000113/121) und die Speicherung von je 500 µl, 1000 µl und

1500 µl Plasma und je zwei mal 1000 µl Serum in Mikroschraubröhrchen (Mikroschraubröhrchen 2 ml PP der Fa. Sarstedt; S/N 72.694.100). Jede Probe wurde mit der Patientenummer, dem Datum der Entnahme und dem Zeitpunkt in Bezug zur Intervention (präoperativ, drei Tage-, sieben Tage- oder ein Jahr postoperativ) sowie der Art der Probe (Plasma oder Serum) beschriftet und zusätzlich mit Codierplättchen, rot für Plasma, grün für Serum, markiert (Codierplättchen rot/grün der Fa. Sarstedt; S/N 65.713.002/005). Die Röhrchen wurden in Lagerkästen (Lagerkasten für 81 Mikroröhrchen der Fa. Sarstedt; S/N 95.064.981) verbracht und bis zur Analyse bei -80°C verwahrt (Ultra-Low Temperature Freezer der Fa. Panasonic Healthcare Co., Ltd., S/N MDF-DU500VH-PE). Bei Vorliegen einer präoperativen Plasmaprobe wurden davon im Juli 2016 jeweils 1000 µl und 1500 µl an das Department of Cardiovascular Medicine, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Italien auf Trockeneis in Isolierboxen aus Styropor versandt. Hier wurde aufgrund begrenzter Laborkapazitäten eine zufällige Auswahl der eingesandten Proben getroffen, um einen Selektionsbias zu vermeiden. Aus diesen Proben konnte die CD172a⁺ C-MV-Konzentration mittels durchflusszytometrischer Verfahren bestimmt werden (Anselmo et al., 2021).

2.4. Statistische Methoden

2.4.1. Statistische Tests

Bei wissenschaftlichen Fragestellungen können statistische Tests herangezogen werden um zu entscheiden, ob eine neue Hypothese (Alternativhypothese) einer allgemein akzeptierten Annahme (Nullhypothese) vorzuziehen ist. Dabei gilt es stets zu beachten, dass die Wahrscheinlichkeit fälschlicherweise die Nullhypothese zu verwerfen möglichst gering ist (p- oder Signifikanzwert). Die entsprechend einer passenden Teststatistik aus den Beobachtungen ermittelten Ergebnisse werden mit einem kritischen Wert, abhängig vom gewählten Signifikanzniveau und der Stichprobengröße (n), verglichen um bei dessen Unterschreiten die Nullhypothese abzulehnen.

Die im folgenden Teil beschriebenen statistischen Testverfahren sind nicht-parametrisch, setzen also keine bestimmte Verteilung der Daten voraus, sodass an dieser Stelle auf Normalverteilungstests verzichtet wird. Alle Verfahren wurden auf einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Die Berechnung erfolgte mithilfe von

IBM SPSS Statistics 26 und R, die Tabellen und Abbildungen wurden ebenfalls mit dieser Software oder Microsoft Word 2010 erstellt.

Einschlusskriterium für die statistische Analyse des prognostischen Werts C-MVs ist neben einer gültigen Patienteneinwilligung die erfolgreiche Bestimmung der Konzentration der MVs aus präoperativen Plasmaproben.

2.4.2. Deskriptive Statistik

Für alle stetigen Variablen werden der Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) als Streuungsmaß angegeben, für alle diskreten Variablen die absolute und relative Häufigkeit. Der Median ist ein Lagemaß für die zentrale Tendenz einer Stichprobe. 50,0 % aller Beobachtungen sind kleiner, 50,0 % sind größer als der Median. Entsprechend gilt für den IQR, dass je 25,0 % der gemessenen Werte ober- und unterhalb dieses Intervalls liegen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Stichprobe mit denen anderer Studien wurde bei den Parametern Geschlecht, Alter und BMI zusätzlich das arithmetische Mittel mit der Standardabweichung (SD), das ist die Quadratwurzel der Varianz, also der mittleren quadratischen Abweichung vom Mittelwert, bestimmt.

2.4.3. Testgrenzwerte

Zur Vorbereitung für die statistischen Analysen wurden für alle Variablen Testgrenzwerte festgelegt. Bei den Biomarkern NT-proBNP, hsTNT und C-MVs werden das obere Quartil gegen die unteren Quartile getestet, für alle anderen Parameter gilt der Median als Testgrenzwert mit Ausnahme einiger klinisch etablierter Werte. Dazu gehören der log EuroSCORE (II) mit $\geq 20,0$ %, der STS Risk Calculator mit $>10,0$ %, die EF $\leq 34,0$ %, und der sPAP ≥ 60 mmHg. Bei den Vitien werden jeweils das hochgradige Stadium gegen die anderen, bei der NYHA-Klassifikation Stadium IV gegen die Stadien I-III gemessen. Entsprechend dieser Testgrenzwerte werden alle Variablen dichotomisiert.

2.4.4. Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test

Es sollen die Verteilungen der Variablen in der Patientengruppe mit hoher C-MV-Konzentration und die der Gruppe mit geringer Konzentration untersucht werden, um die Vergleichbarkeit der beiden Stichproben beurteilen zu können. Dabei kommen der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Ersterer prüft die Gleichheit der zentralen Tendenz zweier unverbundener Stichproben

(Nullhypothese). Dazu werden den Daten ihrer Größe entsprechend Ränge zugewiesen. Als Teststatistik dient die kleinere Summe der Überschreitungen der Ränge der einen durch die Ränge der anderen Stichprobe. Je geringer dieser Wert ist, desto eher ist die Nullhypothese abzulehnen.

Für kategoriale Variablen wird der Chi-Quadrat-Test (bei kleiner Fallzahl der Fisher-Yates-Test) angewendet. Dieser testet auf Unabhängigkeit zweier Variablen, indem die Summe aller normierten quadratischen Abweichungen der beobachteten von den erwarteten Häufigkeiten gebildet wird. Je geringer diese Summe ist, desto wahrscheinlicher sind die untersuchten Variablen voneinander unabhängig.

2.4.5. Kaplan-Meier-Schätzer

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse dient der Kaplan-Meier-Schätzer der Modellierung der Überlebensfunktion und gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein bestimmtes Ereignis (hier der Tod) innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls nicht eintritt. Dazu werden die Einzelwahrscheinlichkeiten für jeden Zeitpunkt in dem gesuchten Intervall aus der Anzahl der Ereignisse und der noch unter Risiko stehenden Objekte geschätzt. Deren Produkt ergibt dann den Kaplan-Meier-Schätzer (bedingte Wahrscheinlichkeit). Dabei bleiben mögliche Ereignisse, die aufgrund fehlender Nachverfolgung nicht erfasst werden können unberücksichtigt (Rechtszensierung). Das Resultat kann grafisch in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt werden, indem das wahrscheinliche Überleben gegen die Zeit aufgetragen wird. Zum Vergleich der jeweiligen Überlebensfunktionen (hier die des Überlebens in Abhängigkeit der erhobenen Parameter ober- und unterhalb der Testgrenzwerte) wurde der log-Rank Test eingesetzt, dessen Teststatistik aus der standardisierten Summe der Abweichungen der beobachteten Anzahl an Ereignissen von der erwarteten Anzahl, gebildet wird. Je größer diese Summe, desto eher kann von unterschiedlichen Überlebensfunktionen der Stichproben ausgegangen werden und damit eine Assoziation des Einflussfaktors auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden. Zusätzlich lassen sich so weitere mögliche Confounder, also nicht beeinflussbare Störfaktoren, die mit der Einfluss- sowie der Zielvariablen in Verbindung stehen, erkennen.

2.4.6. Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (ρ) misst die Stärke des monotonen Zusammenhangs (gleich- oder gegensinnig) zweier Variablen. Den Daten werden

der Größe nach Ränge zugeordnet. Daraufhin wird die Kovarianz (mittlere gemeinsame Abweichung vom Erwartungswert) der Ränge ins Verhältnis zum Produkt ihrer Standardabweichung (maximal mögliche Kovarianz bei perfekter Korrelation) gesetzt. Ein Korrelationskoeffizient von +1 gibt damit eine vollständige positive, ein Koeffizient von -1 eine vollständige negative Korrelation an. Ein Koeffizient von 0 spricht gegen einen monotonen Zusammenhang. Die Korrelation kann mithilfe der Effektstärke nach Cohen beurteilt werden. Werte größer gleich 0,1 gelten demnach als schwache Korrelation, Werte größer gleich 0,3 als mittlere und größer gleich 0,5 als starke Korrelation. Vorteilhaft an der Verwendung von Rängen ist die Aussagekraft des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten auch bei nicht-linearen Zusammenhängen. Das beschriebene Verfahren wird hier angewendet um zu prüfen ob ein Zusammenhang zwischen der C-MV-Konzentration und den anderen in den log-Rank Tests signifikanten Parametern besteht um Hinweise auf die unabhängige Aussagekraft des Biomarkers zu erhalten.

2.4.7. Cox-Regression

Die Cox-Regression analysiert den Einfluss unabhängiger Größen auf die Überlebenszeit aus der Funktion einer Ausfallrate (Hazardfunktion). Durch Maximierung der Wahrscheinlichkeit, dass ausgerechnet die beobachteten Ereignisse eintreten (Maximum-Likelihood-Funktion), kann die Größe des jeweiligen Parameters ermittelt werden. Die Stärke des Einflusses auf die Überlebenszeit kann als Quotient der Hazardfunktionen mit und ohne Berücksichtigung der jeweiligen Einflussgröße, der sogenannten Hazard Ratio (HR) ausgedrückt werden. Nun werden die Überlebensfunktionen in Abhängigkeit verschiedener Parameter mittels Likelihood-Ratio-Test verglichen und über das Prinzip der Vorwärtsselektion diejenigen Parameter ausgewählt, die signifikant zu einer weiteren Änderung der Hazardfunktion beitragen. Das Zweifache des negativen natürlichen Logarithmus des Quotienten der entsprechenden Maximum-Likelihood-Funktionen folgt dabei einer Chi-Quadrat-Verteilung (siehe oben), sodass die Signifikanz an passenden kritischen Werten beurteilt werden kann. So kann zwischen Einflussfaktoren und Confoundern differenziert werden.

In die Cox-Regression gehen nur die Parameter ein, die bereits im log-Rank Test einen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit ausgemacht haben, sowie einige klinisch relevante Größen. Dazu zählen das Geschlecht, eine CVD, die INR

und der STS Risk Calculator. Um einen möglichen zusätzlichen Nutzen der C-MV-Konzentration als prognostischen Biomarker zu untersuchen, wurden die Quartile der C-MV-Konzentration nach den Quartilen des stärksten unabhängigen Parameters stratifiziert und die Hazard Ratios aus einer einfachen Cox-Regression bestimmt. Das Streuungsmaß der Hazard Ratio ist hier das 95 %-Konfidenzintervall (KI), in dem sich die Hazard Ratio mit der angegebenen Wahrscheinlichkeit befindet.

Zur Beurteilung des Nutzens des Biomarkers wurde der Konkordanz-Index (C-Index) berechnet. Das ist der Anteil der konkordanten Paare, also derjenigen Patienten, deren früheres Versterben tatsächlich prognostiziert wurde, an allen Paaren. Je näher der Index an 1 liegt, desto größer ist die Aussagekraft des entsprechenden Modells. Ein Index von 0,5 oder kleiner ist wertlos, da die Vorhersage nur mit einer 50-prozentigen Wahrscheinlichkeit korrekt ist. Als Streuungsmaß wird der Standardfehler (SE), also die Standardabweichung der Schätzfunktion angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Einschluss

Im Zeitraum vom 28.10.2008 bis zum 12.05.2016 wurden in der Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin des UKSH, Campus Kiel 851 kathetergestützte Herzklappenimplantationen durchgeführt. Davon stimmten 762 Patienten einer Aufnahme ihrer Daten in die Biomaterialbank und einer Nachverfolgung zu, acht Patienten machten im Verlauf von ihrem Widerrufsrecht Gebrauch. Zum Zeitpunkt des Einschlusses (Mai 2016) lagen 562 präprozeduralen Plasmaproben vor, 123 davon einschließlich 1-Jahres-Proben. Insgesamt konnte bei 312 Proben (109 mit 1-Jahres-Proben) die C-MV-Konzentration nach zufälliger Auswahl erfolgreich bestimmt werden (Abbildung 1).

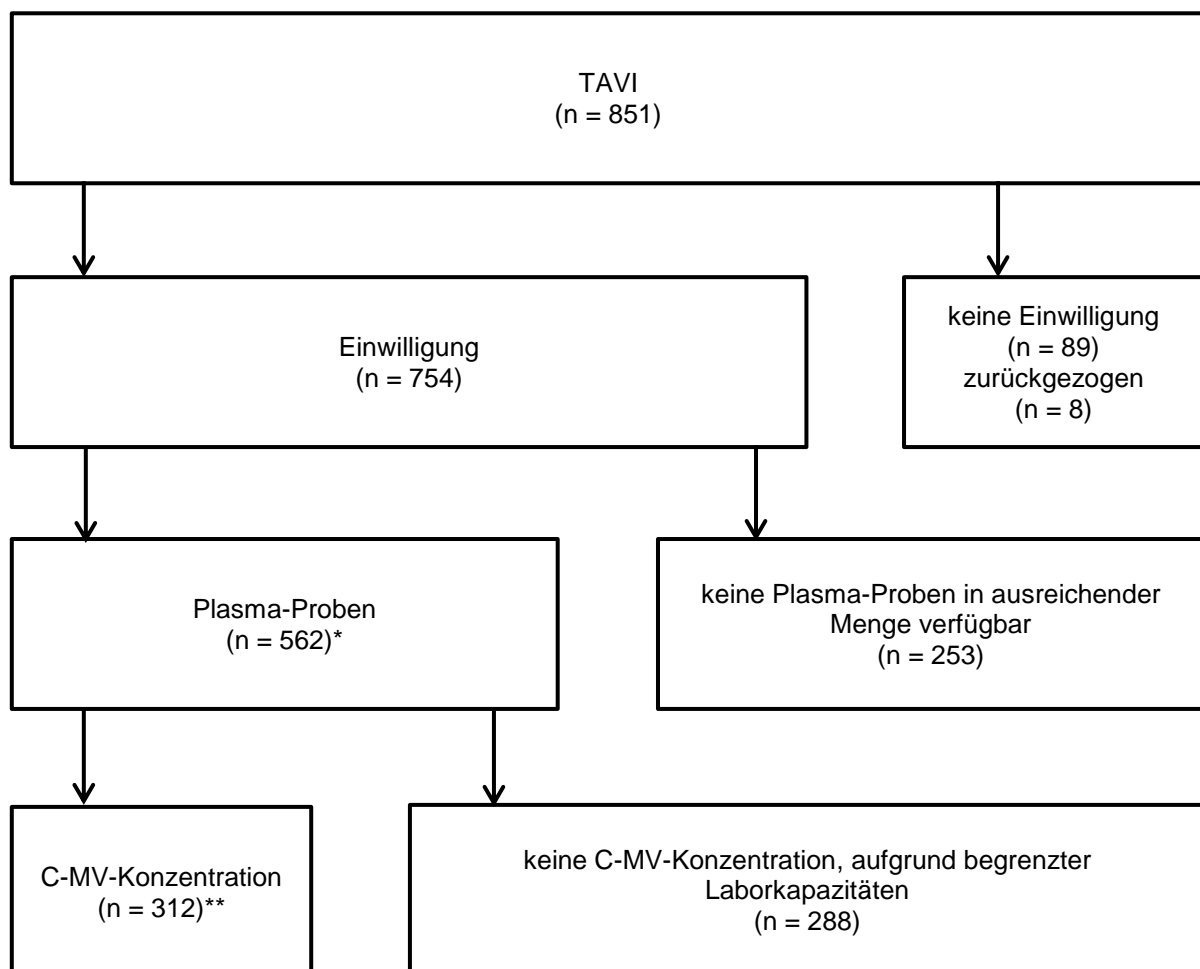


Abbildung 1. Flussdiagramm Einschluss Beobachtungszeitraum 28.10.2008 bis 12.05.2016 (*präprozedural gewonnene Plasma-Proben, davon 123 einschließlich 1-Jahres-Proben; **davon 109 einschließlich 1-Jahres-Daten); Abkürzungen: TAVI = transcatheter aortic valve implantation, n = Anzahl, C-MV = kardialer Mikrovesikel

3.2. Deskriptive Statistik

Der Median der C-MV-Konzentration beträgt $6,77 \mu\text{l}^{-1}$ mit einem IQR von $4,07 - 14,84 \mu\text{l}^{-1}$ und einem Schwankungsbereich (Minimum (Min.), Maximum (Max.)) zwischen $0,65 \mu\text{l}^{-1}$ und $437,33 \mu\text{l}^{-1}$. Die 2,5- und 97,5-Quantile liegen bei $1,27 \mu\text{l}^{-1}$ und $97,30 \mu\text{l}^{-1}$ (Abbildung 2).

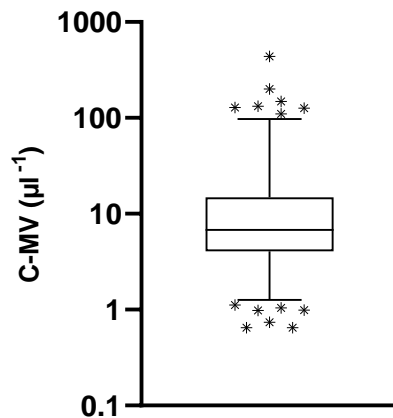


Abbildung 2. Boxplot C-MV Median, IQR, 2,5-, 97,5-Quantil und Ausreißer; Abkürzungen: C-MV = kardialer Mikrovesikel, IQR = Interquartilsabstand

Unter allen Patienten befinden sich 55,4 % weiblichen Geschlechts, in der Gruppe mit niedriger C-MV-Konzentration 136 Weibliche und 98 Männliche. Das entspricht 58,1 % und 41,9 %. In der Gruppe mit einer C-MV-Konzentration im oberen Quartil sind 37 Frauen und 41 Männer (47,4 % bzw. 52,6 %). Im Chi-Quadrat-Test auf Gruppenunterschiede der Geschlechterverteilung berechnet sich der p-Wert zu 1,000 (Abbildung 3).

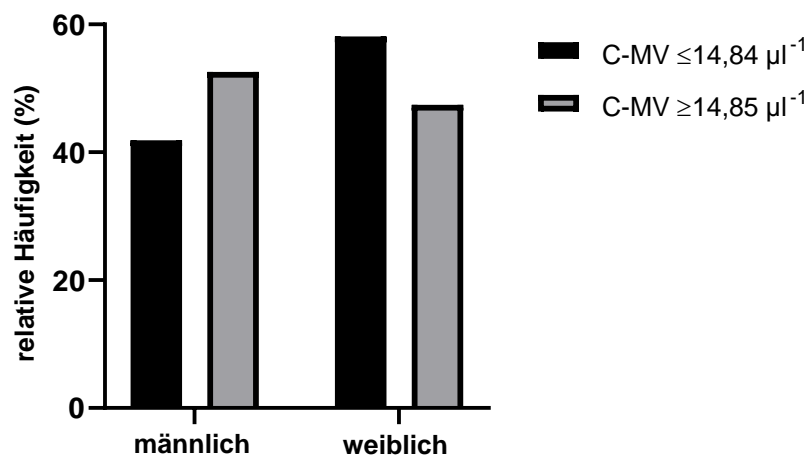


Abbildung 3. Histogramm Geschlecht Abkürzungen: C-MV = kardialer Mikrovesikel

Das mittlere Alter der gesamten Stichprobe beträgt $81,57 \pm 6,10$ Jahre, der mittlere BMI wurde mit $27,35 \pm 5,69$ kg/m² bestimmt. Das mediane Alter der Patienten mit einer geringen C-MV-Konzentration liegt bei 82,10 Jahren mit einem IQR von 76,87 – 86,59 Jahren, der mediane BMI bei 25,98 kg/m² (IQR: 23,51 – 30,42 kg/m²). In der Gruppe mit hoher C-MV-Konzentration beträgt der Median 81,12 Jahre (IQR: 77,19 – 85,08 Jahre) bzw. 27,27 kg/m² (IQR: 23,99 – 29,75 kg/m²). Der Vergleich der Gruppen ergibt im Mann-Whitney-U-Test p-Werte von 0,355 und 0,498 (Abbildungen 4 und 5).

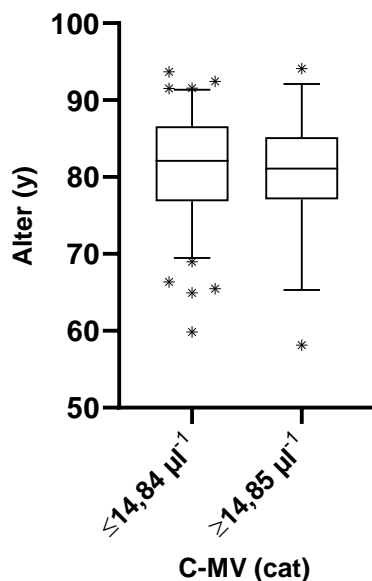


Abbildung 4. Boxplot Alter Median, IQR, 2,5-, 97,5-Quantil und Ausreißer; Abkürzungen: y = Jahre, C-MV = kardialer Mikrovesikel, cat = kategorisiert (dichotomisiert), IQR = Interquartilsabstand

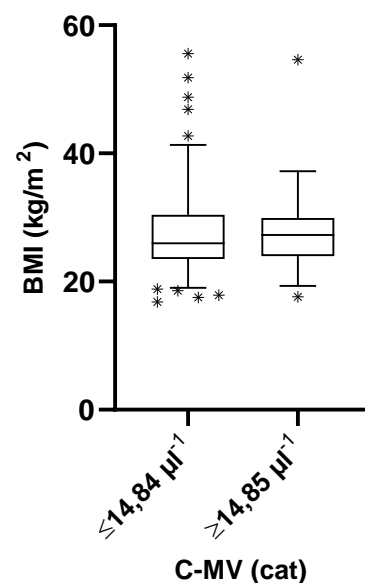


Abbildung 5. Boxplot BMI Median, IQR, 2,5-, 97,5-Quantil und Ausreißer; Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index, C-MV = kardialer Mikrovesikel, cat = kategorisiert (dichotomisiert), IQR = Interquartilsabstand

Die Patienten mit einer hohen C-MV-Konzentration zeigten zugleich häufiger eine KHK ($p = 0,039$), seltener jedoch eine TI ($p = 0,012$). Weiter fanden sich geringere CRP- und INR-Werte ($p = 0,026$; $p = 0,025$) sowie ein Unterschied in den verwendeten Klappentypen ($p = 0,001$), eine kürzere OP-Dauer ($p = 0,003$), der häufigere Gebrauch einer zweiten Klappe ($p = 0,036$) sowie ein besseres 30-Tages- (VARC-2 All-cause mortality) und 1-Jahres-Überleben ($p = 0,028$; $p < 0,001$). Die Verteilung der anderen Parameter sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

Tabelle 1. Grundgesamtheit

		Median (IQR) oder n (%)
Basisdaten		
Alter (y)		81,78 (76,9 - 86,34)
Geschlecht (weiblich)		173 (55,4)
Körpergröße (cm)		168,00 (160,00 - 174,00)
Körpergewicht (kg)		75,00 (65,00 - 88,00)
BMI (kg/m ²)		26,26 (23,53 - 30,42)
sBP (mmHg)		130,00 (119,00 - 147,50)
dBp (mmHg)		70,00 (60,00 - 80,00)
HF (min ⁻¹)		71,50 (63,00 - 82,00)
Diabetes mellitus		101 (32,4)
Dyslipidämie		166 (53,2)
HTN		285 (91,3)
VHF		134 (42,9)
KHK		228 (73,1)
frühere Herz-OP		64 (20,5)
COPD		54 (17,3)
pAVK		73 (23,4)
CVD		57 (18,3)
EF (cat)	hochgradig (≤ 34 %)	33 (10,6)
	mittelgradig (35-44 %)	63 (20,3)
	leichtgradig (45-54 %)	60 (19,3)
	normal (≥ 55 %)	155 (49,8)
sPAP (cat)	leichtgradig (≤ 34 mmHg)	70 (24,1)
	mittelgradig (35-59 mmHg)	155 (53,3)
	hochgradig (≥ 60 mmHg)	66 (22,7)
AI (cat)	keine AI	125 (40,3)
	leichtgradige AI	152 (49,0)
	mittelgradige AI	30 (9,7)
	hochgradige AI	3 (1,0)
MI (cat)	keine MI	19 (6,1)
	leichtgradige MI	231 (74,8)
	mittelgradige MI	51 (16,5)
	hochgradige MI	8 (2,6)
TI (cat)	keine TI	112 (36,4)
	leichtgradige TI	164 (53,2)
	mittelgradige TI	28 (9,1)
	hochgradige TI	4 (1,3)
AOEF (cm ²)		0,67 (0,50 - 0,80)
NT-proBNP (pg/ml)		2195,50 (852,90 - 4860,00)
hsTnT (ng/ml)		26,45 (16,05 - 50,40)
C-MV (μl^{-1})		6,77 (4,07 - 14,84)
Kreatinin (mg/dl)		1,14 (0,92 - 1,42)
Harnstoff (mg/dl)		48,00 (35,00 - 65,00)
CRP (mg/dl)		4,05 (1,70 - 11,25)
Hb (g/dl)		12,10 (10,95 - 13,30)
Leukozyten (μl^{-1})		7,21 (5,97 - 8,78)
Thrombozyten (μl^{-1})		220,00 (178,50 - 272,00)
INR		1,09 (1,03 - 1,22)
PTT (s)		32,95 (28,90 - 38,70)
NYHA	Stadium I	6 (1,9)
	Stadium II	88 (28,2)
	Stadium III	178 (57,1)
	Stadium IV	40 (12,8)
STS Risk Calculator (%)		5,79 (3,77 - 8,95)
log EuroSCORE (%)		19,81 (12,11 - 31,82)
log EuroSCORE II (%)		5,30 (3,05 - 8,76)
Zugangsweg	TF	180 (57,7)
	TA	82 (26,3)
	TAO	50 (16,0)

		Median (IQR) oder n (%)
Klappentyp	Sapient	14 (4,5)
	Sapient-3	108 (34,6)
	Sapient XT	188 (60,3)
	CoreValve	1 (0,3)
	CoreValve Evolut R	1 (0,3)
Klappengröße	23,00 mm	91 (29,2)
	26,00 mm	169 (54,2)
	29,00 mm	52 (16,7)
Valve-in-valve		7 (2,2)
vorheriger Klappentyp	Hancock	1 (12,5)
	Hancock II	4 (50,0)
	Sapient XT	2 (25,0)
	Carpentier Edwards	1 (12,5)
OP-Dauer (min)		65,00 (50,00 - 93,00)
Kontrastmittelvolumen (ml)		80,00 (60,00 - 100,00)
Postdilatation		103 (33,0)
2. Klappe		6 (1,9)
Follow Up Daten		
AI 7d (cat)	keine AI	208 (66,7)
	leichtgradige AI	95 (30,4)
	mittelgradige AI	8 (2,6)
	hochgradige AI	1 (0,3)
VARC-2 All-cause mortality		108 (34,6)
VARC-2 Cardiovascular mortality		31 (9,9)
VARC-2 Myocardial infarction		5 (1,6)
VARC-2 Stroke		8 (2,6)
VARC-2 Disabling stroke		5 (1,6)
VARC-2 Bleeding		56 (17,9)
VARC-2 Life-threatening bleeding		15 (4,8)
VARC-2 Major bleeding		29 (9,3)
VARC-2 Acute kidney injury		29 (9,3)
VARC-2 Acute kidney injury stage 3		13 (4,2)
VARC-2 Vascular complications		47 (15,1)
VARC-2 Major vascular complications		8 (2,6)
VARC-2 Pacemaker implantation		25 (8,0)
VARC-2 Conversion to open surgery		5 (1,6)
VARC-2 TAV-in-TAV deployment		7 (2,2)
Tod innerhalb eines Jahres		85 (27,2)

Abkürzungen: IQR = Interquartilabstand, n = Anzahl, BMI = Body-Mass-Index, sBP = systolischer Blutdruck, dBP = diastolischer Blutdruck, HF = Herzfrequenz, HTN = Hypertonie, VHF = Vorhofflimmern, KHK = koronare Herzkrankheit, frühere Herz-OP = vorangegangene chirurgischer Eingriff am Herzen, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, CVD = zerebrovaskuläre Erkrankung, EF = Ejektionsfraktion, cat = kategorisiert (dichotomisiert), sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck, AI = Aortenklappeninsuffizienz, MI = Mitralklappeninsuffizienz, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz, AOEF = Aortenklappenöffnungsfläche, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, hsTNT = hoch-sensitives Troponin T, C-MV = kardialer Mikrovessel, CRP = C-reaktives Protein, Hb = Hämoglobin, INR = international normalized ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, NYHA = NYHA-Klassifikation (New York Heart Association), STS Risk Calculator = Society of Thoracic Surgeons Risk Calculator, logEuroSCORE = logistischer EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), TF = transfemoral, TA = transapikal, TAo = transaortal, VARC-2 = Valve Academic Research Consortium-2

Tabelle 2. C-MV Vergleich

		C-MV (cat)		p-Wert
		≤14,84 μ^{-1}	≥14,85 μ^{-1}	
		Median (IQR) oder n (%)	Median (IQR) oder n (%)	
Basisdaten				
Alter (y)		82,10 (76,87 - 86,59)	81,12 (77,19 - 85,08)	0,355
Geschlecht (weiblich)		136 (58,1)	37 (47,4)	1,000
Körpergröße (cm)		167,50 (160,00 - 173,00)	168,00 (161,00 - 176,00)	0,294
Körpergewicht (kg)		74,50 (65,00 - 88,00)	76,00 (69,00 - 87,00)	0,302
BMI (kg/m ²)		25,98 (23,51 - 30,42)	27,27 (23,99 - 29,75)	0,498
sBP (mmHg)		130,00 (120,00 - 145,00)	130,00 (111,00 - 150,00)	0,826
dBp (mmHg)		70,00 (60,00 - 80,00)	70,00 (58,00 - 80,00)	0,054
HF (min ⁻¹)		71,50 (64,00 - 81,00)	71,50 (61,00 - 84,00)	0,990
Diabetes mellitus		77 (32,9)	24 (30,8)	0,727
Dyslipidämie		128 (54,7)	38 (48,7)	0,359
HTN		214 (91,5)	71 (91,0)	0,907
VHF		103 (44,0)	31 (39,7)	0,509
KHK		164 (70,1)	64 (82,1)	0,039
frühere Herz-OP		45 (19,2)	19 (24,4)	0,331
COPD		43 (18,4)	11 (14,1)	0,388
pAVK		56 (23,9)	17 (21,8)	0,699
CVD		41 (17,5)	16 (20,5)	0,554
EF (cat)	hochgradig (≤34 %)	22 (9,4)	11 (14,1)	0,079
	mittelgradig (35-44 %)	52 (22,3)	11 (14,1)	
	leichtgradig (45-54 %)	39 (16,7)	21 (26,9)	
	normal (≥55 %)	120 (51,5)	35 (44,9)	
sPAP (cat)	leichtgradig (≤34 mmHg)	53 (24,3)	17 (23,3)	0,644
	mittelgradig (35-59 mmHg)	113 (51,8)	42 (57,5)	
	hochgradig (≥60 mmHg)	52 (23,9)	14 (19,2)	
AI (cat)	keine AI	88 (37,9)	37 (47,4)	0,435
	leichtgradige AI	119 (51,3)	33 (42,3)	
	mittelgradige AI	23 (9,9)	7 (9,0)	
	hochgradige AI	2 (0,9)	1 (1,3)	
MI (cat)	keine MI	15 (6,5)	4 (5,1)	0,797
	leichtgradige MI	172 (74,5)	59 (75,6)	
	mittelgradige MI	39 (16,9)	12 (15,4)	
	hochgradige MI	5 (2,2)	3 (3,8)	
TI (cat)	keine TI	95 (41,3)	17 (21,8)	0,012
	leichtgradige TI	112 (48,7)	52 (66,7)	
	mittelgradige TI	20 (8,7)	8 (10,3)	
	hochgradige TI	3 (1,3)	1 (1,3)	
AOEF (cm ²)		0,67 (0,50 - 0,80)	0,67 (0,55 - 0,80)	0,730
NT-proBNP (pg/ml)		2357,00 (790,40 - 5452,00)	1797,00 (922,60 - 3450,00)	0,174
hsTnT (ng/ml)		26,65 (16,20 - 55,30)	25,10 (15,20 - 38,60)	0,316
Kreatinin (mg/dl)		1,12 (0,92 - 1,40)	1,24 (0,94 - 1,47)	0,652
Harnstoff (mg/dl)		48,00 (35,00 - 65,00)	46,50 (34,83 - 67,00)	0,975
CRP (mg/dl)		4,55 (2,00 - 12,70)	3,20 (1,48 - 7,70)	0,026
Hb (g/dl)		12,00 (10,80 - 13,30)	12,30 (11,40 - 13,30)	0,239
Leukozyten (μl^{-1})		7,21 (5,97 - 8,76)	7,23 (5,96 - 8,80)	0,821
Thrombozyten (μl^{-1})		221,50 (176,00 - 272,00)	216,00 (184,00 - 282,00)	0,550
INR		1,12 (1,03 - 1,23)	1,07 (1,02 - 1,12)	0,025
PTT (s)		33,25 (28,80 - 39,50)	31,60 (29,10 - 36,30)	0,184
NYHA	Stadium I	5 (2,1)	1 (1,3)	0,441
	Stadium II	64 (27,4)	24 (30,8)	
	Stadium III	131 (56,0)	47 (60,3)	
	Stadium IV	34 (14,5)	6 (7,7)	
STS Risk Calculator (%)		5,98 (3,81 - 9,24)	5,16 (3,58 - 8,10)	0,128
log EuroSCORE (%)		19,81 (12,21 - 32,30)	19,23 (11,94 - 27,69)	0,550
log EuroSCORE II (%)		5,29 (3,05 - 8,59)	5,32 (3,04 - 10,03)	0,694
Zugangsweg	TF	133 (56,8)	47 (60,3)	0,829
	TA	62 (26,5)	20 (25,6)	

		C-MV (cat)		
		≤14,84 µ ⁻¹	≥14,85 µ ⁻¹	
		Median (IQR) oder n (%)	Median (IQR) oder n (%)	p-Wert
	TAO	39 (16,7)	11 (14,1)	
Operative Daten				
Klappentyp	Sapient	12 (5,1)	2 (2,6)	0,001
	Sapient-3	93 (39,7)	15 (19,2)	
	Sapient XT	128 (54,7)	60 (76,9)	
	CoreValve	0 (0,0)	1 (1,3)	
	CoreValve Evolut R	1 (0,4)	0 (0,0)	
Klappengröße	23,00 mm	70 (29,9)	21 (26,9)	0,771
	26,00 mm	124 (53,0)	45 (57,7)	
	29,00 mm	40 (17,1)	12 (15,4)	
Valve-in-valve		4 (1,7)	3 (3,8)	0,372
vorheriger Klappentyp	Hancock	1 (20,0)	0 (0,0)	1,000
	Hancock II	2 (40,0)	2 (66,7)	
	Sapient XT	1 (20,0)	1 (33,3)	
	Carpentier Edwards	1 (20,0)	0 (0,0)	
OP-Dauer (min)		69,00 (52,00 - 96,00)	59,00 (45,00 - 81,00)	0,003
Kontrastmittelvolumen (ml)		80,00 (60,00 - 100,00)	80,00 (60,00 - 101,00)	0,558
Postdilatation		74 (31,6)	29 (37,2)	0,366
2. Klappe		2 (0,9)	4 (5,1)	0,036
Follow Up Daten				
AI 7d (cat)	keine AI	155 (66,2)	53 (67,9)	0,319
	leichtgradige AI	74 (31,6)	21 (26,9)	
	mittelgradige AI	4 (1,7)	4 (5,1)	
	hochgradige AI	1 (0,4)	0 (0,0)	
VARC-2 All-cause mortality		89 (38,0)	19 (24,4)	0,028
VARC-2 Cardiovascular mortality		27 (11,5)	4 (5,1)	0,101
VARC-2 Myocardial infarction		4 (1,7)	1 (1,3)	1,000
VARC-2 Stroke		5 (2,1)	3 (3,8)	0,418
VARC-2 Disabling stroke		4 (1,7)	1 (1,3)	1,000
VARC-2 Bleeding		45 (19,2)	11 (14,1)	0,307
VARC-2 Life-threatening bleeding		13 (5,6)	2 (2,6)	0,372
VARC-2 Major bleeding		25 (10,7)	4 (5,1)	0,143
VARC-2 Acute kidney injury		26 (11,1)	3 (3,8)	0,056
VARC-2 Acute kidney injury stage 3		12 (5,1)	1 (1,3)	0,197
VARC-2 Vascular complications		39 (16,7)	8 (10,3)	0,170
VARC-2 Major vascular complications		7 (3,0)	1 (1,3)	0,684
VARC-2 Pacemaker implantation		15 (6,4)	10 (12,8)	0,071
VARC-2 Conversion to open surgery		4 (1,7)	1 (1,3)	1,000
VARC-2 TAV-in-TAV deployment		3 (1,3)	4 (5,1)	0,068
Tod innerhalb 1 Jahres		77 (32,9)	8 (10,3)	<0,001

Abkürzungen: C-MV = kardialer Mikrovesikel, cat = kategorisiert (dichotomisiert), IQR = Interquartilabstand, n = Anzahl, BMI = Body-Mass-Index, sBP = systolischer Blutdruck, dBP = diastolischer Blutdruck, HF = Herzfrequenz, HTN = Hypertonie, VHF = Vorhofflimmern, KHK = koronare Herzkrankheit, frühere Herz-OP = vorangegangene chirurgischer Eingriff am Herzen, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, CVD = zerebrovaskuläre Erkrankung, EF = Ejektionsfraktion, sPAP = systolischer pulmonalerarterieller Druck, AI = Aortenklappeninsuffizienz, MI = Mitralklappeninsuffizienz, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz, AOEF = Aortenklappenöffnungsfläche, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, hsTNT = hoch-sensitives Troponin T, CRP = C-reaktives Protein, Hb = Hämoglobin, INR = International Normalized Ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, NYHA = NYHA-Klassifikation (New York Heart Association), STS Risk Calculator = Society of Thoracic Surgeons Risk Calculator, logEuroSCORE = logistischer EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), TF = transfemorale, TA = transapikale, TAo = transaortale, VARC-2 = Valve Academic Research Consortium-2

3.3. Überlebenszeitanalyse

Von den ursprünglichen 312 Patienten, die in die statistischen Analysen eingeschlossen wurden, waren zu dem Zeitpunkt 164 verstorben, das entspricht

einem Anteil von 52,6 %, 28 (9,0 %) davon bereits innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff, 85 (27,24 %) innerhalb eines Jahres.

3.3.1. Kaplan-Meier-Methode

Das kumulative 30-Tages-Überleben der Grundgesamtheit liegt nach der Kaplan-Meier-Methode bei 91,0 %, nach einem Jahr beträgt die Wahrscheinlichkeit 72,7 %. Bei hoher C-MV-Konzentration (oberes Quartil $\geq 14,85 \mu\text{l}^{-1}$) beträgt das 30-Tages-Überleben 97,4 % (1-Jahres-Überleben 89,7 %). Das kumulative Überleben der unteren Quartile ($\leq 14,84 \mu\text{l}^{-1}$) liegt bei 88,9 % nach 30-Tagen und 67,0 % nach einem Jahr. (Tabelle 3; Abbildungen 6 – 7). Dabei zeigte sich im log-Rank Test ein sehr signifikanter Unterschied der Überlebenszeit zwischen den beiden Gruppen bei einem p-Wert von $<0,001$ bezogen auf das erste Jahr (Tabelle 4).

Tabelle 3. kumulatives Überleben

	C-MV (cat)		Gesamt
	$\leq 14,84 \mu\text{l}^{-1}$	$\geq 14,85 \mu\text{l}^{-1}$	
30-Tages Überleben (%)	88,9	97,4	91,0
1-Jahres Überleben (%)	67,0	89,7	72,7

Abkürzungen: C-MV = kardialer Mikrovesikel, cat = kategorisiert (dichotomisiert)

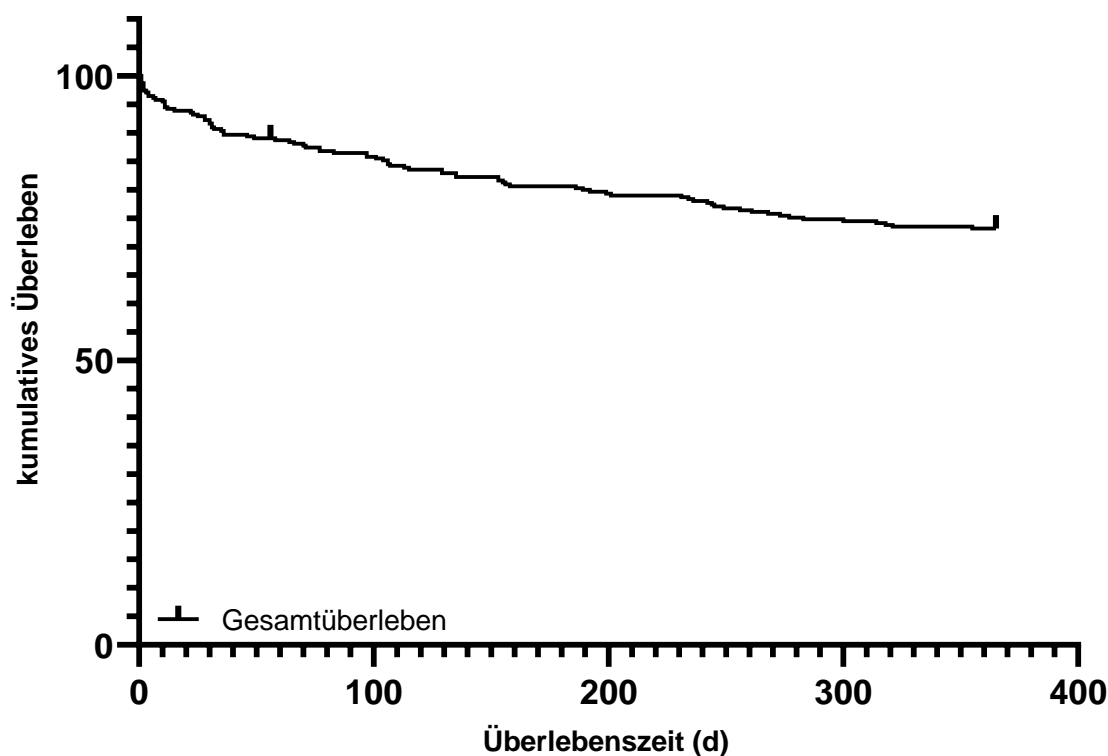


Abbildung 6. Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben Abkürzungen: d = Tage

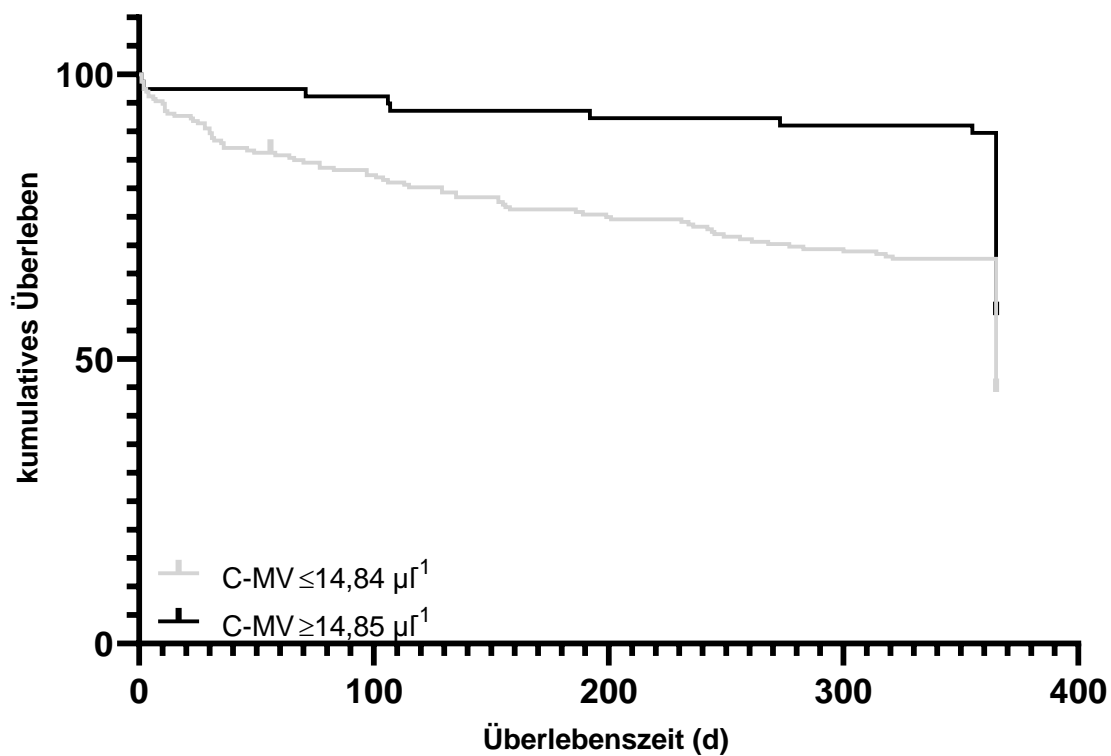


Abbildung 7. Kaplan-Meier-Kurve C-MV (cat) Abkürzungen: C-MV = kardialer Mikrovesikel, d = Tage, cat = kategorisiert (dichotomisiert)

Tabelle 4. log-Rank Test

	p-Wert
Basisdaten	
Alter (cat)	0,143
Weiblich	0,088
BMI (cat)	0,098
sBP (cat)	0,209
dBp (cat)	0,540
HF (cat)	0,199
Diabetes mellitus	0,179
Dyslipidämie	0,039
HTN	0,481
VHF	<0,001
KHK	0,929
frühere Herz-OP	0,274
COPD	0,197
pAVK	0,274
CVD	0,056
EF	0,733
sPAP	0,100
AI	0,056
MI	0,312
TI	0,287
AOEF (cat)	0,624
NT-proBNP (cat)	0,002
hsTNT (cat)	<0,001
C-MV (cat)	<0,001
Kreatinin (cat)	0,008

	p-Wert
Harnstoff (cat)	0,284
CRP (cat)	0,002
Hb (g/dl)	0,082
Leukozyten (cat)	0,416
Thrombozyten (cat)	0,445
INR (cat)	0,087
PTT (cat)	0,919
NYHA	0,995
STS Risk Calculator (cat)	0,095
log EuroSCORE (cat)	0,007
log EuroSCORE II (cat)	0,268
Operative Daten	
Zugangsweg	0,206
Klappentyp	0,889
Klappengröße	0,204
Valve-in-valve	0,452
vorheriger Klappentyp	0,801
OP-Dauer (cat)	0,995
Kontrastmittelvolumen (cat)	0,706
Postdilatation	0,321
2. Klappe	0,162

Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index, sBP = systolischer Blutdruck, dBP = diastolischer Blutdruck, HF = Herzfrequenz, HTN = Hypertonie, VHF = Vorhofflimmern, KHK = koronare Herzkrankheit, frühere Herz-OP = vorangegangene chirurgischer Eingriff am Herzen, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, CVD = zerebrovaskuläre Erkrankung, EF = Ejektionsfraktion, sPAP = systolischer pulmonaler arterieller Druck, AI = Aortenklappeninsuffizienz, MI = Mitralklappeninsuffizienz, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz, AOEf = Aortenklappenöffnungsfläche, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, hsTNT = hoch-sensitives Troponin T, C-MV = kardialer Mikrovessel, CRP = C-reaktives Protein, Hb = Hämoglobin, INR = international normalized ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, NYHA = NYHA-Klassifikation (New York Heart Association), STS Risk Calculator = Society of Thoracic Surgeons Risk Calculator, logEuroSCORE = logistischer EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)

3.3.2. Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

Die Analyse der C-MV-Konzentration ergab nach Cohen lediglich eine schwache negative Korrelation mit der INR bei einem Spearman Rangkorrelationskoeffizienten von -0,17 ($p = 0,003$). Die Korrelationskoeffizienten der anderen dichotomisierten Biomarker hsTNT und NT-proBNP liegen bei jeweils -0,094 bei p-Werten von 0,097.

Tabelle 5. Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Geschlecht	-0,093	0,101
Dyslipidämie	-0,052	0,361
VHF	-0,037	0,511
CVD	0,034	0,555
NT-proBNP (cat)	-0,094	0,097
hsTNT (cat)	-0,094	0,097
Kreatinin (cat)	0,052	0,362
CRP (cat)	-0,104	0,068
INR (cat)	-0,17	0,003
STS Risk Calculator (cat)	-0,056	0,321
log EuroSCORE (cat)	-0,004	0,948

Abkürzungen: VHF = Vorhofflimmern, CVD = zerebrovaskuläre Erkrankung, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, cat = kategorisiert (dichotomisiert), hsTNT = hoch-sensitives Troponin T, CRP = C-reaktives Protein, INR = international normalized ratio, STS Risk Calculator = Society of Thoracic Surgeons Risk Calculator, log EuroSCORE = logistischer EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)

3.3.3. Cox-Regression

Die HR der C-MV-Konzentration bezogen auf die 1-Jahres-Mortalität beträgt in der einfachen Cox-Regressionsanalyse 0,27 (95% KI: 0,13 – 0,56) bei einem p-Wert von <0,001.

In der multiplen Cox-Regressionsanalyse blieben von den in den log-Rank Tests identifizierten Variablen sowie den klinisch relevanten Parametern Geschlecht, dem Vorliegen einer CVD, der INR und dem STS Risk Calculator, eine Dyslipidämie (HR = 1,64; p = 0,025) ein VHF (HR = 1,89; p = 0,004), eine CVD (HR = 1,75; p = 0,029), die hsTNT-Konzentration (HR = 3,05; p < 0,001) als auch die C-MV-Konzentration (HR = 0,27; p < 0,001) als Einflussfaktoren auf das Überleben übrig. Die restlichen Ergebnisse und Konfidenzintervalle sind in Abbildung 8 dargestellt.

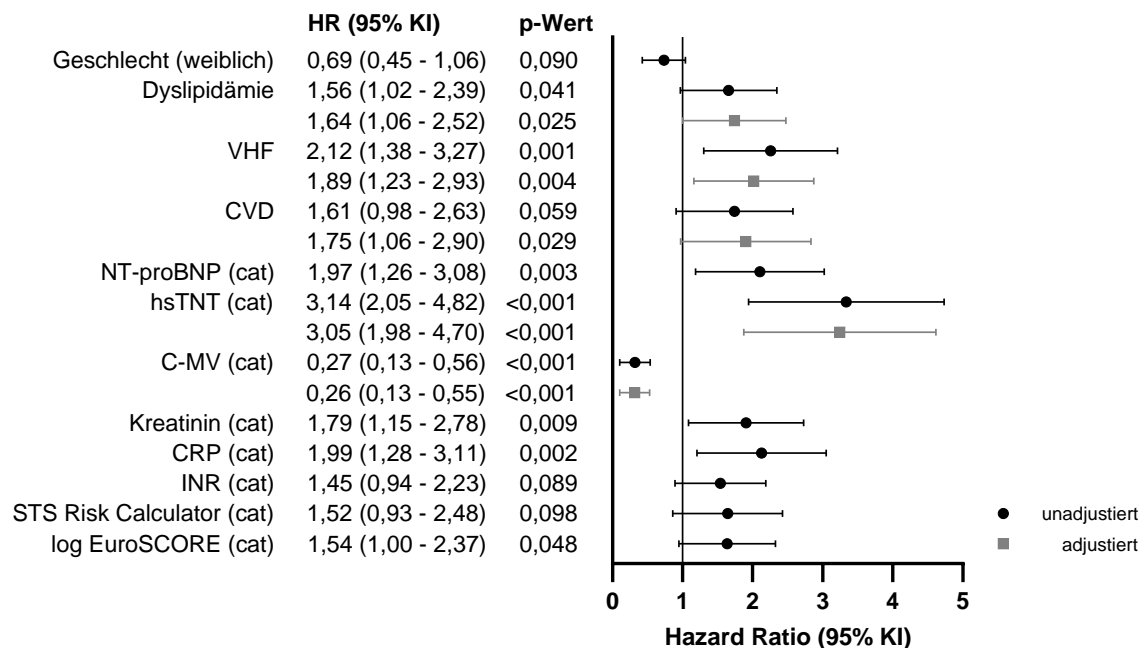


Abbildung 8. Forest-Plot Hazard Ratios Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, VHF = Vorhofflimmern, CVD = zerebrovaskuläre Erkrankung, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, cat = kategorisiert (dichotomisiert), hsTNT = hoch-sensitives Troponin T, C-MV = kardialer Mikrovesikel, CRP = C-reaktives Protein, INR = internationale normalized ratio, STS Risk Calculator = Society of Thoracic Surgeons Risk Calculator, log EuroSCORE = logistischer EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)

Die Annahme von über die Zeit konstanten Hazards wurde durch fehlende Korrelation der Residuen der Hazard-Funktionen mit der Überlebenszeit bestätigt.

Der C-Index der dichotomisierten C-MV-Konzentration beträgt 0,593 (SE = 0,019). Den höchsten Index zeigten die hsTNT-Konzentration mit 0,625 (SE = 0,026) und das multiple Cox-Modell mit 0,723 (SE = 0,026) (Tabelle 6).

Tabelle 6. C-Index

	C-Index	SE
Geschlecht	0,541	0,027
Dyslipidämie	0,561	0,027
VHF	0,591	0,027
CVD	0,540	0,023
NT-proBNP (cat)	0,575	0,026
hsTNT (cat)	0,625	0,026
C-MV (cat)	0,593	0,019
Kreatinin (cat)	0,566	0,027
CRP (cat)	0,582	0,027
INR (cat)	0,542	0,027
STS Risk Calculator (cat)	0,577	0,025
log EuroSCORE (cat)	0,538	0,023
multiple Cox-Regression	0,723	0,026

Abkürzungen: VHF = Vorhofflimmern, CVD = zerebrovaskuläre Erkrankung, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, cat = kategorisiert (dichotomisiert), hsTNT = hoch-sensitives Troponin T, C-MV = kardialer Mikrovesikel, CRP = C-reaktives Protein, INR = international normalized ratio, STS Risk Calculator = Society of Thoracic Surgeons Risk Calculator, log EuroSCORE = logistischer EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), C-Index = Konkordanz-Index, SE = Standardfehler

3.3.4. Gemeinsame Analyse von C-MV und hsTNT

In der gemeinsamen Analyse der beiden stärksten Einflussfaktoren des multiplen Cox-Modells hsTNT (cat) und C-MV (cat) zeigte die Kombination aus hohen C-MV- und niedrigen hsTNT-Konzentrationen im Vergleich zur Referenzkategorie aus niedrigen C-MV- und hohen hsTNT-Konzentrationen den größten Effekt in Bezug auf das 1-Jahres-Überleben. Die HR berechnet sich zu 0,16 (KI: 0,05 – 0,53) bei einem p-Wert von 0,002 (Tabelle 7). Die Überlebensfunktionen in Abhängigkeit der hsTNT-Konzentration sowie der stratifizierten Variablen sind grafisch in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt.

Tabelle 7. Hazard Ratios

	HR (95% KI) unadjustiert	p-Wert
C-MV niedrig – hsTNT hoch		
C-MV niedrig – hsTNT niedrig	2,64 (1,68 – 4,15)	<0,001
C-MV hoch – hsTNT hoch	1,42 (0,57 – 3,59)	0,453
C-MV hoch – hsTNT niedrig	0,16 (0,05 – 0,53)	0,002

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, hsTNT = hoch-sensitives Troponin T, C-MV = kardialer Mikrovesikel

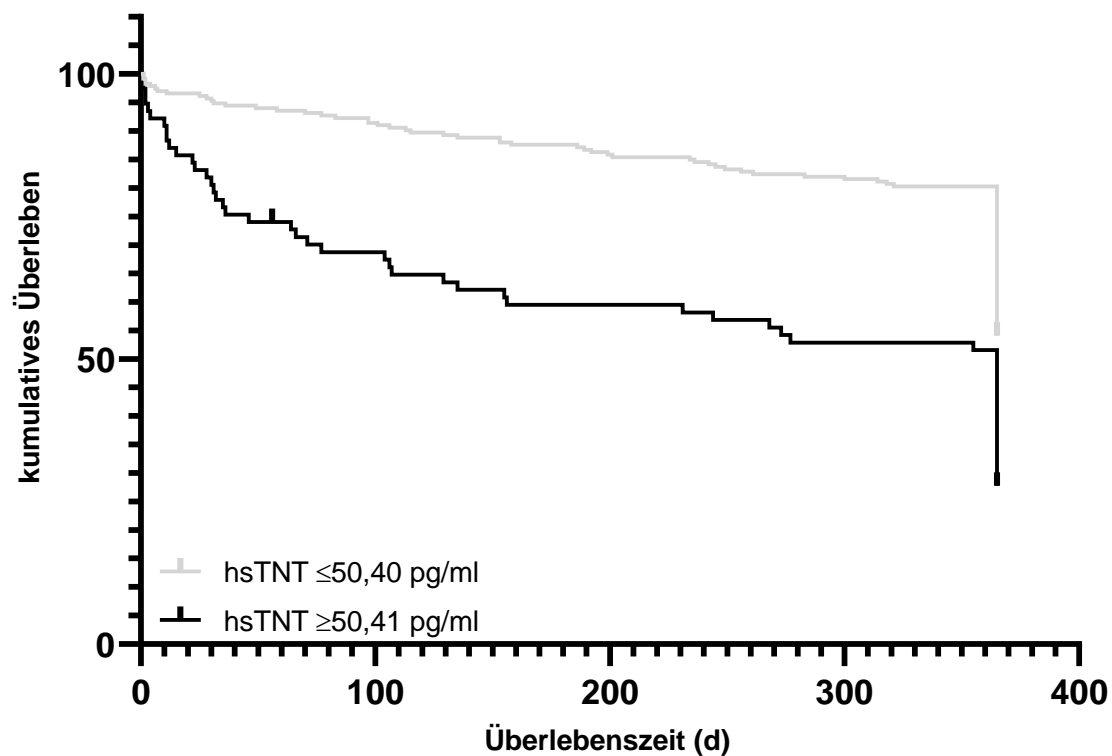


Abbildung 9. Kaplan-Meier-Kurve hsTNT (cat) Abkürzungen: hsTNT = hoch-sensitives Troponin T, d = Tage, cat = kategorisiert (dichotomisiert)

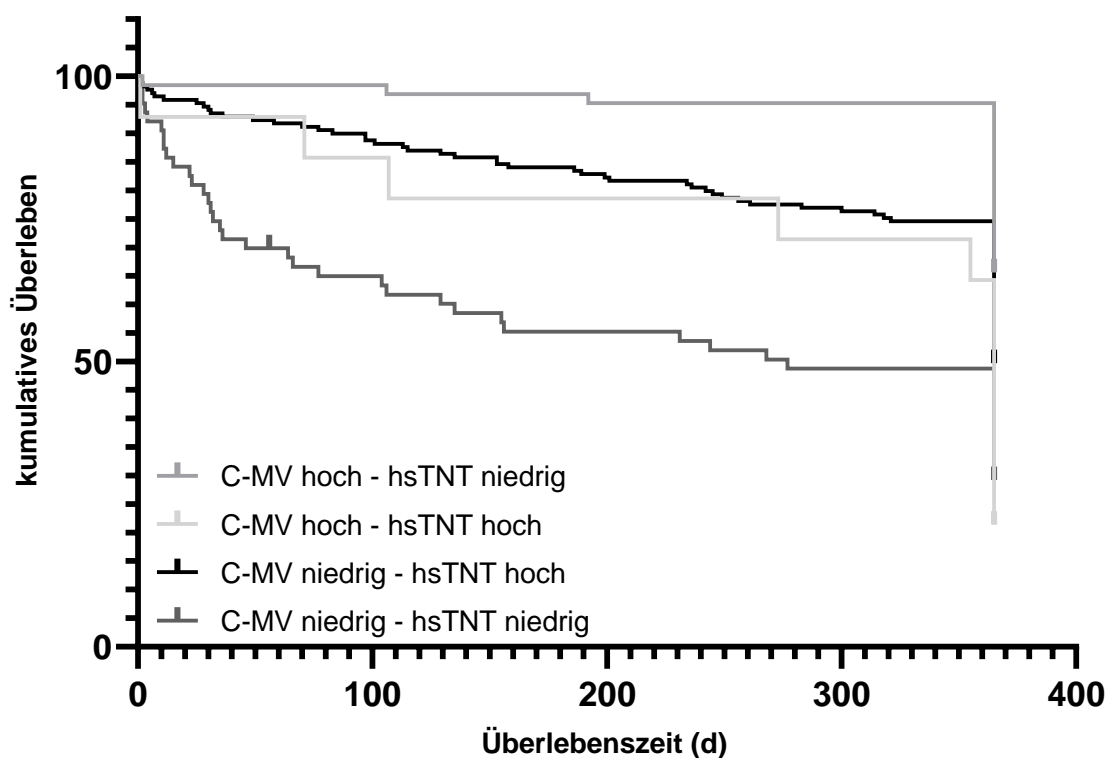


Abbildung 10. Kaplan-Meier-Kurve C-MV (cat) und hsTNT (cat) Abkürzungen: C-MV = kardialer Mikrovesikel, hsTNT = hoch-sensitives Troponin T, d = Tage, cat = kategorisiert (dichotomisiert)

Der C-Index des Cox-Modells der nach der hsTNT-Konzentration stratifizierten C-MV-Kategorien wurde mit 0,616 (SE = 0,023) bestimmt.

4. Diskussion

In dem vorliegenden Kollektiv von 312 Patienten konnte in der einfachen Cox-Regressionsanalyse ein protektiver Effekt einer hohen C-MV-Konzentration auf das 1-Jahres-Überleben nachgewiesen werden. Daneben zeigten in der multiplen Analyse eine Dyslipidämie, ein VHF, eine CVD, die hsTNT- als auch die C-MV-Konzentration einen Einfluss in Bezug auf das 1-Jahres-Überleben. Ein möglicher Nutzen als prognostischer Biomarker für das Überleben nach TAVI wurde durch die Konkordanzanalyse bestätigt. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden hier im Einzelnen diskutiert.

4.1. Statistische Tests

Im Rahmen der statistischen Analysen kamen nur nicht-parametrische Testverfahren zum Einsatz. Diese können auch bei nicht-normalverteilten Daten angewendet werden, wenn die Verteilung aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht sicher beurteilt werden kann, was auf einige der hier bestimmten Variablen zutrifft. Nachteilig gilt es die geringere Teststärke gegenüber parametrischen Verfahren zu bedenken.

4.2. Deskriptive Statistik

Die Grundgesamtheit dieser Untersuchung umfasst 312 Patienten. Die Patienten sind im Mittel $81,57 \pm 6,10$ Jahre alt. 55,4 % davon sind weiblichen Geschlechts. Der mittlere BMI liegt bei $27,35 \pm 5,69$ kg/m². Mohr et al. beschrieben 2014 ein Kollektiv von 3875 Patienten aus Daten des Deutschen Aortenklappenregisters (German Aortic Valve Registry, GARY) zum Vergleich der 1-Jahres-Ergebnisse chirurgischer und kathetergestützter Aortenklappenimplantationen. Das durchschnittliche Alter betrug $81,10 \pm 6,20$ Jahre bei TF Zugang ($80,30 \pm 6,10$ Jahre bei TA Zugang). 58,8 % (49,8 %) der Patienten waren weiblich. Der mittlere BMI lag bei $27,00 \pm 4,90$ kg/m² ($27,20 \pm 5,00$ kg/m²) (Mohr et al., 2014). Das vorliegende Kollektiv beschreibt damit ähnliche Verteilungen. Bei einer mehr als zehnmal größeren Fallzahl der Daten aus dem GARY ist von einer repräsentativen Stichprobe aus TAVI-Patienten hinsichtlich der Verteilung von Alter, Geschlecht und BMI auszugehen.

Nach Teilung der Datensätze entsprechend der C-MV-Konzentration zeigten beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Parameter, ausgenommen KHK ($p = 0,039$), TI ($p = 0,012$), CRP ($p = 0,026$), INR ($p = 0,025$)

Klappentyp ($p = 0,001$), OP-Dauer ($p = 0,003$) und dem Gebrauch einer zweiten Klappe ($p = 0,036$). Damit sind beide Patientengruppen als vergleichbar anzusehen.

4.3. Überlebenszeitanalyse

4.3.1. Kaplan-Meier-Methode

Von 312 Patienten sind im Beobachtungszeitraum von einem Jahr 27,24% verstorben. 9,0 % innerhalb der ersten 30 Tage. Daraus ergeben sich nach Kaplan und Meier ein 30-Tages-Überleben von 91,0 % und ein 1-Jahres-Überleben von 72,2 %. Zu vergleichbaren Ergebnissen eines 30-Tages-Überlebens von 94,4 % bei TF Zugang (91,0 % bei TA Zugang) kommen auch Mohr et al. in oben genannter Studie (Mohr et al., 2014). Zahn et al. geben ein 1-Jahres-Überleben von 78,2 % bei einer Fallzahl von 1378 an (Zahn et al., 2017). Die Reliabilität der Ergebnisse bezüglich der Überlebenszeit, die aus dieser Arbeit hervorgehen ist damit gegeben.

Im 30-Tages- und 1-Jahres- Vergleich zeigten die Patienten mit einer höheren C-MV-Konzentration ($\geq 14,85 \mu\text{l}^{-1}$) eine größere Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Kaplan-Meier-Methode (97,4 % und 89,7 % gegenüber 88,9 % und 67,0 %). Dabei wurde im log-Rank Test ein sehr signifikanter Einfluss auf das 1-Jahres-Überleben ($p < 0,001$) festgestellt.

Zugleich sind nach dem Chi-Quadrat-Test und dem Mann-Whitney-U-Test einige Variablen mit höheren C-MV-Konzentrationen assoziiert, die mögliche Störfaktoren darstellen. Darunter das häufigere Vorliegen einer KHK ($p = 0,039$), weniger TI ($p = 0,012$), eine geringere CRP-Konzentration ($p = 0,026$), eine geringere INR ($p = 0,025$), der verwendete Klappentyp ($p < 0,001$), eine kürzere OP-Dauer ($p = 0,003$) und der Gebrauch einer zweiten Klappe ($p = 0,036$). Im log-Rank Test zeigte allerdings nur die CRP-Konzentration ($p = 0,002$) eine hochsignifikante Einflussnahme auf das Überleben. In der in einem späteren Abschnitt behandelten multiplen Cox-Regressionsanalyse wurde dieser Einfluss nicht bestätigt.

4.3.2. Spearman-Rangkorrelationskoeffizient

Eine Korrelation konnte nur zwischen der C-MV-Konzentration und der INR nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient = $-0,17$; $p = 0,003$). Bei Korrelationskoeffizienten von $-0,094$ ($p = 0,097$) der Biomarker hsTNT und NT-

proBNP ist davon auszugehen, dass deren jeweilige Konzentrationen von der C-MV-Konzentration unabhängig sind.

4.3.3. Cox-Regression

In der einfachen Cox-Regressionsanalyse zeigte die präoperative C-MV-Konzentration einen protektiven Effekt auf das 1-Jahres-Überleben (HR = 0,27; KI: 0,13 – 0,55). Damit beträgt das kumulative Risiko bei hoher C-MV-Konzentration ($\geq 14,85 \mu\text{l}^{-1}$) nur 27 % des Risikos, das bei einer geringeren C-MV-Konzentration ($\leq 14,84 \mu\text{l}^{-1}$) vorliegt. Bei einem p-Wert von $<0,001$ sind diese Ergebnisse statistisch sehr signifikant und es ist von einer nicht zufälligen Beobachtung auszugehen. Dieses Resultat wird auch in der Publikation von Anselmo et al. über C-MVs beschrieben, die auf dasselbe Patientenkollektiv zurückgreift (Anselmo et al., 2021). Allerdings kann in dieser Analyse nicht beurteilt werden, inwiefern der Einfluss allein durch die C-MV-Konzentration und nicht durch andere gleichzeitig vorliegende oder fehlende Risiko- oder Schutzfaktoren bedingt ist. Hierzu ist eine Adjustierung der Parameter mittels multivariater Cox-Regression notwendig, deren Ergebnisse im Folgenden diskutiert werden.

In der multiplen Cox-Regressionsanalyse konnte nach Adjustierung der Einflussgrößen ein Modell zur Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität erstellt werden. Zu den relevanten Parametern zählen demnach eine Dyslipidämie, das Vorliegen eines VHF, einer CVD, eine C-MV-Konzentration $\geq 14,84 \mu\text{l}^{-1}$ sowie eine hsTNT-Konzentration $\geq 50,41 \text{ ng/l}$.

Der Einfluss einer Dyslipidämie auf das 1-Jahres-Überleben ist mit einer HR von 1,64 (KI: 1,06 – 2,52; $p = 0,025$) beschrieben und hätte demnach einen nachteiligen Effekt. Das entspricht auch Beohar et al., die eine Hyperlipidämie als möglichen Risikofaktor für die Mortalität innerhalb von 30 Tagen und einem Jahr anführen (Beohar et al., 2014).

Die HR eines vorbestehenden VHF liegt bei 1,89 (KI: 1,23 – 2,93) und ist mit einem p-Wert von 0,004 als sehr signifikant zu werten. Das heißt, diese Patienten unterliegen dem 1,89-fachen Risiko innerhalb des ersten Jahres nach TAVI zu versterben als Patienten ohne VHF. Auch Tarantini et al. beschreiben in einer Metaanalyse den Zusammenhang von VHF und einer erhöhten Langzeitsterblichkeit.

Dieser Zusammenhang sei durch Veränderungen der Hämodynamik, thrombembolische und Blutungsereignisse vermittelt (Tarantini et al., 2016)

Das Vorliegen einer CVD stellt hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens nach diesen Daten einen unabhängigen Risikofaktor mit einer HR von 1,75 (KI: 1,06 – 2,90; $p = 0,029$) dar. In einer Arbeit von Aranzulla et al. ist ebenfalls von einem solchen Einfluss auf das Überleben nach TAVI die Rede (Aranzulla et al., 2016).

In der multiplen Cox-Regressionsanalyse stellte sich eine hohe hsTNT-Konzentration mit einer HR von 3,05 (KI: 1,98 – 4,70) als stärkster Einflussfaktor auf das 1-Jahres-Überleben heraus. Bei einem p -Wert von $<0,001$ im Likelihood-Ratio-Test ist hier von einer nicht-zufälligen Beobachtung auszugehen. Bereits Frank et al. beschrieben diesen Effekt 2013. Dieser sei allerdings deutlich größer (HR: 5,09; KI: 2,10 – 12,5), bei ähnlicher Verteilung der Biomarker mit einem Median von 23,5 ng/ml (IQR: 12,9 – 48,4 ng/ml) gegenüber 26,45 ng/ml (IQR: 16,05 – 50,40 ng/ml) (Frank et al., 2013). Der C-Index von 0,625 (SE: 0,026) spricht für eine moderate Vorhersagekraft.

Auch nach Adjustierung bleibt die C-MV-Konzentration als signifikanter Einflussfaktor im Cox-Modell bestehen (HR: 0,26; KI: 0,13 – 0,55; $p < 0,001$). Zu demselben Ergebnis kommen auch Anselmo et al. (Anselmo et al., 2021). Die Konkordanz des Biomarkers liegt nach Harrell bei 0,593 mit einem SE von 0,019, seine Vorhersagekraft ist damit die Zweitgrößte nach der hsTNT-Konzentration.

Das gesamte Modell zeigt mit einem C-Index von 0,723 (SE = 0,026) eine vergleichsweise gute Vorhersagekraft (Schmid et al., 2016).

4.3.4. Gemeinsame Analyse von C-MV und hsTNT

In der gemeinsamen Analyse der beiden stärksten unabhängigen Einflussfaktoren C-MV und hsTNT konnte eine HR von 0,16 (KI: 0,05 – 0,53; $p = 0,002$) für hohe C-MV- und niedrige hsTNT-Konzentrationen ermittelt werden. Damit spiegelt das Vorliegen dieser Laborkonstellation einen starken protektiven Effekt auf die Überlebenszeit nach TAVI wider. Das Risiko innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention zu versterben beträgt nur 16% des Risikos, das Patienten mit niedrigen C-MV- und hohen hsTNT-Konzentrationen aufweisen. Obwohl eine erhöhte hsTNT-Konzentration mit einer schlechteren Prognose in Bezug auf die Überlebenszeit vergesellschaftet ist, überwiegt bei gleichzeitig erhöhter C-MV-Konzentration deren prognostisch günstiger Einfluss. Der C-Index dieses gemeinsamen Modells

berechnet sich zu 0,616 (SE: 0,023) und liegt damit knapp unter der Konkordanz der hsTNT-Konzentration als alleinigem Marker.

4.4. Beantwortung der Fragestellung und Limitationen

Mit dieser Arbeit sollte die Frage beantwortet werden, ob die C-MV-Konzentration im Plasma eine prognostische Bedeutung bei Patienten mit hochgradiger AS, die einen kathetergestützten Klappenersatz erhalten haben, besitzt.

Die Anwendung von extrazellulären Vesikeln als Biomarker hat sich in der Medizin bereits etabliert. So beschreiben Pitt et al. und Xu et al. das diagnostische Potential solcher Marker bei Tumorerkrankungen, wie dem Pankreas- oder Prostatakarzinom (Pitt et al., 2016; Xu et al., 2016). Aber auch in kardiovaskulären Erkrankungen konnte bereits das Eingreifen von EVs in Entzündungs- und Gerinnungsvorgänge nachgewiesen werden (Shantsila et al., 2010; Vanwijk et al., 2003). 2021 stellten Anselmo et al. ein Verfahren zur Isolation und Quantifizierung C-MVs vor. Im Rahmen dieser Publikation wird auch ein prognostischer Wert der C-MV-Konzentration diskutiert. Die vorliegende Arbeit bezieht sich dabei auf dasselbe Patientenkollektiv. So wird auch durch Anselmo et al. eine HR von 0,27 berechnet, die auch nach Adjustierung weiter signifikanter Bestandteil des Cox-Regressionsmodells bleibt.

Die C-MV-Konzentration stellte sich in dem log-Rank Test als signifikanter Einflussfaktor auf das 1-Jahres-Überleben heraus. In der Cox-Regressionsanalyse zeigte der neue Biomarker nach Adjustierung eine HR von 0,26. Weiterhin konnte mit der Bestimmung des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten dessen Unabhängigkeit nachgewiesen werden. Damit erfüllt die C-MV-Konzentration die eingangs gesetzten Merkmale eines Biomarkers. Lediglich der zusätzliche Nutzen konnte bei einer etwas geringeren Konkordanz des gemeinsamen Modells gegenüber der alleinigen Bestimmung des etablierten Biomarkers hsTNT in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

Als alleiniger Marker für das Überleben nach TAVI hat sich die präinterventionelle C-MV-Konzentration bewiesen. Vor diesem Hintergrund kann die Fragestellung also positiv beantwortet werden. Ob eine klinische Verwendung allerdings sinnvoll ist, hängt unter anderem von dem Zusatznutzen der C-MV-Bestimmung gegenüber gebräuchlichen Parametern, wie der NT-proBNP-Konzentration oder den ESs ab und

kann im Zuge dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Hier bedarf es näherer Untersuchungen, idealerweise mit größeren Fallzahlen. Unter Annahme der hier berechneten HR wäre nach Schoenfeld bei einer Teststärke von 0,9 und einem Signifikanzniveau von 0,05 eine Stichprobengröße von mindestens 352 Patienten bei einer Fallzahl von 96 notwendig (Schoenfeld, 1983). Weiterhin kann die Validität eines Biomarkers nur durch mehrere unabhängige Studien und Metaanalysen bewiesen werden. Da es sich bei der Studie von Anselmo et al. und dieser Arbeit um eine Erstbeschreibung C-MVs als neuer Biomarker handelt, kann dieser letzte Punkt nicht beurteilt werden.

5. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose gehört zusammen mit der Mitralklappeninsuffizienz zu den häufigsten Herzklappenerkrankungen in Europa und wird standardmäßig mittels chirurgischen Ersatzes der Klappe therapiert. Ist dies bei Patienten aufgrund eines großen operativen Risikos nicht möglich, besteht die Alternative in einem kathetergestützten Verfahren (transcatheter aortic valve implantation, TAVI). Um das Risiko eines solchen Eingriffs besser und individueller abschätzen zu können, sind Scoring-Systeme und Biomarker unverzichtbarer Bestandteil präoperativer Diagnostik. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, das Potential kardialer Mikrovesikel, die erst seit Kurzem isoliert und gemessen werden können, als prognostische Biomarker zu erfassen.

Dazu wurde die Konzentration kardialer Mikrovesikel in 312 Patienten vor TAVI bestimmt und der Einfluss auf das Überleben nach Intervention mithilfe einfacher und multipler Cox-Regression analysiert.

Die kardiale Mikrovesikel-Konzentration zeigte sich in der einfachen Analyse als signifikante Einflussgröße der Überlebenszeit im 1-Jahres-Vergleich (HR: 0,27; KI: 0,13 – 0,56; $p < 0,001$). Dieser Effekt konnte auch nach Adjustierung weiter bestätigt werden (HR: 0,26; KI: 0,13 – 0,55; $p < 0,001$). In der Konkordanzanalyse zeigte sich eine moderate Vorhersagekraft des Biomarkers (C: 0,593; SE: 0,019), ein zusätzlicher Nutzen (C: 0,616; SE: 0,023) zu dem bereits etablierten Biomarker hsTNT (C: 0,625; SE: 0,026) konnte anhand der hier vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden.

Es ist mit dieser Arbeit gelungen, die Konzentration kardialer Mikrovesikel als Einflussgröße der Überlebenszeit bei TAVI-Patienten zu identifizieren. Auch das Potential als Biomarker kann an den Ergebnissen der Cox-Regression und der Konkordanzanalyse festgestellt werden. Wie groß dieser Einfluss tatsächlich ist und ob ein Zusatznutzen der Bestimmung kardialer Mikrovesikel in der klinischen Therapieentscheidung besteht, muss in weiterführenden Studien mit größerer Fallzahl untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

- Anselmo, A., Frank, D., Papa, L., 2021. Myocardial hypoxic stress mediates functional cardiac extracellular vesicle release. *Eur. Heart J. EURHEARTJ-D-20-00343R4*
- Aranzulla, T.C., De Benedicts, M., Asteggiano, R., 2016. Follow-up management after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *E-J. Cardiol. Pract.* 14.
- Barrett, B., Parfrey, P. (Eds.), 2009. *Clinical Epidemiology, Methods in Molecular Biology™*. Humana Press, Totowa, NJ. <https://doi.org/10.1007/978-1-59745-385-1>
- Beohar, N., Zajarias, A., Thourani, V.H., Herrmann, H.C., Mack, M., Kapadia, S., Green, P., Arnold, S.V., Cohen, D.J., G  n  reux, P., Xu, K., Leon, M.B., Kirtane, A.J., 2014. Analysis of Early Out-of Hospital Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation Among Patients With Aortic Stenosis Successfully Discharged from the Hospital and Alive at 30 Days (from the Placement of Aortic Transcatheter Valves Trial). *Am. J. Cardiol.* 114, 1550–1555. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.021>
- Biomarkers Definitions Working Group., 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69, 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Carabello, B.A., Paulus, W.J., 2009. Aortic stenosis. *The Lancet* 373, 956–966. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60211-7)
- Chakos, A., Wilson-Smith, A., Arora, S., Nguyen, T.C., Dhoble, A., Tarantini, G., Thielmann, M., Vavalle, J.P., Wendt, D., D. Yan, T., Tian, D.H., 2017. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 6, 432–443. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.09.10>
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F., Leon, M.B., 2002. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106, 3006–3008.
- Diehl, P., Fricke, A., Sander, L., Stamm, J., Bassler, N., Htun, N., Ziemann, M., Helbing, T., El-Osta, A., Jowett, J.B.M., Peter, K., 2012. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation. *Cardiovasc. Res.* 93, 633–644. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs007>
- Dweck, M.R., Boon, N.A., Newby, D.E., 2012. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 1854–1863. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093>
- Edwards, F.H., Peterson, E.D., Coombs, L.P., DeLong, E.R., Jamieson, W.R., Shroyer ALW, null, Grover, F.L., 2001. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37, 885–892.
- Faggiano, P., Aurigemma, G.P., Rusconi, C., Gaasch, W.H., 1996. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am. Heart J.* 132, 408–417.
- Frank, D., Stark, S., Lutz, M., Weissbrodt, A., Freitag-Wolf, S., Petzina, R., Rosenberg, M., Lutter, G., Frey, N., 2013. Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int. J. Cardiol.* 169, e38-39. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.108>
- Iung, B., Vahanian, A., 2014. Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. *Can. J. Cardiol.* 30, 962–970. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022>

- lung, B., Vahanian, A., 2011. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat. Rev. Cardiol.* 8, 162–172. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.202>
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M.J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M.A., Carrel, T.P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., lung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schäfers, H.-J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U.O., Windecker, S., Zamorano, J.L., Zembala, M., 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 33, 2451–2496. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
- Kapadia, S.R., Leon, M.B., Makkar, R.R., Tuzcu, E.M., Svensson, L.G., Kodali, S., Webb, J.G., Mack, M.J., Douglas, P.S., Thourani, V.H., Babaliaros, V.C., Herrmann, H.C., Szeto, W.Y., Pichard, A.D., Williams, M.R., Fontana, G.P., Miller, D.C., Anderson, W.N., Akin, J.J., Davidson, M.J., Smith, C.R., PARTNER trial investigators, 2015. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 385, 2485–2491. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60290-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60290-2)
- Kappetein, A.P., Head, S.J., Généreux, P., Piazza, N., van Mieghem, N.M., Blackstone, E.H., Brott, T.G., Cohen, D.J., Cutlip, D.E., van Es, G.-A., Hahn, R.T., Kirtane, A.J., Krucoff, M.W., Kodali, S., Mack, M.J., Mehran, R., Rodés-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J.G., Windecker, S., Serruys, P.W., Leon, M.B., Valve Academic Research Consortium (VARC)-2, 2012. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 42, S45–60. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs533>
- Kodali, S.K., Williams, M.R., Smith, C.R., Svensson, L.G., Webb, J.G., Makkar, R.R., Fontana, G.P., Dewey, T.M., Thourani, V.H., Pichard, A.D., Fischbein, M., Szeto, W.Y., Lim, S., Greason, K.L., Teirstein, P.S., Malaisrie, S.C., Douglas, P.S., Hahn, R.T., Whisenant, B., Zajarias, A., Wang, D., Akin, J.J., Anderson, W.N., Leon, M.B., PARTNER Trial Investigators, 2012. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N. Engl. J. Med.* 366, 1686–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200384>
- Krau, N.-C., Lünstedt, N.-S., Freitag-Wolf, S., Brehm, D., Petzina, R., Lutter, G., Bramlage, P., Dempfle, A., Frey, N., Frank, D., 2015. Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur. J. Heart Fail.* 17, 945–955. <https://doi.org/10.1002/ejhf.318>
- Leon, M.B., Smith, C.R., Mack, M., Miller, D.C., Moses, J.W., Svensson, L.G., Tuzcu, E.M., Webb, J.G., Fontana, G.P., Makkar, R.R., Brown, D.L., Block, P.C., Guyton, R.A., Pichard, A.D., Bavaria, J.E., Herrmann, H.C., Douglas, P.S., Petersen, J.L., Akin, J.J., Anderson, W.N., Wang, D., Pocock, S., PARTNER Trial Investigators, 2010. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N. Engl. J. Med.* 363, 1597–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>
- Lindman, B.R., Bonow, R.O., Otto, C.M., 2013. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ. Res.* 113, 223–237. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.300084>

- Makkar, R.R., Fontana, G.P., Jilaihawi, H., Kapadia, S., Pichard, A.D., Douglas, P.S., Thourani, V.H., Babaliaros, V.C., Webb, J.G., Herrmann, H.C., Bavaria, J.E., Kodali, S., Brown, D.L., Bowers, B., Dewey, T.M., Svensson, L.G., Tuzcu, M., Moses, J.W., Williams, M.R., Siegel, R.J., Akin, J.J., Anderson, W.N., Pocock, S., Smith, C.R., Leon, M.B., PARTNER Trial Investigators, 2012. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 366, 1696–1704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202277>
- Mohr, F.W., Holzhey, D., Möllmann, H., Beckmann, A., Veit, C., Figulla, H.R., Cremer, J., Kuck, K.-H., Lange, R., Zahn, R., Sack, S., Schuler, G., Walther, T., Beyersdorf, F., Böhm, M., Heusch, G., Funkat, A.-K., Meinertz, T., Neumann, T., Papoutsis, K., Schneider, S., Welz, A., Hamm, C.W., 2014. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease†. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 46, 808–816. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu290>
- Nashef, S.A.M., Roques, F., Sharples, L.D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A.R., Lockowandt, U., 2012. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 41, 734–744; discussion 744-745. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
- Nkomo, V.T., Gardin, J.M., Skelton, T.N., Gottdiener, J.S., Scott, C.G., Enriquez-Sarano, M., 2006. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond. Engl.* 368, 1005–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)
- Oury, C., Nchimi, A., Lancellotti, P., Bergler-Klein, J., 2018. Can Blood Biomarkers Help Predicting Outcome in Transcatheter Aortic Valve Implantation? *Front. Cardiovasc. Med.* 5, 31. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00031>
- Pitt, J.M., Kroemer, G., Zitvogel, L., 2016. Extracellular vesicles: masters of intercellular communication and potential clinical interventions. *J. Clin. Invest.* 126, 1139–1143. <https://doi.org/10.1172/JCI87316>
- Pohle, K., Mäffert, R., Ropers, D., Moshage, W., Stilianakis, N., Daniel, W.G., Achenbach, S., 2001. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 104, 1927–1932.
- Rezzoug, N., Vaes, B., de Meester, C., Degryse, J., Van Pottelbergh, G., Mathei, C., Adriaensen, W., Pasquet, A., Vanoverschelde, J.-L., 2016. The clinical impact of valvular heart disease in a population-based cohort of subjects aged 80 and older. *BMC Cardiovasc. Disord.* 16. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0184-8>
- Ribeiro, H.B., Urena, M., Le Ven, F., Nombela-Franco, L., Allende, R., Clavel, M.-A., Dahou, A., Côté, M., Laflamme, J., Laflamme, L., DeLarochelière, H., DeLarochelière, R., Doyle, D., Dumont, É., Bergeron, S., Pibarot, P., Rodés-Cabau, J., 2014. Long-Term Prognostic Value and Serial Changes of Plasma N-Terminal Prohormone B-Type Natriuretic Peptide in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am. J. Cardiol.* 113, 851–859. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.038>
- Sánchez, P.L., Santos, J.L., Kaski, J.C., Cruz, I., Arribas, A., Villacorta, E., Cascon, M., Palacios, I.F., Martín-Luengo, C., Grupo AORTICA (Grupo de Estudio de la Estenosis Aórtica), 2006. Relation of circulating C-reactive protein to progression of aortic valve stenosis. *Am. J. Cardiol.* 97, 90–93. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.113>
- Schmid, M., Wright, M., Ziegler, A., 2016. On the use of Harrell's C for clinical risk prediction via random survival forests. *ArXiv150703092 Stat.*

- Schoenfeld, D.A., 1983. Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model. *Biometrics* 39, 499. <https://doi.org/10.2307/2531021>
- Shantsila, E., Kamphuisen, P.W., Lip, G.Y.H., 2010. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis: Microparticles in cardiovascular disease. *J. Thromb. Haemost.* 8, 2358–2368. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04007.x>
- Smith, C.R., Leon, M.B., Mack, M.J., Miller, D.C., Moses, J.W., Svensson, L.G., Tuzcu, E.M., Webb, J.G., Fontana, G.P., Makkar, R.R., Williams, M., Dewey, T., Kapadia, S., Babaliaros, V., Thourani, V.H., Corso, P., Pichard, A.D., Bavaria, J.E., Herrmann, H.C., Akin, J.J., Anderson, W.N., Wang, D., Pocock, S.J., PARTNER Trial Investigators, 2011. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 364, 2187–2198. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>
- Stewart, B.F., Siscovick, D., Lind, B.K., Gardin, J.M., Gottdiener, J.S., Smith, V.E., Kitzman, D.W., Otto, C.M., 1997. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29, 630–634.
- Tarantini, G., Mojoli, M., Urena, M., Vahanian, A., 2016. Atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: epidemiology, timing, predictors, and outcome. *Eur. Heart J.* ehw456. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw456>
- Vahanian, A., Alfieri, O., Al-Attar, N., Antunes, M., Bax, J., Cormier, B., Cribier, A., De Jaegere, P., Fournial, G., Kappetein, A.P., Kovac, J., Ludgate, S., Maisano, F., Moat, N., Mohr, F., Nataf, P., Pierard, L., Pomar, J.L., Schofer, J., Tornos, P., Tuzcu, M., van Hout, B., Von Segesser, L.K., Walther, T., 2008. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 4, 193–199.
- Valadi, H., Ekström, K., Bossios, A., Sjöstrand, M., Lee, J.J., Lötvall, J.O., 2007. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell Biol.* 9, 654–659. <https://doi.org/10.1038/ncb1596>
- Vanwijk, M., Vanbavel, E., Sturk, A., Nieuwland, R., 2003. Microparticles in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Res.* 59, 277–287. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(03\)00367-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(03)00367-5)
- World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013. *JAMA* 310, 2191. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Xu, R., Greening, D.W., Zhu, H.-J., Takahashi, N., Simpson, R.J., 2016. Extracellular vesicle isolation and characterization: toward clinical application. *J. Clin. Invest.* 126, 1152–1162. <https://doi.org/10.1172/JCI81129>
- Yáñez-Mó, M., Siljander, P.R.-M., Andreu, Z., Zavec, A.B., Borràs, F.E., Buzas, E.I., Buzas, K., Casal, E., Cappello, F., Carvalho, J., Colás, E., Cordeiro-da Silva, A., Fais, S., Falcon-Perez, J.M., Ghobrial, I.M., Giebel, B., Gimona, M., Graner, M., Gursel, I., Gursel, M., Heegaard, N.H.H., Hendrix, A., Kierulf, P., Kokubun, K., Kosanovic, M., Kralj-Iglic, V., Krämer-Albers, E.-M., Laitinen, S., Lässer, C., Lener, T., Ligeti, E., Linē, A., Lipps, G., Llorente, A., Lötvall, J., Manček-Keber, M., Marcilla, A., Mittelbrunn, M., Nazarenko, I., Nolte-’t Hoen, E.N.M., Nyman, T.A., O’Driscoll, L., Olivan, M., Oliveira, C., Pállinger, É., Del

- Portillo, H.A., Reventós, J., Rigau, M., Rohde, E., Sammar, M., Sánchez-Madrid, F., Santarém, N., Schallmoser, K., Ostefeld, M.S., Stoorvogel, W., Stukelj, R., Van der Grein, S.G., Vasconcelos, M.H., Wauben, M.H.M., De Wever, O., 2015. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J. Extracell. Vesicles* 4, 27066.
- Zahn, R., Werner, N., Gerckens, U., Linke, A., Sievert, H., Kahlert, P., Hambrecht, R., Sack, S., Abdel-Wahab, M., Hoffmann, E., Zeymer, U., Schneider, S., 2017. Five-year follow-up after transcatheter aortic valve implantation for symptomatic aortic stenosis. *Heart* heartjnl-2016-311004. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311004>
- Zhou, Q., Ye, Z.J., Su, Y., Zhang, J.C., Shi, H.Z., 2010. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for pleural effusion due to heart failure: a meta-analysis. *Heart* 96, 1207–1211. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.188474>

7. Anhang



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

→ Campus Kiel
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Direktor: Prof. Dr. N. Frey
Zufahrt und Lieferanschrift:
Schittenhelmstr. 12, 24105 Kiel
Ansprechpartner: Dr. M. Lutz
Tel.: 0431 / 597 - 1440
Fax: 0431 / 597 - 1470
E-Mail: public@cardio.uni-kiel.de
Internet: www.uk-sh.de

Patienteninformation

Titel der Studie:

„Genetische Risikofaktoren und metabolomische Signaturen bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

nach Artikel 1 und 2 des Grundgesetzes haben Sie ein sogenanntes informationelles Selbstbestimmungsrecht. Das bedeutet für die Medizin, daß wir wissenschaftliche Untersuchungen an körpereigenem Material nur durchführen dürfen, wenn Sie damit einverstanden sind und wenn wir Sie vorher darüber aufgeklärt haben. Diese Untersuchungen dienen der Erforschung von Krankheiten und der Entwicklung neuer Therapien und werden zum Nutzen von Patienten durchgeführt, auch wenn Sie im Einzelfall persönlich keinen Vorteil davon haben.

Bei Ihnen wurde eine Herzmuskelerkrankung, zum Teil verbunden mit einer Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) festgestellt. Um den jeweiligen Einsatz von diagnostischen Hilfsmitteln und therapeutischen Maßnahmen optimal steuern zu können, ist es notwendig, den Schweregrad dieser Erkrankung sicher und genau festlegen zu können. Außerdem ist es nötig, die Erkrankung auch in sehr frühen Stadien feststellen zu können, um rechtzeitig mit der Therapie zu beginnen.

Art und Ziele der Studie:

Zur Abklärung einer Herzerkrankung bzw. Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche) gibt es bereits mehrere Möglichkeiten. Neben der genauen Erfragung Ihrer Beschwerden und der körperlichen Untersuchung gibt uns die Echokardiographie (Herzultraschall) wesentliche Informationen. Außerdem kann mittels Kernspintomographie (MRT-Untersuchung) und Herzkatheteruntersuchung, ggf. mit Gewebeprobeentnahme das Stadium der Herzmuskelschwäche ermittelt werden und es kann oftmals auf die zugrunde liegende Ursache geschlossen werden.

Unser Ziel ist es, einerseits genetische Veranlagungen zu finden, die eine Herzerkrankung hervorrufen können. Andererseits sollen mit einfachen, für den Patienten nicht belastenden Methoden, wie eine

1/3

Patienteninformation zum Forschungsvorhaben „Genetische Risikofaktoren und metabolomische Signaturen bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie“

Bestimmung von Blutwerten die Diagnose bzw. Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung erleichtert werden. Außerdem kann die Verknüpfung genetischer und molekularbiologischer Daten helfen, die Ursache der Herzmuskelschwäche besser zu verstehen und damit Patienten, die ein hohes Risiko haben eine Herzmuskelschwäche zu entwickeln, früher zu identifizieren und behandeln zu können.

Ablauf der Studie:

Mit der Erbinformation (DNA), die aus Ihren Blutzellen gewonnen wird, führen wir eine genetische Analyse. Hierbei wird nach bestimmten Veränderungen gesucht, die auch bei anderen Personen mit derselben Erkrankung vorkommen und damit ursächlich für die Erkrankung sein könnten. Hierzu wird Ihnen einmalig 10 ml Blut entnommen.

Zur Erforschung metabolischer Profile werden zusätzlich 20 ml Blut und eine Urinprobe entnommen. Diese Materialien werden dann auf Stoffwechselprodukte, bzw. Botenstoffe untersucht, die im Zusammenhang mit Ihrer Erkrankung stehen.

Bei einem Teil der Patienten planen wir ein bis zwei weitere Visiten mit Abnahme von Blut- und Urinproben im Abstand von ½ - 1 Jahr.

Zeitlicher Aufwand für die Studie

Der Zeitaufwand für die Teilnahme beträgt in etwa 15 Minuten. Im Falle von sich anschließenden Visiten beträgt der Zeitaufwand für eine Visite in etwa ½ Stunde.

Unerwünschte Wirkungen, Risiken:

Gravierende Risiken sind durch die Blutentnahme oder die entnommene Blutmenge nicht zu erwarten. Gelegentlich kann es an der Einstichstelle zu einer kleinen Einblutung und einem Bluterguss kommen. Auch ein Blutdruckabfall während der Blutabnahme ist denkbar. Risiken wie Infektionen, Gerinnselbildung (Thrombosierung) oder Nervenverletzungen sind sehr selten und bei geschultem Personal so gut wie ausgeschlossen.

Untersuchung von Blutproben und Urinproben, Nutzungsübertragung

Mit Ihrer Unterschrift übertragen Sie die Nutzungsrechte der pseudonymisierten Probe (Blutprobe bzw. Urinprobe) an das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Die Messung der Metaboliten aus Blut und Urin wird z. T. über weitere Speziallabore und der Firma Metanomics in Berlin erfolgen. Die Weitergabe der Blutproben und Urinproben erfolgt in pseudonymisierter Form. Das heißt, dass es für die untersuchende Stelle in diesem Fall unmöglich ist, ihre personenbezogenen Daten mit der jeweiligen Blut- oder Urinprobe in Verbindung zu bringen. Wir untersuchen Persönlichkeitsmerkmale und Gene, die für Ihre Krankheit von Bedeutung sein können. Sie haben jederzeit, solange die Proben noch nicht verarbeitet sind, die Möglichkeit, Ihre Proben zurückzufordern und deren Vernichtung zu veranlassen. Ebenso werden auf Ihren Wunsch Ihre personenbezogenen Daten aus der Datenbank gelöscht.

Wirtschaftliche Aspekte

Im Rahmen der Studienteilnahme erhalten Sie kein Honorar. Sie können jedoch indirekt über einen möglichen Nutzen für die Allgemeinheit profitieren. Alle aus dieser Studie hervorgehenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und der damit möglicherweise verbundene wirtschaftliche Nutzen, wie beispielsweise die Entwicklung neuer Konzepte, Diagnostika oder Medikamente, verbleiben in Übereinstimmung mit der beiliegenden Einverständniserklärung bei den Partnern der Forschungskooperation.

Ethikvotum

Das Forschungsvorhaben wurde durch die zuständige Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein ethisch geprüft und zustimmend bewertet.

Freiwilligkeit der Teilnahme, Rücktrittsrecht ohne nachteilige Folgen:

Die Teilnahme an dieser Studie/Untersuchung ist für Sie als Patient/in freiwillig. Sie ist Ihre persönliche Entscheidung und hat keinen Einfluss auf Ihre weitere klinische Behandlung, die aufgrund Ihrer Krankheit notwendig ist. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische Versorgung, widerrufen. Falls Sie mit einer Teilnahme einverstanden sind, bitten wir Sie, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Die Unterzeichnung dieser Einverständniserklärung beeinträchtigt nicht Ihre normalen Rechte. Hinsichtlich des Versicherungsschutzes werden Sie vorsorglich darauf hingewiesen, dass Sie für Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen, die bei Ihnen im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie auftreten, ohne dass den Arzt oder seine Erfüllungsgehilfen (z. B. Mitarbeiter) ein schuldhaftes Fehlverhalten trifft (z. B. auch für Wegeunfälle), nicht versichert sind.

Datenschutz (personenbezogene Daten):

Ihre Daten werden vertraulich behandelt. Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG). Im Rahmen dieser Studie werden Ihre Daten kodiert, d. h. die persönlichen Daten wie z. B. Ihr Name oder Ihre Adresse werden strikt von den Untersuchungsdaten (Krankengeschichte, Labordaten) getrennt. Durch diese Kodierung wird im Rahmen der wissenschaftlichen Auswertung kein Unbefugter Ihre persönlichen Daten erhalten. Blutproben und Urinproben werden z. T. durch andere Speziallabors bearbeitet. Die Proben werden pseudonymisiert weitergegeben. Eine Zuordnung der Proben zu Ihrer Person ist nur dem Studienarzt des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein möglich. Die Zuordnung wird entsprechend den gesetzlichen Vorschriften für medizinische Daten und der ärztlichen Schweigepflicht unter keinen Umständen an andere Personen weitergegeben. Bei Rücktritt wird bereits gewonnenes Datenmaterial oder Blut vernichtet, es sei denn, Sie stimmen zu, dass Sie trotz Ihres Rücktritts mit der Auswertung des Materials einverstanden sind. Die Studienergebnisse werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.

Einverständniserklärung zum Forschungsvorhaben „Genetische Risikofaktoren und metabolomische Signaturen bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie“

Zutreffendes bitte ankreuzen:

Schriftliche/mündliche Aufklärung

- ☐ Ich bin über Sinn, Bedeutung und Verlauf der Studie sowie über mögliche Belastungen und Risiken anhand der schriftlichen Patienten-/Probanden-Information, die ich erhalten habe und durch Herrn/Frau _____ aufgeklärt worden.

- ☐ Ich weiß, dass die Blutentnahme und die erhobenen Daten ausschließlich der wissenschaftlich-medizinischen Forschung dienen. Die Ergebnisse dieser Forschung können jedoch dazu führen, dass neue Diagnostika bzw. Therapeutika entwickelt werden, die dann auch mir selbst nutzen könnten- Im Rahmen der Entwicklung neuer Diagnostika kann eine wirtschaftliche Nutzung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Für mich als Einzelperson entsteht kein Eigentumsrecht an den Ergebnissen.

Freiwilligkeit der Teilnahme/Widerrufsrecht

- ☐ Ich stimme der Teilnahme an der oben genannten Studie freiwillig zu. Ich weiß, dass ich meine Zustimmung jederzeit und ohne Begründung und ohne Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung widerrufen kann. Bei Rücktritt von der Studie bin ich mit der Auswertung des schon gewonnenen Materials und der schon vorhandenen Daten einverstanden.

☐ JA

☐ NEIN

Zustimmung zu Datenaufzeichnung und Probenaufbewahrung und -versand

- ☐ Ich stimme einer pseudonymisierten Aufzeichnung und Auswertung meiner in der Studie erhobenen Daten zu. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen. Ich bin einverstanden, dass der Austausch meiner persönlichen Daten im Rahmen wissenschaftlicher Kooperationen in pseudonymisierter Form erfolgen wird.

- ☐ Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben pseudonymisiert auch für zukünftige Forschung/Fragestellungen (z.B. neue Therapieansätze), die im Zusammenhang mit meiner Erkrankung stehen, genutzt werden können.

☐ JA

☐ NEIN

Einverständniserklärung zum Forschungsvorhaben „Genetische Risikofaktoren und metabolomische Signaturen bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie“

- ☐ Sollte bei mir eine Verlaufsbeobachtung aus wissenschaftlicher Sicht sinnvoll sein, bin ich damit einverstanden im Abstand von ca. 1 Jahr erneut kontaktiert zu werden.

☐ JA

☐ NEIN

- ☐ wenn aus den Forschungsarbeiten für mich klinisch relevante Ergebnisse entstehen, möchte ich davon in Kenntnis gesetzt werden.

☐ JA

☐ NEIN

Ort, Datum: _____

Unterschrift Patient

Unterschrift Aufklärender

Patientenaufkleber:

Name:
Vorname:
Geb.-Datum: