

**Frühes kognitives Defizit nach interventioneller  
Aortenklappenimplantation**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Benjamin Valentin Becker**

aus Köln

2014

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. A. Ghanem
2. Gutachter: Prof. Dr. med. W. Röll

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.06.2014

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums  
Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

**Meinen Eltern**



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>11</b>
2.1 Studienprotokoll	11
2.2 Klinische Parameter	13
2.3 Neuropsychologische Diagnostik	14
2.3.1 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)	14
2.3.2 Minimental-State-Examination (MMSE)	18
2.4 Lebensqualität und alltägliche Leistungsfähigkeit	19
2.4.1 Funktioneller Status	19
2.4.2 Barthel-Index	19
2.4.3 Körperliche Leistungsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden	19
2.4.4 Gebrechlichkeit	20
2.4.5 Depression	20
2.5 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	21
2.6 Laborchemische Untersuchungen	22
2.7 Echokardiographie	23
2.8 Farbkodierte Duplex-Sonographie der hirnversorgenden Gefäße	24
2.9 Linksherzkatheteruntersuchung und selektive Koronarangiographie	24
2.10 Interventionelle perkutane Aortenklappenimplantation	24
2.11 Statistische Analysen	26
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>28</b>
3.1 Patientenkollektiv	28
3.2 Untersuchungsergebnisse	30
3.2.1 Fokal-neurologische und kognitive Leistungsfähigkeit	30
3.2.2 Kognitives Defizit	33
3.2.3 Potentielle Risikofaktoren für ein frühes kognitives Defizit	36
3.2.4 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	38
<b>4. Diskussion</b>	<b>43</b>

4.1	Studienlimitierende Faktoren	47
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>58</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	=	Apparent diffusion coefficient
ADCS-MCI-ADL	=	Alzheimer's Disease Cooperative Study - Mild cognitive impairment – Activities of Daily Living
BMI	=	Body mass index
CW	=	Continious Wave
dw-MRT	=	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EKG	=	Elektrokardiographie
FLAIR	=	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GDS	=	Geriatrische Depressionsskala
GFR	=	Glomeruläre Filtrationsrate
ICD	=	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IQR	=	Interquartilabstand
i.v.	=	Intravenös
KHK	=	Koronare Herzkrankheit
KÖF	=	Klappenöffnungsfläche
MCI	=	Mild cognitive impairment
MCS	=	Mental Component Summary Scale
MMSE	=	Minimental-State-Examination
MRT	=	Magnetresonanztomographie
MW	=	Mittelwert
NIHSS	=	National Institute of Health Stroke Scale
Nt-Pro BNP	=	N-terminal Brain Natriuretic Peptide
QoL	=	Quality of life (Lebensqualität)
pAVK	=	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	=	Perkutane koronare Intervention
PCS	=	Physical Component Summary Scale
RBANS	=	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
s.c.	=	Subkutan
SIRS	=	Systemisches inflammatorisches Antwort Syndrom

STS	=	Society of Thoracic Surgeons
TEE	=	Transösophageale Echokardiographie
TIA	=	Transitorisch ischämische Attacke
TIMI	=	Thrombolysis in myocardial infarction
TTE	=	Transthorakale Echokardiographie
T2-TSE	=	T2 gewichtetes Turbo Spinecho MRT

## 1. Einleitung

Die Aortenklappenstenose stellt das erworbene Vitium mit der höchsten Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung der westlichen Welt dar und wird im Zuge des demographischen Wandels sicherlich noch an Bedeutung gewinnen (lung et al., 2005). Prognostisch relevante Symptome des meist degenerativ bedingten Vitiums sind Dyspnoe, Angina pectoris und Synkope. Sie treten in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auf. Die Dyspnoe resultiert hierbei aus der pulmonalen Kongestion. Angina pectoris im Rahmen einer „valvulären Herzinsuffizienz“ begründet sich aus einer obstruktionsbedingten Reduktion des Herzzeitvolumens und des Koronarblutflusses. Auf der Basis eines erniedrigten Herzzeitvolumens kommt es zu Synkopen. Es konnte gezeigt werden, dass bei apparenten Symptomen die Lebenserwartung der Patienten ohne operative Therapie deutlich eingeschränkt ist. Je nach Symptom und dessen Ausprägung liegt sie im Mittel zwischen 2 und 5 Jahren (Frank et al., 1973). Nicht nur symptomatische Ausprägungen des Vitiums sind therapiebedürftig. Auch asymptomatische Patienten profitieren von einem Aortenklappenersatz, wenn die linksventrikuläre Pumpfunktion eingeschränkt ist oder sich die Klappenöffnungsfläche, degenerativ bedingt, akzeleriert vermindert (Ertl et al., 2006). Da keine sinnvollen kurativen medikamentösen Therapien zur Verfügung stehen (Rossebø et al., 2008; Salinas et al., 2011), stellt der konventionelle, chirurgische operative Aortenklappenersatz derzeit die Therapie der Wahl dar. Das hohe Lebensalter der Patienten bringt jedoch häufig multiple Begleiterkrankungen mit sich, die die Risiken dieser Therapieoption eklatant erhöhen und sie somit obsolet werden lassen können. Hierdurch blieb, bis vor wenigen Jahren, ca. einem Drittel der Patienten mit klarer Indikation zum operativen Aortenklappenersatz die entsprechende herzchirurgische Therapie verwehrt (lung et al., 2005; lung et al., 2003).

Die interventionelle Aortenklappenimplantation (TAVI) stellt bei multimorbiden Patienten höheren Alters eine valide Alternative dar, die nicht nur einer konservativ-medikamentösen Therapie signifikant überlegen ist (Leon et al., 2010). Die Daten der randomisierten multi-zentrischen PARTNER-Studie wiesen TAVI im Patientenkollektiv mit hohem operativem Risiko als ein mit dem operativen Aortenklappenersatz vergleichbares Therapieverfahren aus (Smith et al., 2011). Dennoch ist das Risiko eines Schlaganfalls nach TAVI im Verlauf des ersten post-interventionellen Jahres doppelt so hoch beschrieben

wie nach operativem Aortenklappenersatz (5,1 % gegenüber 2,4 %; Smith et al., 2011). Denn durch mechanische Manipulationen bei der Passage der nativen, stenosierten Aortenklappe mit den diagnostischen und therapeutischen Kathetern, der Ballondilatation sowie der Positionierung und Entfaltung der Klappenprothese selbst kann es zur Ablösung von arteriosklerotischem Material und peripheren Embolisationen kommen. Das arteriosklerotische Material kann - der arteriellen Strombahn folgend - in die hirnersorgenden Gefäße gespült werden und zu zerebralen Infarzierungen führen (Braekken et al., 1998; Omran et al., 2003; Kahlert et al., 2012; Ghanem et al., 2010). In vorangegangenen Studien wurde bereits das Auftreten von zerebralen Embolien im Zusammenhang mit kathetergestützten Aortenklappenimplantation beschrieben und teilweise auch quantifiziert. Dies gelang besonders durch eine zerebrale Bildgebung mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (dw-MRT). Hierbei handelt es sich in der Regel um sogenannte „stumme“ Insulte ohne fokale neurologische Defizite (Ghanem et al., 2010; Knipp et al., 2005). Ob klinisch stumme Mikroembolien kurz- und mittelfristig mit einem kognitiven Defizit zusammenhängen wird derzeit kontrovers diskutiert. Einerseits konnten Observationsstudien zeigen, dass eine erhöhte Prävalenz von Demenz und eine schlechtere kognitive Funktion in einem älteren Patientenkollektiv mit stummen Hirnembolien vergesellschaftet ist (Vermeer et al., 2003). Außerdem wurde ein Zusammenhang von Mikroembolisationen bei Vorhofflimmern und einer langfristigen konsekutiven Hirnatrophie mit begleitenden kognitiven Leistungseinbußen beschrieben (Knecht et al., 2008). Andererseits wies eine Metaanalyse keinen Zusammenhang zwischen Mikroembolisationen und Kognitionseinbußen nach (Kruis et al., 2010). In Anbetracht der wachsenden Leistungszahlen weltweit und der demographischen Entwicklung ist die Ausweitung der TAVI-Indikation auf Patienten mit mittlerem Risikoprofil denkbar. In Bezug auf die häufigen zerebralen, embolischen Läsionen erscheint daher eine prospektive Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit im mittelfristigen Verlauf nach TAVI von großem Interesse. In der vorliegenden Studie wird neben einer Objektivierung und Quantifizierung der Embolien, mittels diffusionsgewichteter MRT, eine Aussage über die klinische Relevanz der Embolien sowie die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit im mittelfristigen Intervall nach TAVI getroffen.

## 2. Material und Methoden

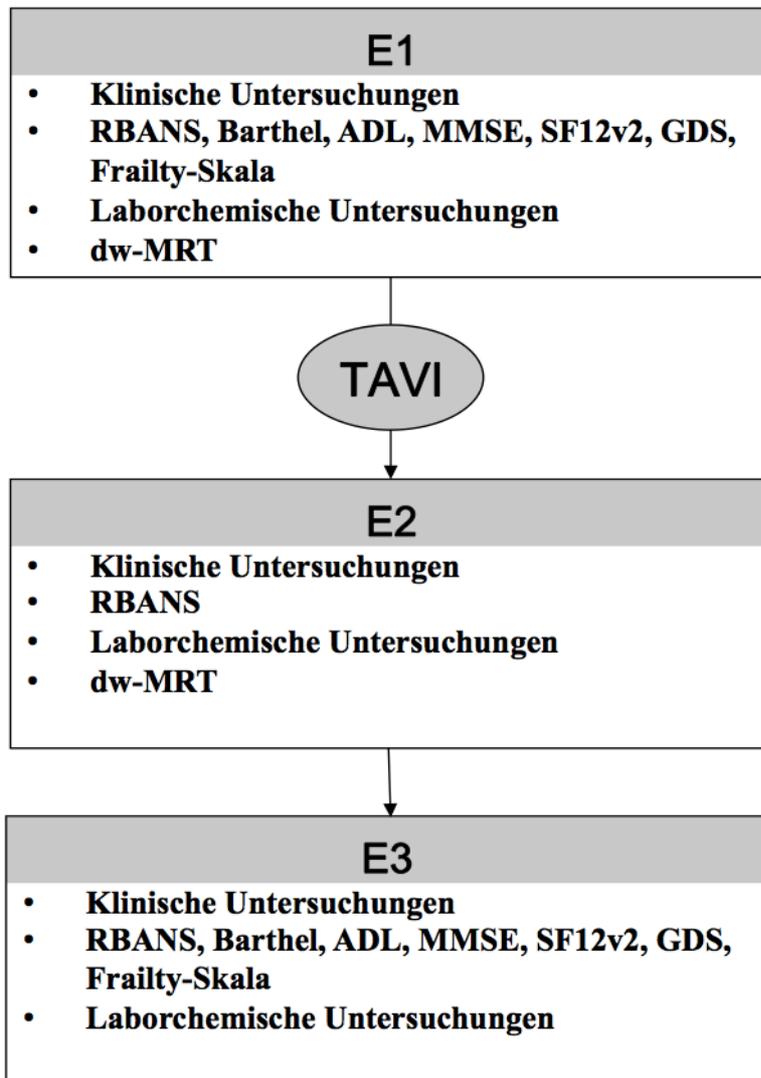
### 2.1 Studienprotokoll

Die Indikationsstellung erfolgte in der interdisziplinären Herzkonferenz, an welcher interventionelle Kardiologen und Herzchirurgen teilnahmen. Hier wurde die individuelle Auswahl der Therapie anhand der momentanen Kriterien der European Association of Cardio-Thoracic Surgery und der European Society of Cardiology interdisziplinär vorgenommen (Vahanian et al., 2008).

In dieser prospektiven klinischen Studie wurden die Patienten an drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Prä-interventionell (E1) wurde neben der Erhebung einer ausführlichen Anamnese auch ein Elektrokardiogramm durchgeführt und zahlreiche serologische Parameter (s.u.) bestimmt. Zudem fand eine Echokardiographie und eine Koronarangiographie statt. Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde eine allgemeine Risikoeinschätzung anhand des EuroSCORE (Nashef et al., 1999) vorgenommen. Das Mortalitätsrisiko wurde durch Erhebung des STS-Scores für Mortalitätsrisiko und das Risiko von post-interventionell auftretenden, klinisch apparenten Schlaganfällen durch den STS-Score für Schlaganfallrisiko abgeschätzt (Anderson, 1994; Ad et al., 2007).

Die Testverfahren zur Ermittlung der Lebensqualität wurden jeweils zu den Messzeitpunkten E1 (1-7 Tage vor TAVI) und E3 (3 Monate post-interventionell) angewandt. Die klinische Untersuchung, die neuropsychologische Diagnostik, ein 12-Kanal EKG, TTE und TEE, die Testung der serologischen Parameter sowie ein diffusionsgewichtetes MRT wurden zusätzlich noch 3-7 Tage nach TAVI (E2) durchgeführt (s. Abb.1).

Ausschlusskriterien waren eine fehlende Einwilligung oder Einwilligungsfähigkeit des Patienten, eine akute Endokarditis, Sepsis oder eine andere schwere akute Infektion, eine bekannte Allergie gegen Kontrastmittel, Gefäßpassagen unmöglich machende arteriosklerotische Veränderungen der Becken-Bein-Strombahn. Auch ein kürzlich stattgehabtes thrombembolische Ereigniss, eine Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz  $\geq$  Grad III, das Vorliegen eines atrialen- oder linksventrikulären Thrombus, eine durch fortschreitende maligne Erkrankung bedingte Lebenserwartung von unter einem Jahr sowie bekannte Unverträglichkeiten gegen die post-interventionell benötigten Medikamente zur dualen Plättchenaggregationshemmung führten zum Ausschluss aus dem Patientenkollektiv.



**Abb. 1:** Studienprotokoll

Zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde eine neuropsychologische Testbatterie (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)) sowie die Minimal-mental-State-Untersuchung (MMSE) angewandt. Neben der Abschätzung der Lebensqualität (ADL) und der alltäglichen Fähigkeiten (Barthel-Test) dienten zur erweiterten Evaluation auch die Frailty-Skala, die Kurzform des SF12 Tests Version 2 (SF12v2) und die geriatrische Depressionsskala (GDS).

Zur klinischen Untersuchung gehörten neben Anamnese und körperlicher Untersuchung auch eine standardisierte Beurteilung neurologischer Defizite (NIHSS). Die laborchemische Untersuchung umfasste multiple Parameter. Zur Erfassung zerebraler Läsionen wurde eine Schnittbilddiagnostik mittels diffusionsgewichtetem Magnetresonanztomogramm erstellt. (E1 = vor der Intervention; E2 = kurz nach der Intervention; E3 = 3 Monate post-interventionell)

Desweiteren erfolgte ein Ausschluss bei etwaigen Kontraindikationen zur Durchführung des dw-MRTs wie z.B. eine stattgehabte Schrittmacher- oder ICD-Implantation.

Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die sich krankheitsbedingt z.B. durch ein Mundbodenkarzinom oder mangelnde Deutschkenntnisse schlecht verständigen und somit nicht die Tests zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit adäquat durchführen konnten.

Die Durchführung der Diagnostik und die Implantation fanden dabei in überwiegenden Teilen in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn statt. Nur die kognitive Untersuchungen zum Messzeitpunkt E3 erfolgten in wenigen Fällen (n = 2) am Wohnort der jeweiligen Patienten. Wenn möglich, fanden hierbei besonders die Untersuchungen zur Feststellung des kognitiven Status und die Untersuchungen zur Feststellung der subjektiven Lebensqualität auf der Normalstation, in ruhiger Atmosphäre und im Sitzen statt. Die magnet-resonanztomographischen Untersuchungen fanden ausnahmslos in der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn statt. Alle Patienten wurden für dieses Projekt im Zeitraum von Februar 2010 bis Juli 2012 untersucht.

Das Studienprotokoll erfüllt die Richtlinien der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt (AZ 255/08).

## **2.2 Klinische Parameter**

Zu jedem Messzeitpunkt wurde neben der klinischen Untersuchung auch der „National Institute of Health Stroke Scale“ (NIHSS) im Rahmen einer neurologischen Untersuchung erhoben. Der NIHSS-Wert gilt als guter Prädiktor für das Überleben nach stattgehabtem Schlaganfall (Muir et al., 1996; Adams et al., 1999) und ist ein im klinischen Alltag durch nationale und internationale Leitlinien empfohlenes, valides und verlässliches Werkzeug zur Erfassung des Schweregrades eines akuten Apoplexes (Muir et al., 1996; Young et al. 2005).

Die Untersuchung wurde durchgeführt, um peri-interventionell auftretene neurologische Defizite exakt und standardisiert erfassen sowie vergleichbar quantifizieren zu können.

Hierbei wurde ab einem Wert von  $\geq 1$  von einem neurologischen Defizit ausgegangen (Young et al. 2005).

## **2.3 Neuropsychologische Diagnostik**

### **2.3.1 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)**

Die neuropsychologische Testbatterie (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) gab eine umfassende und im kurzen Intervall wiederholbare Möglichkeit, um den aktuellen Status sowie besonders den Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit beurteilen zu können. Hierbei kann der Test im Verlauf schon sehr kleine Unterschiede deutlich werden lassen. Die Testbatterie lässt sich auch bei unterschiedlicher Ätiologie der Leistungsminderung anwenden und ist zudem besonders bei einem Kollektiv höheren Alters, mit bereits bestehenden erheblichen Einschränkungen, anwendbar (Randolph et al., 1998; Wilk et al., 2002). Sie ist ein valides und wiederholbares Werkzeug, um den Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit der Probanden alters-, geschlechts- und bildungsneutral zu vergleichen und wurde schon in vielen klinischen Studien erfolgreich verwandt (Wagle et al., 2011).

Die deutsche Version des Tests besteht aus 5 Indices mit insgesamt 12 Subtests, anhand derer einzelne kognitive Fähigkeiten überprüft werden. Die Indices können einzeln ausgewertet werden, aber auch einen Gesamtwert ergeben. Die Indices und der Totalwert werden hierbei alterskorrigiert und lassen somit einen Vergleich auch unterschiedlicher Altersgruppen zu (Randolph et al., 1998).

Besonders der Gesamtpunktwert hat eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Erfassung eines kognitiven Defizits (Duff et al., 2010).

Es existieren zwei alternierende Formen des RBANS, eine A- und eine B-Form, die sich in Art und Ablauf entsprechen und deren Ergebnisse vergleichbar sind. In ihrer Dauer überschreiten sie meist eine Zeitspanne von 30 Minuten nicht, arbeiten jedoch mit unterschiedlichen Inhalten in

den Subtests, um einen Lerneffekt im Verlauf zu vermeiden. So lässt sich eine hohe Reproduzierbarkeit bei nur wenig Validität erzielen (Randolph et al., 1998).

Für die vorliegende Arbeit wurden zu den Messzeitpunkten E1 und E3 die A-Form und zum Messzeitpunkt E2 die B-Form benutzt. Die Messpunkte E2 und E3 (post-interventionell) wurden daraufhin mit E1 (prä-interventionell) verglichen, um die kognitive Leistungsfähigkeit im Verlauf darstellen zu können.

Die 5 Indices wurden immer in folgender Reihenfolge untersucht:

1) Die Testung des Kurzzeitgedächtnis („**Immediate Memory**“), bestehend aus zwei Subtests: a) „List learning“ (= Wortliste lernen), wobei 12 alltägliche deutsche Nomen 4-mal vorgelesen werden und danach vom Patienten wiederholt werden sollen. b) „Story Memory“ (= Geschichte erinnern): Eine kurze Geschichte wird 2-mal vorgetragen und darauf jeweils vom Patienten wiederholt. Die Geschichte beinhaltet 12 Hauptbegriffe, die jeweils richtig wiedergegeben werden sollen. Die richtig genannten Nomen bzw. Hauptbegriffe werden für die jeweilig geforderten Wiederholungen der Subtests addiert und ergeben jeweils für a) und b) einen Punktwert.

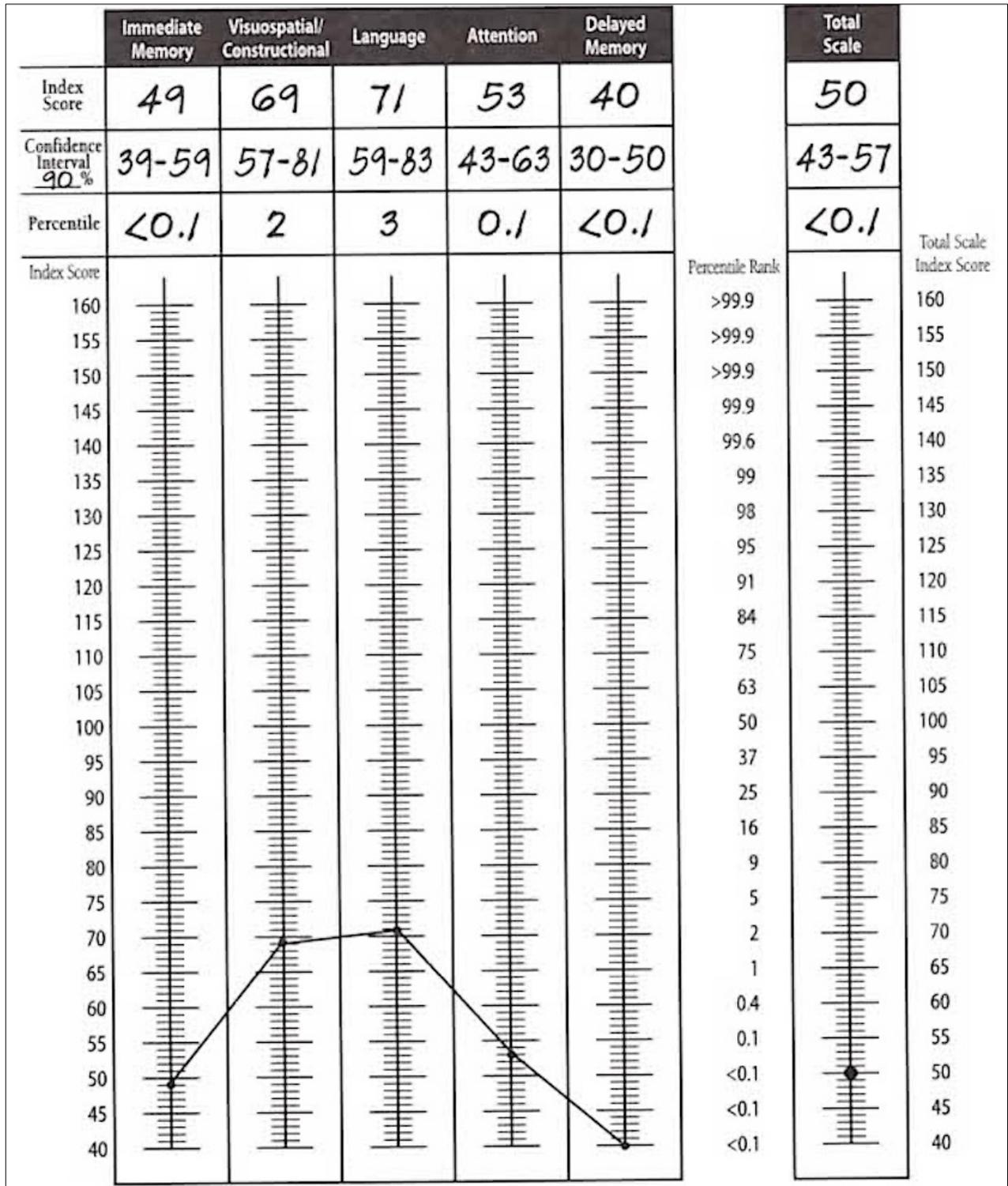
2) Visuelle und konstruktive Leistungsfähigkeit („**Visuospatial/Constructional**“) wird ebenfalls in zwei Subtests geprüft: a) beim „figure copy“ (= Figur kopieren) wird dem Patienten eine geometrische Figur, bestehend aus 10 Einzelkomponenten, zum Abzeichnen vorgelegt. Die Zeichnung wird je nach Lokalisation und Korrektheit mit Punktwerten bewertet, die daraufhin addiert werden. b) Danach werden dem Patienten bei der „line orientation“ (= Linien erkennen) 10 Blätter mit jeweils 2 Objekten gezeigt. Das obere Objekt besteht immer aus 13 Linien, die in unterschiedlichen Winkeln von 0 bis 180° aus einem gemeinsamen Punkt starten und an deren Ende eine Zahl von 1 bis 13 steht. Das untere Objekt besteht immer nur aus 2 einzelnen Linien. Die Aufgabe des Patienten besteht darin, die unten dargestellten Linien mit den entsprechenden Winkeln auf der oberen Schablone wieder zu finden und mit der entsprechenden Zahl zu benennen. Jede richtige Antwort ergibt einen Punkt, auch diese werden für diesen Subtest addiert.

3) Die sprachlichen Fähigkeiten („**Language**“) werden erneut mit 2 Subtests überprüft: a) zuerst muss der Patient 10 Gegenstände auf Bildern beim „picture naming“ benennen, wobei jeder richtig erkannte einen Punkt ergibt. b) Hierauf wird der Patient

beim Test der „semantic fluency“ (= Wortschatz) dazu aufgefordert, innerhalb von 60 Sekunden so viele Begriffe zu einem vorgegebenen Thema zu nennen wie möglich. Die Anzahl der Begriffe wird als Punktwert addiert.

4) Die Konzentrationsfähigkeit („**Attention**“) wird durch 2 Subtests geprüft: a) Es sollen insgesamt 8 Zahlenreihen nacheinander wiederholt werden, die in ihrer Länge zunehmen. Wird beim ersten Wiederholen ein Fehler gemacht, so wird einmal pro Reihe eine weitere gleich lange Reihe mit veränderten Zahlen vorgelesen. Werden beide dieser Reihen falsch wiederholt, ist der Test beendet. Je nach dem, ob der Patient beim ersten oder zweiten Mal die Reihe einer Länge richtig wiederholt, bekommt er unterschiedlich viele Punkte pro richtiger Reihe. b) Beim „Coding“ (=Kodieren) gilt es für den Patienten, ein Blatt innerhalb von 90 Sekunden auszufüllen, auf dem jeweils unter kleinen Symbolen freie Felder gelassen wurden. Jedes der 9 Symbole steht für eine Zahl von 1 bis 9. Die Übersetzung für die Symbole befindet sich oben auf demselben Blatt.

5) Nachdem zu Beginn schon das Kurzzeitgedächtnis geprüft wird, wird am Ende des Tests das Langzeitgedächtnis („**Delayed Memory**“) getestet. Der entsprechende Index besteht aus 4 Subtests und fragt im Wesentlichen die unter 1) gelernten Begriffe ab: a) Der Patient soll zunächst im „list recall“ die in 1) gelernte Wortliste frei wiederholen, wobei jedes richtig erinnerte Wort umgerechnet einen Punkt ergibt. b) Zudem wird die Erinnerung an die Wortliste beim „list recognition“ (= Wortliste wiedererkennen) geprüft, indem dem Patienten eine Liste von Worten vorgelesen wird, in der zusätzlich zu den bekannten noch neue hinzugefügt wurden. Der Patient soll nun sagen, welche Worte er schon kennt und welche neu hinzu gekommen sind. Für jede richtige Antwort wird wieder ein Punkt vergeben. c) Anschließend wird im „story recall“ die Geschichte aus 1b) abgefragt. d) Zuletzt muss der Patient die geometrische Figur aus 2a) aus dem Gedächtnis zeichnen. Die Bewertungsmaßstäbe bei 5c) und d) entsprechen denen unter 1) und 2). (Randolph et al., 1998)



**Abb. 2:** Die Abbildung zeigt die Auswertungsschablone zur Ermittlung des RBANS-Gesamt-Wertes nach Eintragen der bereits alters-, geschlechts- und bildungskorrigierten Subtestergebnisse. (Abbildung aus Randolph C. The RBANS Manual. San Antonio: The Psychological Corporation Harcourt Brace and Company 1998)

Nach Beendigung des Tests ergibt jeder Indextest 2 Punktwerte, mit Hilfe derer im Folgenden auf einer alters-, bildungs- und geschlechtskorrigierten Tabelle ein Wert für jeden einzelnen Bereich ermittelt werden kann. Zur Berechnung des Gesamtwertes müssen alle Werte der 5 Indices addiert werden, dann lässt sich der normierte Gesamtwert anhand einer Tabelle ablesen (s. Abbildung 2).

Sowohl die Indices als auch der Totalwert haben hierbei in der Gesamtbevölkerung einen Mittelwert von jeweils 100, mit einer Standardabweichung von 15. (Randolph et al., 1998) Beim Vorliegen eines im Altersgruppenvergleich weit unterdurchschnittlichen kognitiven Leistungsvermögens (unterhalb 1,5 Standardabweichungen zum Normalkollektiv), wurde das Vorliegen eines "mild cognitive impairment" (MCI) postuliert. Ein Abfall des Punktwertes um eine Standardabweichung im kurzfristigen Verlauf nach TAVI an E2 wurde als "frühes kognitives Defizit" (FCD) definiert (Duff et al., 2008).

### **2.3.2 Minimental-State-Examination (MMSE)**

Der MMSE ist ein häufig verwendetes Screening-Verfahren zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Der Test ist kurz und sowohl für Patient als auch Untersucher einfach zu verstehen. Der MMSE ist im Formenkreis dementieller Erkrankungen validiert. Der Test besitzt zudem eine hohe Reliabilität und eignet sich somit auch für den Vergleich der kognitiven Leistungsfähigkeit über einen längeren Zeitraum hinweg. Der MMSE prüft die Orientiertheit, die Konzentrationsfähigkeit, das Kurzzeitgedächtnis, das sprachliche Vermögen sowie visuelle und konstruktive Fähigkeiten des Patienten. Es lassen sich maximal 30 Punkte erreichen, wobei bei einem Ergebnis von unter 25 Punkten von einer leichten kognitiven Einschränkung im Sinne einer beginnenden Demenz und bei einem Ergebnis von unter 20 Punkten von einer schweren kognitiven Einschränkung im Sinne einer ausgeprägten dementiellen Erkrankung ausgegangen werden muss (Folstein et al., 1975).

## **2.4 Lebensqualität und alltägliche Leistungsfähigkeit**

### **2.4.1 Funktioneller Status**

Da das Ziel der TAVI neben einer verbesserten Prognose auch eine Steigerung der täglichen Leistungsfähigkeit ist, wurden die Alltagsfähigkeiten und Leistungsfähigkeit der Patienten vor und nach TAVI anhand standardisierter Tests und Fragebögen (ADCS-MCI-ADL) objektiviert. Hierbei wurden sowohl fremd- als auch eigenanamnestische Angaben implementiert.

Die Beurteilbarkeit im mittelfristigen Verlauf zeichnet sich durch eine hohe Reliabilität aus (Pedrosa et al., 2010). Alltägliche Dinge - z.B. Ankleiden, Körperpflege, Telefonieren, Schreiben, Waschen und Putzen - werden ebenso erfasst wie besondere Interessen und Aktivitäten im Freien. Hierbei bezieht sich die Befragung jeweils auf die vergangenen 4 Wochen. Die einzelnen Aktivitäten wurden in drei Graden je nach Selbstständigkeit bewertet, womit sich insgesamt eine Maximalpunktzahl von 54 erreichen lässt (Galasko et al., 1997). Ab einer Punktzahl von unter 44 wird in der Literatur von einer eingeschränkten selbständigen Lebensführung gesprochen (Pedrosa et al., 2010).

### **2.4.2 Barthel-Index**

Erlaubt die Erfassung von Autonomie und Selbstständigkeit im Bezug auf körperliche Pflege und Mobilität, was eine hohe Relevanz für den post-interventionellen Verlauf hat. Hierbei ist der Test ursprünglich für chronisch Kranke, Patienten mit Zustand nach Apoplex, Menschen mit Parkinsonsymptomatik sowie den älteren Patienten generell entworfen worden. Auf einer Skala von 0 bis 100 werden in 10 Subtests Fähigkeiten zur selbstständigen Lebensführung abgefragt, wobei 0 Punkte für komplett fehlende und 100 Punkte für vorhandene Autonomie sprechen (Mahoney und Barthel, 1965). Der Test besticht auch bei Patienten höheren Lebensalters - ähnlich dem in dieser Studie betrachteten Kollektiv - mit einer hohen Reliabilität (Sainbury et al., 2005).

### **2.4.3 Körperliche Leistungsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden**

Zur weiteren Erfassung des subjektiven physischen als auch mentalen Gesundheitszustands der jeweils letzten 4 Wochen wurde an den Messzeitpunkten E1 und E3 der

SF12v2-Test verwendet. Hierbei wird nach Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten wie z. B. Treppensteigen gefragt, um die physische Leistungsfähigkeit zu bestimmen und nach Gefühlerleben und psychischer Grundhaltung, um die psychische Lebensqualität zu eruieren. Bei der gesunden Normalbevölkerung wird im Mittel ein Wert von 50 mit einer Standardabweichung von  $\pm 10$  erreicht (QualityMetric Incorporated, 2011). Der Test besitzt eine hohe Retest-Reliabilität und lässt sich in der Regel unter 2 Minuten erheben. Im Vergleich zu seinen ausführlicheren Formen, wie dem SF36, besitzt er jedoch eine ähnlich hohe Aussagekraft (Ware et al., 1996).

#### **2.4.4 Gebrechlichkeit**

Gebrechlichkeit beim älteren Patienten gilt als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität, Morbidität und länger andauernde Hospitalisierung nach operativen Eingriffen (Partridge et al., 2012). Um den Aspekt der Gebrechlichkeit, der in den häufig benutzten Risikoevaluationswerkzeugen (EuroSCORE; STS) nur im geringeren Maße beachtet wird (Sündermann et al., 2011), auch zur Risikoevaluation einzuschließen, wurde die Gebrechlichkeit anhand der Edmonton-Frailty-Skala quantifiziert. Der Test bietet sich durch die hohe Validität in einem Kollektiv mit einem Durchschnittsalter von über 65 Jahren und durch seine hohe Reliabilität besonders an (Robson et al., 2006). Dieses Instrument wurde zu den Testzeitpunkten E1 und E3 angewandt. Der Test besteht aus 9 Untertests, die sowohl kognitive und körperliche Leistungsfähigkeit, aktuellen Gesundheitszustand, Anzahl einzunehmender Medikamente, vorherige Krankenhausaufenthalte, soziale Unterstützung und subjektives Wohlbefinden überprüfen. Für 4 Untertests können 0 bis 2 Punkte vergeben werden, für die übrigen 0 bis 1 Punkt. Insgesamt können maximal 17 Punkte vergeben werden, was eine besonders ausgeprägte Gebrechlichkeit anzeigen würde (Robson et al., 2006).

#### **2.4.5 Depression**

Bei dem betrachteten Kollektiv muss eventuell auch mit dem Vorliegen einer Altersdepression gerechnet werden (Strnad und Bahro, 1999; Sharp und Lipsky, 2002), welche sowohl die Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten im Speziellen, wie auch die Rekonvaleszenz nach TAVI im Allgemeinen als Mediatorvariabel deutlich einschränken würde.

Zur Erfassung dieses Aspekts ist die deutsche Version der Geriatrischen Depressionskala nach Yesavage vor TAVI und zum Studienende angewandt worden (Yesavage et al., 1983).

Die GDS hat sich als valides und reliables Instrument erwiesen, um bei einem älteren Patientenkollektiv depressive Symptome zu erfassen (Gauggel und Birkner, 1999).

Bei der hier angewendeten Version mit 15 Fragen wurden 5 bis 10 erfüllte Punkte als leichte bis mäßige Depression und 11 bis 15 erfüllte Punkte als schwere Depression gewertet (Yesavage et al., 1983; Zietemann et al., 2007).

## **2.5 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie**

Die MRT-Untersuchungen fanden zu den Zeitpunkten E1 und E2 mittels eines 1,5 Tesla Geräts (Philips Interna, Philips Medical Systems, Niederlande) statt. Hierbei wurden neben der diffusionsgewichteten echoplanaren Sequenz jeweils eine T2-gewichtete Turbo Spinecho (T2-TSE) und eine FLAIR Turbo Spinecho Sequenz durchgeführt. Dies geschah mit dem Ziel den prä-interventionellen „Status quo“ zu erfassen und im Verlauf stattgehabte Ereignisse in optimaler Qualität und hoher Genauigkeit vergleichen zu können. Nach Abgrenzung jedes fokalen Insults von gesundem Hirngewebe wurde das genaue Volumen und die versorgende Hirnarterie ermittelt.

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (dw-MRT) ermöglicht die Messung und Darstellung der Bewegung von Wassermolekülen (Stejskal und Tanner, 1965) und wird in dieser Studie verwendet, um ischämische Läsionen und das hierfür typische zytotoxische Hirnödem mit begleitenden Mikrozirkulationsstörungen darzustellen.

Dies wird möglich durch das Einbringen zweier Gradientenimpulse zwischen Hochfrequenzimpuls und Auslesephase, wobei bei stattfindender Wassermolekülbewegung der zweite Impuls die Dephasierung des Ersten nicht komplett aufhebt, also bei zunehmender Bewegung auch der Signalabfall zunimmt. Der so gemessene Abfall des ADC tritt als Ausdruck für ein ischämisch bedingtes zytotoxisches Hirnödem besonders früh nach Insult auf. (Heiland und Sator, 1999) Durch Akquisition per echoplanarer Einzelschuss-Technik ließen sich bewegungsbedingte Artefakte minimieren (Gass et al., 1999). Mit der T2 gewichteten TSE-Sequenz können neben Liquor auch andere Flüssigkeits-

ansammlungen, wie das ischämisch bedingte zytotoxische Hirnödem, im Infarktareal dargestellt und beurteilt werden (Yuh et al., 1991). Hierbei lassen sich Signalveränderungen frühestens ca. 8 Stunden nach Okklusion mit Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, bei Eintritt von Flüssigkeit in den Extrazellarraum aber auch im weiteren Verlauf bei Resorptions- und Reparaturvorgängen, messen (Heiland und Sator, 1999). Dies ist besonders für die Verlaufsbeobachtung in dieser Studie von Interesse.

Zur besonders sensitiven Detektion von kortikalen Infarkten (Brant-Zawadzki et al. 1996) wurden außerdem Bilder mit stark T2 gewichteter FLAIR-TSE-Sequenz akquiriert, wobei selektiv Liquorsignale unterdrückt werden können, um eine bessere Darstellung der Läsion zu erreichen (Heiland und Sator, 1999).

Die Befundung erfolgte unabhängig durch zwei erfahrene, bezüglich kognitiven und klinischem Status geblindeten Radiologen der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn mittels kommerzieller Software zur Bildanalyse (Viewforum, Philips Medical Systems, Niederlande).

(Sequenzparameter bei Diffusionssequenzen: Echozeit: 78 ms; Repititionszeit: 2921 ms; Echoplanarbildfaktor: 77; Sichtfeld: 240 mm; Matrix: 128x256; Sektionsdicke: 5 mm; Intersektionslücke: 1mm; Akquisitionszeit: 21,4 s)

## **2.6 Laborchemische Untersuchungen**

Jeweils zu den Untersuchungszeitpunkten E1 bis E3 wurden biochemisch Kreatinin (CREA Flex® Reagenz, Siemens, USA), Laktat (LA Flex® Reagenz, Siemens, USA), Troponin I (CTNI Flex® Reagenz, Siemens, USA), Nt-pro BNP (PBNP Flex® Reagenz, Siemens, USA), und NSE (Liaison R NSE, Diasorin, Italien) bestimmt.

Von besonderem Interesse ist hierbei, dass der Kreatininwert als Prädiktor für die Mortalität nach TAVI gilt (Sinning et al., 2010). Zudem fließt der Kreatininwert in die Berechnung des EuroSCOREs (Nashef et al., 1999) und der STS-Scores (Anderson RP, 1994) ein. Neben der Diagnose einer Niereninsuffizienz (Mitch et al., 1976) kann mittels Bestimmung einer Kreatininerhöhung auch eine Aussage über die Langzeitmortalität nach Myokardinfarkt getroffen werden (Yamaguchi et al., 2007). Als valider Marker für Myo-

kardverletzungen, besonders im Rahmen von Myokardinfarzierungen, dient Serum-Troponin I (Babuín et al., 2005). Zudem ist es ein Prädiktor für Mortalität nach TAVI (Rodes-Cabau et al., 2011). Das zur Gruppe der Peptidhormone gehörende Nt-pro BNP wird durch das Myokard bei zunehmender Wandspannung vermehrt ausgeschüttet und gilt sowohl als zuverlässiger Parameter für eine Herzinsuffizienz (Daniels et al., 2007) als auch als Instrument zur Schweregradbestimmung einer Aortenstenose (Weber und Hamm, 2006). Des Weiteren kann Nt-pro BNP als Prädiktor für das Ergebnis nach operativen und interventionellen Eingriffen bei Aortenstenose herangezogen werden (Berger-Klein et al., 2009).

Die Neuronen-spezifische Enolase korreliert eng mit der Hirninfarktgröße nach Schlaganfall (Oh et al., 2003). Ferner erlaubt es eine Prognoseeinschätzung hypoxämischer Hirnschädigungen. Bisläng ist die Wertigkeit von NSE nach operativen Eingriffen bezüglich stummer Hirnschämien ungeklärt (Ghanem et al., 2013).

## **2.7 Echokardiographie**

Die echokardiographischen Untersuchungen fanden sowohl transthorakal als auch transösophageal mittels eines kommerziell erhältlichem Ultraschallgerät statt (Philips iE33, Philips Niederlande). Die Ergebnisse wurden zur Analyse und Randomisierung durch kommerzielle Software (Xcelera, Philips Niederlande) digital dokumentiert und ausgewertet.

Hierbei wurden für die transthorakale Echokardiographie ein harmonischer Schallkopf (Frequenz: 1,5 - 3,6 MHz) beziehungsweise für die transösophageale eine multiplanare Sonde (Frequenz: 7,5 MHz) verwandt. Die Untersuchung der Morphologie und Funktion der Herzhöhlen sowie der Herzklappen wurde im Patientenkollektiv, nach Leitlinien der „American Society of Echocardiography“ standardisiert, durch versierte Untersucher durchgeführt (Reeves et al., 2007). Zur Analyse der Morphologie und Funktion der Aortenklappe wurde diese echokardiographisch sowohl in der kurzen als auch in der langen Achse dargestellt. Die Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe wurde zum einen *via* Planimetrie, zum anderen mittels Kontinuitätsgleichung bestimmt. Zudem wurde echokardiographisch der Druckgradient über der Aortenklappe gemessen (Hoffmann et al., 1993; Franke und Kühl, 2006).

## **2.8 Farbkodierte Duplex-Sonographie der hirnversorgenden Gefäße**

Um mögliche Stenosen oder andere Flussprofil-verändernde Entitäten in den hirnversorgenden Gefäßen zu identifizieren, wurde prä-interventionell eine farbkodierte Duplex-Sonographie der extrakraniellen Arterien durchgeführt (Schöning et al., 1994). Mittels konventionellem Ultraschallgerät (Philips iE33, Philips, Niederlande) und Linearray-Sonde (4-12 MHz) wurden die Gefäße dargestellt und pathologische Veränderungen erfasst. Hierbei erlaubt die farbkodierte Duplex-Sonographie im Gegensatz zum CW-Doppler eine simultane Beurteilung der Gefäßmorphologie und des Flussprofils (Landwehr et al., 2001).

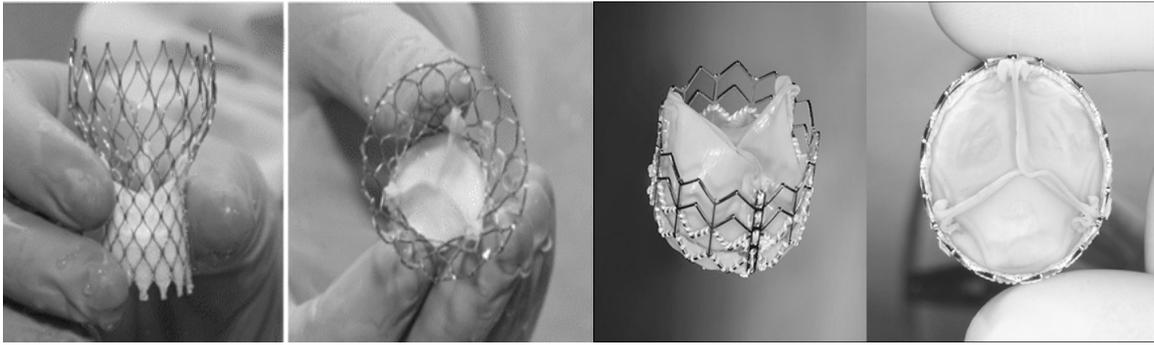
## **2.9 Linksherzkatheteruntersuchung und selektive Koronarangiographie**

Im Rahmen einer Linksherzkatheteruntersuchung wurde neben einer Aortographie auch eine Lävokardiographie und Koronarangiographie vorgenommen.

Nach der Punktion der Arteria femoralis wurde durch die Aortographie die Dimension der Aortenklappenstenose, sowie die Morphologie der proximalen Aorta bestimmt (Tops et al., 2008). Nach retrograder Sondierung der Aortenklappe mittels Amplatz-Katheter, wodurch sich die spätere Passierbarkeit der Klappe überprüfen ließ (Walther et al., 2007), konnten durch die Lävokardiographie die linksventrikuläre Pumpfunktion und die Ejektionsfraktion bestimmt werden (Rumberger et al., 1997). Im Anschluss wurde noch eine konventionelle Koronarangiographie durchgeführt. Zur Evaluation des Schweregrades der Aortenklappenstenose wurde per Rückzugsmanöver der Druckgradient über der Aortenklappe ermittelt (Franke und Kühl, 2006).

## **2.10 Interventionelle perkutane Aortenklappenimplantation**

Als Aortenklappenprothese wurde neben CoreValve-ReValving™-Klappen (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) der dritten Generation mit einem Anulusdiameter von 23, 26, 29 oder 31 mm und einer Einbringkathetergröße von 18 F, auch Edwards-SAPIEN™-Prothesen (Edwards Inc., USA) mit einem Anulusdurchmesser von 23 und 26 mm und einer Einbringkathetergröße von 22 F verwandt (s. Abb. 3). In die CoreValve™-Prothese ist im unteren Drittel des 50 mm langen Nitinolgerüsts eine trikuspidale Schweineperikardbioprothese eingenäht. Die Gerüstform erlaubt eine Autoex-



**Abb. 3:** Auf den beiden linken Bildern ist eine vollständig entfaltete CoreValve-Prothese von lateral und distal dargestellt. In dem selbstentfaltenden Nitinolgerüst ist eine Schweineperikardklappe installiert. CoreValve-ReValving™-Klappe (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) Abbildung aus Grube et al., 2007. Die beiden rechten Bilder zeigen die EdwardsSAPIEN™-Aortenklappenprothese (Edwards-SAPIEN, Edwards Inc., USA) von latero-distal und streng distal. In einem mit Polyethylen beschichteten Stent ist eine bovine Aortenklappe installiert. Abbildung aus Zajarias und Cribier, 2009.

pansion sowie eine Verankerung im Anulus mit koaxialer Ausrichtung. Die konische Bauweise soll eine Verlegung der Koronarostien verhindern.

Die EdwardsSAPIEN™-Prothese besteht aus einer in einem Stent verankerten Rinderperikardklappe. Der Stent besitzt eine Beschichtung aus Polyethylen um das Risiko perivalvulärer Leckagen zu minimieren. Im Gegensatz zur selbstentfaltenden CoreValve™-Prothese muss die EdwardsSAPIEN™ nach manueller Positionierung auf einem expandierbaren Ballonkatheter in der Klappenebene entfaltet werden. Hierbei muss auf eine subkoronare Lage geachtet werden, da sonst die Gefahr der Verlegung der Koronargefäße besteht.

Die Implantation der transfemorale Aortenklappenprothese erfolgte nach Sedierung mit einer gewichtsadaptierten Dosis Midazolam i.v., und Lokalanästhesie der Punktionsstellen mit Scandicain-Lösung s.c. in Anlehnung an das in der Literatur von Grube et al. vorgeschriebene Verfahren (Grube et al., 2006). Am Vortag der Intervention erfolgte eine individuell adaptierte duale medikamentöse Hemmung der Plättchenaggregation mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Die intraprozedurale i.v. Antikoagulation bestand aus einer gewichtsadaptierten Dosis unfraktionierten Heparins und aus der Gabe von 500 mg Acetylsalicylsäure. Die Prozedur fand unter kontinuierlicher Überwachung der hämodynamischen Parameter sowie unter radiologischer Bildwandlerkontrolle statt. Die

Einbringung eines perkutanen Nahtsystems (18 F Prostar®) in die Arteria femoralis communis erfolgte, um einen postprozeduralen Verschluss der Punktionsstelle zu gewährleisten. Kontralateral wurde ein weiterer arterieller sowie ein venöser Zugang für die Angiographie geschaffen. Die passagere Schrittmacherstimulation erfolgte über einen rechts-jugulären Zugang.

Über einen hydrophil beschichteten Führungsdraht wurde ein linker Amplatzkatheter im linken Ventrikel platziert. Anschließend erfolgte die Einwechslung eines Pigtailkatheters über einen langen Stahldraht im linken Ventrikel, über den ein langer Spezialführungsdraht (Amplatz "super stiff", Boston Scientific Corp., USA) im linken Ventrikel platziert wurde. Vor TAVI erfolgte die Aortoavalvuloplastie mittels eines in die stenosierte Klappe eingebrachten Ballonkatheters unter ventrikulärer Hochfrequenzstimulation. Diese Klappensprengung mobilisiert die Klappensegel und erlaubt die Positionierung der gefalteten Prothese in der verengten Klappe.

Der Stent der EdwardsSAPIEN™-Prothese wurde nach retrograder Positionierung in der Klappenebene und bei rechtsventrikulärer Hochfrequenzstimulation bei 160-220 Schlägen/min, mittels Ballonkatheter expandiert.

Die CoreValve-Prothese™ wurde im Anschluss an das schrittweise retrograde Vorbringen unter radiologischer Kontrolle positioniert. Daraufhin nahm die selbstentfaltende Prothese in optimaler Position in der stenosierten nativen Klappe ihren Platz ein.

## **2.11 Statistische Analysen**

In dieser Studie wurden die gesammelten Daten mittels kommerzieller Software (GraphPad InStat 3.01®, Microsoft Excel 2011®) erfasst und analysiert. Die Sammlung der Daten und die Berechnung von Mittelwerten, Medianen und Standardabweichungen sowie des Standardfehlers erfolgte per Microsoft Excel.

Mittels GraphPad InStat 3.01® wurden die ermittelten Ergebnisse wie folgt analysiert:

Die Beurteilung kontinuierlicher, normalverteilter Stichproben erfolgte mittels ungepaar-tem zweiseitigen t-Test innerhalb zweier Gruppen beziehungsweise durch den gepaar-ten zweiseitigen t-Test für den Vergleich innerhalb einer Gruppe. Um den Zusammen- hang von kategorischen, unabhängigen Variablen in einer Kontingenztafel zu ermitteln,

wurde der Fisher-Exact-Test angewandt. Für die Berechnung der Korrelation von nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) von kleiner als 0,05 wurden vergleichende Ergebnisse als signifikant bezeichnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

In diese prospektive Studie wurden konsekutive 125 Patienten eingeschlossen. Hiervon konnte bei 14 Patienten keine aussagekräftige Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit an E2 durchgeführt werden. Dies resultierte aus folgenden postprozeduralen Komplikationen: 7 Patienten litten unter respiratorischer Insuffizienz, die durch eine Pneumonie, einen septischen Schock, Multiorganversagen beziehungsweise durch eine Kombination der genannten Komplikationen bedingt wurde. 4 Patienten konnten auf Grund von Blutungskomplikationen nicht eingeschlossen werden. Ein Patient musste sich einer notfallmäßigen herzchirurgischen Operation unterziehen, ein Patient erlitt peri-prozedural einen klinisch manifesten Apoplex (NIHSS = 9). Ein Patient verstarb während der Intervention. Sämtliche Patienten mit Pneumonie und Blutungskomplikationen wurden zum Untersuchungszeitpunkt E2 mechanisch beatmet. Diese Patienten zeichneten sich im Vergleich zum restlichen Kollektiv durch exagavierte Komorbidität sowie ein höheres Operationsrisiko anhand des EuroSCOREs ( $31,7 \pm 12,6$  gegenüber  $24,3 \pm 14,7$ ) aus.

Insgesamt umfasst die Studienpopulation also 111 Patienten, deren klinische Charakteristika in Tabelle 1 aufgelistet sind.

Bei den Ausgangswerten der Minimental-State-Examination (MMSE) imponierte das betrachtete Kollektiv bei einem Mittelwert von 25,6 Punkten bereits vor der Intervention mit einer milden Einschränkung der mentalen Leistungsfähigkeit, was sich auch mit den Ergebnissen des RBANS-Tests deckt (s.u.). Die Gebrechlichkeit, stratifiziert anhand des Edmonton Frailty Scores, war im betrachteten Kollektiv altersentsprechend leicht erhöht. Besonders in Anbetracht der sonst schnell fortschreitenden klinischen Verschlechterung bei Patienten mit Aortenklappenstenose erscheint das Maß der Gebrechlichkeit als Parameter für eine klinische Evaluation vor TAVI. Das betrachtete Kollektiv zeigte insgesamt gute Ergebnisse in den Tests der alltäglichen Leistungsfähigkeit und des funktionellen Status anhand des Activity of Daily Living-Scores (ADCS-MCI-ADL).

Dies traf ebenso für die psychische Komponente des SF12v2-Tests zu. Die physische Leistungsfähigkeit der betrachteten Patienten, gemessen anhand der physischen Komponente des SF12v2-Test ließ sich prä-prozedural als geringfügig unterdurch-

<b>Klinische Daten</b>	
Patienten, n	111
Alter, Jahre $\pm$ SD	80 $\pm$ 6
Männlich, n (%)	60 (54)
Body-mass-index, kg / m <sup>2</sup> $\pm$ SD	26,0 $\pm$ 5,3
Log. EuroSCORE, % $\pm$ SD	24,3 $\pm$ 14,7
STS-score <i>mortality</i> , % $\pm$ SD	8,5 $\pm$ 5,4
STS-score <i>permanent stroke</i> , % $\pm$ SD	3,1 $\pm$ 1,5
Peak-to-peak-gradient, mmHg	51 $\pm$ 24
Ejektionsfraktion, %	51 $\pm$ 15
NYHA Klasse $\pm$ SD	3,0 $\pm$ 0,5
<b>Vorerkrankungen</b>	
Arterielle Hypertonie, n (%)	109 (98)
Diabetes mellitus, n (%)	35 (31)
(Ehemaliger) Nikotinkonsum, n (%)	20 (18)
Dyslipidämie, n (%)	90 (81)
Kreatinin, mg/dl $\pm$ SD	1,4 $\pm$ 0,8
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min $\pm$ SD	50 $\pm$ 18
Haemodialyse, n (%)	5 (7)
Vorhofflimmern/-flattern, n (%)	41 (37)
CHADS2-Wert $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 0,9
Stattgehabter Apoplex oder TIA, n (%)	18 (16)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	39 (35)
Aortenplaque $\geq$ 4 mm, n (%)	40 (36)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	71 (63)
Stattgehabter Herzinfarkt, n (%)	14 (13)
Vorherige Koronarintervention, n (%)	39 (35)
Aortokoronarer Bypass, n (%)	15 (13)
<b>Peri-prozedurale Charakteristika</b>	
Prozedurdauer, Minuten $\pm$ SD	97 $\pm$ 44
Corevalve™ 23 / 26 / 29 / 31 mm, n	2 / 21 / 50 / 22
Edwards-Sapien™ 23 / 26 mm, n	8 / 8
<b>Post-prozedurale Charakteristika</b>	
Relevante Nachblutung (TIMI <i>minor</i> ), n (%)	25 (22)
Lebensbedrohliche Nachblutung (TIMI <i>major</i> ), n (%)	6 (5)
Apoplex, n (%)	0 (0)
<b>Lebensqualität und funktioneller Status</b>	
Funktioneller Status (ADCS-MCI-ADL), MW $\pm$ SD	46,7 $\pm$ 9,8
Gebrechlichkeit (Edmonton Frailty Score), MW $\pm$ SD	6,1 $\pm$ 2,8
Depression (Geriatrische Depressions-Skala), MW $\pm$ SD	2,3 $\pm$ 2,4
Physische Lebensqualität (SF12v2), MW $\pm$ SD	33,1 $\pm$ 11,3
Psychische Lebensqualität (SF12v2), MW $\pm$ SD	56,7 $\pm$ 8,7
Mentale Leistungsfähigkeit (MMSE), MW $\pm$ SD	25,6 $\pm$ 3,1

**Tab. 1:** Patientencharakteristika bei Einschluss; Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)

schnittlich objektivieren.

Die post-postprozedurale Hirnbildgebung mittels dw-MRT konnte bei 55 Patienten (49,5 %) durchgeführt werden. Einerseits verhinderte eine post-prozedural notwendig werdende Schrittmachertherapie bei 35 Teilnehmern (31,5 %) die Verlaufskontrolle. Ferner konnten 5 Probanden (4,5 %) auf Grund hämodynamischer Instabilität nicht untersucht werden und 2 (1,8 %) präsentierten eine neu aufgetretene Klaustrophobie. Des Weiteren konnten 14 Patienten (12,6 %) aus logistischen Gründen die Untersuchung nicht durchlaufen.

Insgesamt verstarben 9 Patienten (12,3 %) im Zeitraum zwischen der interventionellen Aortenklappenimplantation und 3 Monaten (E3) nach TAVI.

## **3.2 Untersuchungsergebnisse**

### **3.2.1 Fokal-neurologische und kognitive Leistungsfähigkeit**

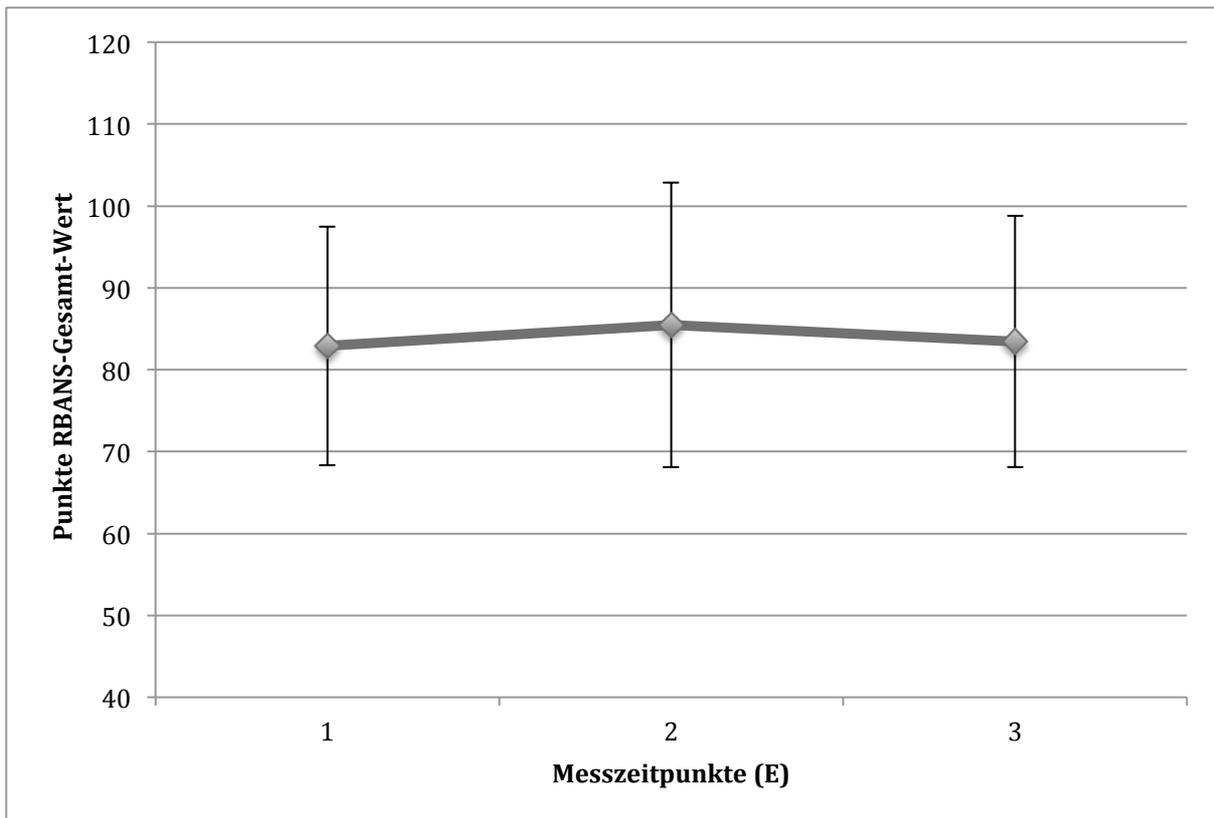
Der RBANS-Test sollte Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit objektivieren und eventuell auch eine Korrelation zum morphologischen Korrelat erlauben.

Kein Patient imponierte vor TAVI mit einer klinischen neurologischen Auffälligkeit (NIHSS = 0). Während der dreimonatigen Verlaufsbeobachtung zeigte ebenfalls keiner der Probanden ein fokal-neurologisches Defizit.

Abbildung 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Gesamtpunktzahl des Kollektivs chronologisch zu den einzelnen Messzeitpunkten.

Präprozedural zeigte sich, besonders bei einem anzunehmenden alters-, geschlechts-, und bildungskorrigiertem Ergebnis von  $100 \pm 15$  Punkten, ein insgesamt weit unterdurchschnittliches Ergebnis des betrachteten Kollektivs anhand des RBANS-Gesamtwert (RBANS-Gesamtwert E1 =  $82,9 \pm 14,6$ ). 30 Patienten (27 %) zeigten bereits vor der Intervention - mit einem Mittelwert von 65,5 - eine Abweichung von mehr als anderthalb Standardabweichungen unterhalb des Vergleichkollektivs und erfüllten die Kriterien einer milden kognitiven Störung (MCI). Dies verdeutlicht nochmals die hohe Morbidität des untersuchten Kollektivs, die sich auch in dem in Tabelle 1 aufgelisteten klinischen Daten widerspiegelt. Hier ist besonders der hohe logarithmische EuroSCORE der untersuchten Patienten (Log. EuroSCORE =  $24,3 \pm 14,7$ ) beachtenswert.

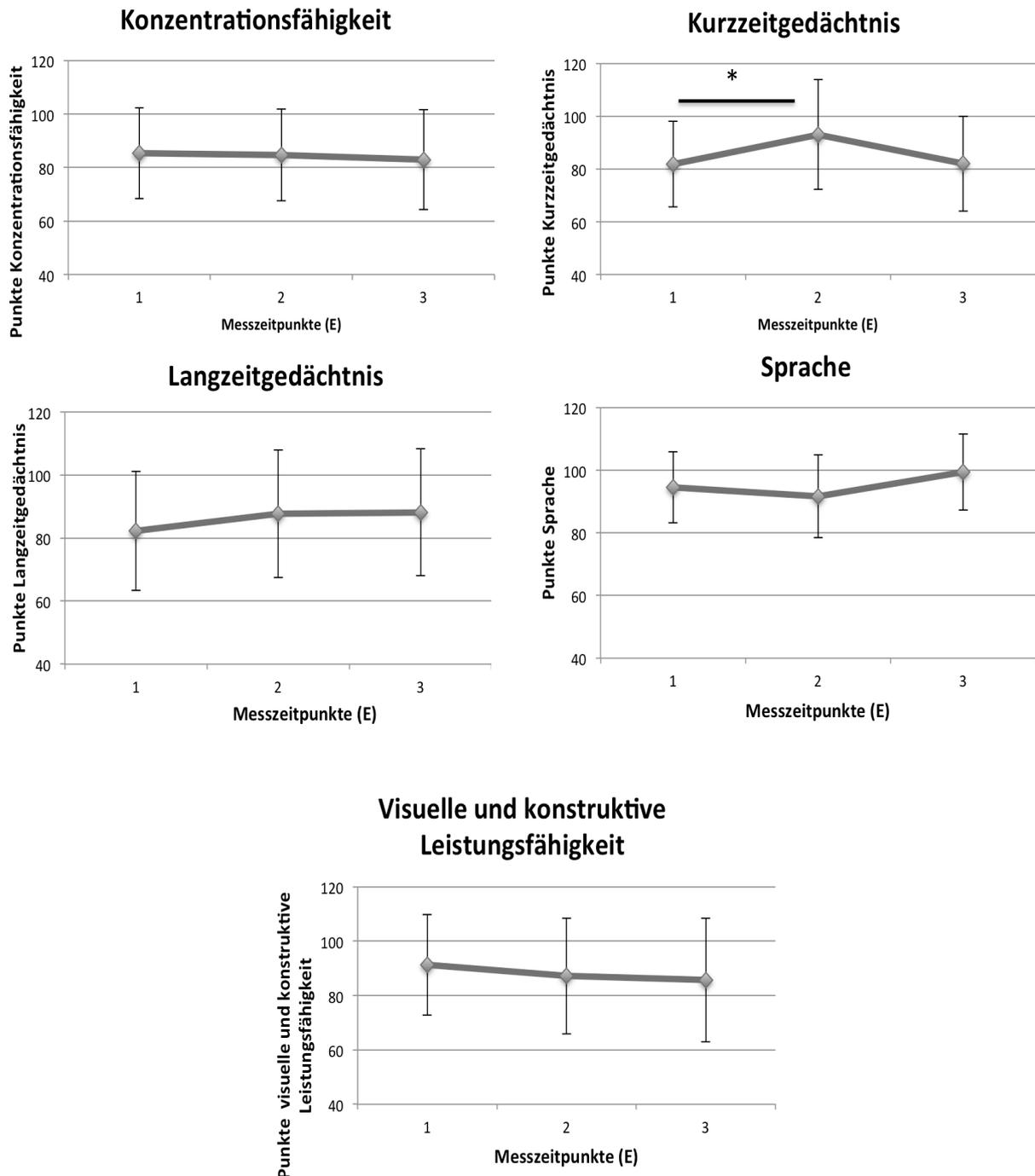
In den einzelnen Domänen (s. Abb. 5) zeigt sich ein größtenteils homogenes Ergebnis im Untersuchungszeitraum. In den Domänen Konzentrationsfähigkeit, Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis und Sprachfähigkeiten bleiben die Ergebnisse im Verlauf relativ stabil.



**Abb. 4:** Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen des RBANS-Total-Werts prä-interventionell (E1), kurz nach der Intervention (E2) und im Verlauf nach 3 Monaten (E3). Auffallend ist nach geringer Verbesserung die Rückkehr des Wertes auf das Ausgangsniveau. Abb. modifiziert nach Ghanem et al., 2013.

Bei den konstruktiven Fähigkeiten kann jedoch eine Verschlechterung über die gesamte Beobachtungsphase hin gezeigt werden.

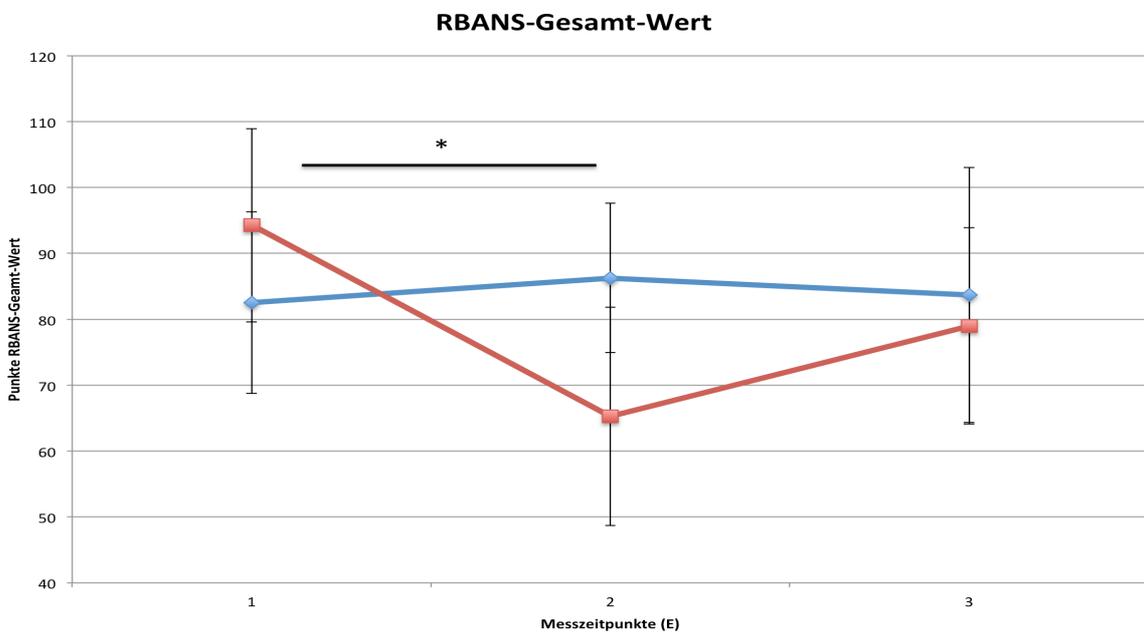
Dessen ungeachtet bewegen sich die teils signifikanten Veränderungen innerhalb einer Standardabweichung und wurden somit als klinisch nicht relevant angesehen.



**Abb. 5:** Ergebnisse des Gesamtkollektivs der einzelnen RBANS-Domänen im Verlauf. Bei den Ergebnissen im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses konnte direkt nach Intervention eine signifikante Verbesserung gemessen werden. Die nach 3 Monaten ermittelten Werte lagen wieder nahe dem Ausgangsniveau (E1). In den übrigen Domänen blieben die Ergebnisse über den gesamten Untersuchungsverlauf unverändert, aber ohne statistisch signifikanten Unterschied. \*  $p < 0,05$ ; s. Statistik; (E1 = vor der Intervention; E2 = kurz nach der Intervention; E3 = 3 Monate post-interventionell); Abb. modifiziert nach Ghanem et al., 2013.

### 3.2.2 Kognitives Defizit

In Anbetracht des bereits dargestellten Risikoprofils ist es umso bemerkenswerter, dass kurz nach der Intervention (E2) nur 6 Patienten (5,4 %) des betrachteten Kollektivs eine signifikante Verschlechterung (RBANS-Gesamt-Wert an E2 =  $60,0 \pm 11,3$ ;  $p < 0,0001$ ) und somit ein neues kognitives Defizit aufwiesen. Interessanterweise präsentierte gerade diese Gruppe mit postprozeduralem kognitivem Defizit vor der Intervention ein leicht besseres Resultat im RBANS-Gesamt-Wert ( $82,7 \pm 14,7$  zu  $87,0 \pm 13,8$ ;  $p = 0,48$ ) gegenüber den Patienten ohne frühes kognitives Defizit (s. Abb. 6).



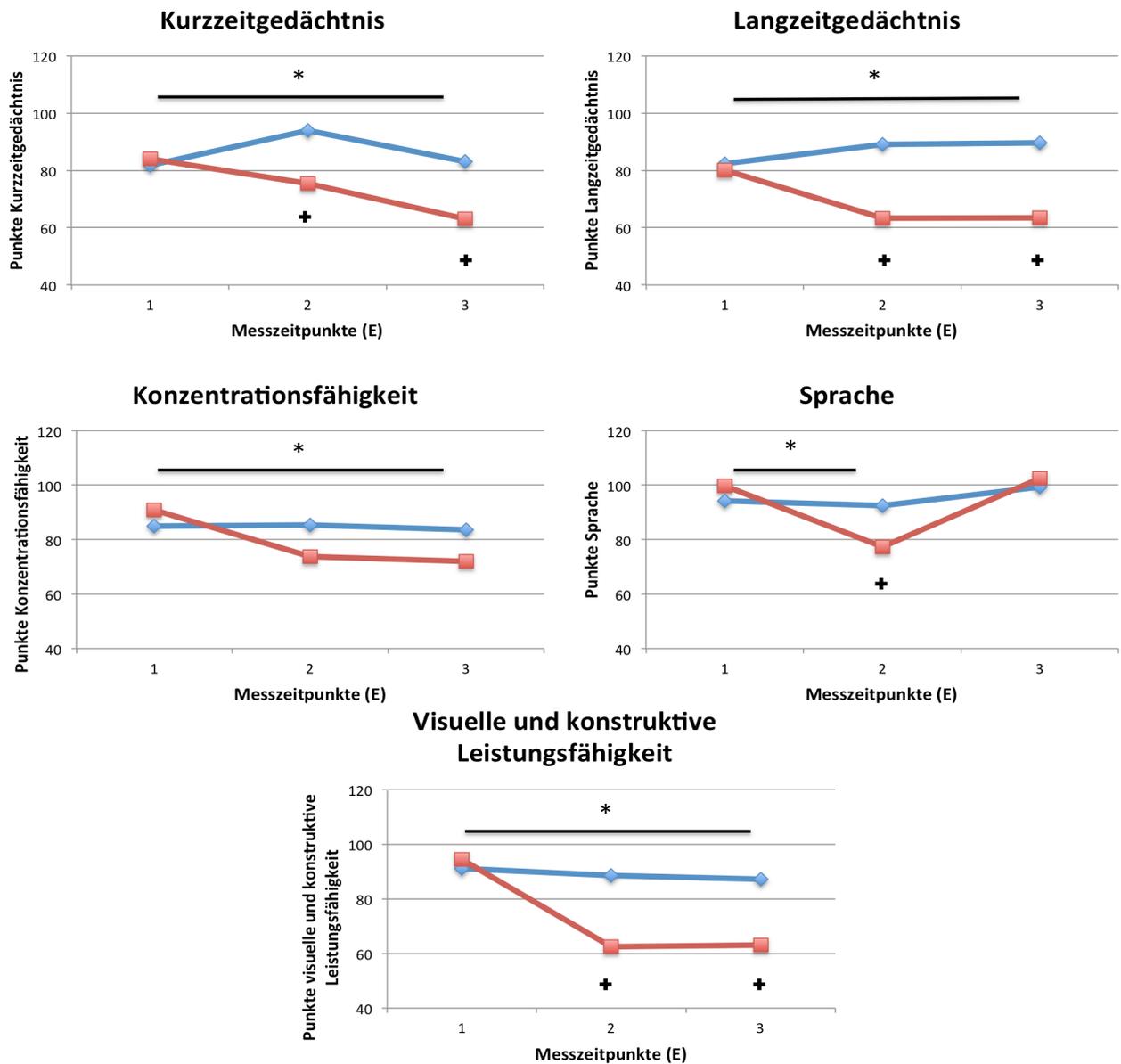
- ◆ Kein frühes kognitives Defizit an E2, n = 105 (94,5 %)
- Frühes kognitives Defizit an E2, n = 6 (5,4 %)

**Abb. 6:** Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen bei Patienten mit und ohne kognitivem Defizit an E2. Das neu aufgetretene kognitive Defizit ist definiert als Verschlechterung des RBANS-Gesamt-Wertes um eine Standardabweichung zum prä-interventionell gemessenen Wert. \*  $p < 0,05$ ; s. Statistik; (E1 = vor der Intervention; E2 = kurz nach der Intervention; E3 = 3 Monate post-interventionell); Abb. modifiziert nach Ghanem et al., 2013.

Nur bei zwei der Patienten (1,8 %) mit postprozeduralem kognitiven Defizit konnte eine Persistenz desselbigen auch über den gesamte Untersuchungszeitraum nachverfolgt werden, bei den anderen erfolgte eine *restitutio ad integrum*. Im Vergleich der Patienten mit und ohne frühem kognitivem Defizit nach der Intervention zeigt sich, dass bereits nach 3 Monaten wieder ein besseres Ergebnis erreicht wird.

Dieses reicht jedoch nicht an die prä-interventionellen Leistungen heran und liegt auch minimal unter den Leistungen des Kollektivs ohne frühes kognitives Defizit. Es traten nur signifikante kognitive Leistungsminderungen kurz nach der Intervention und nicht mehr im weiteren Verlauf auf. Damit konnte ein spätes Auftreten eines kognitiven Defizits in den ersten 3 Monaten nach Intervention ausgeschlossen werden.

Alle Patienten mit signifikanten Leistungseinbußen an E2 zeigten diese auch in den visuellen und konstruktiven Eigenschaften (n = 6, 100 %). Die Domäne des Kurzzeitgedächtnisses ist am wenigsten betroffen. Hier präsentierte nur ein Patient (17 %) eine Verschlechterung um mehr als eine Standardabweichung zum Ausgangswert (E1). Interessant ist jedoch, dass in diesem Leistungsbereich die Ergebnisse in der Gruppe ohne frühes kognitives Defizit kurz nach der Intervention besser sind als am Ausgangspunkt. Im weiteren Untersuchungsverlauf lässt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zu den an E1 ermittelten Werten nachweisen. Die sprachliche Leistungsfähigkeit und das Langzeitgedächtnis verschlechterten sich im kurzfristigen Intervall nach der Intervention bei 4 Patienten (66 %) mit frühem kognitivem Defizit signifikant. Im Bereich der Konzentrationsfähigkeit zeigten nur 2 Patienten (33 %) eine signifikante Verschlechterung. Von den einzelnen Domänen wird nur bei den Sprachfähigkeiten nach 3 Monaten wieder ein Ergebnis nahe dem Ausgangsniveau erreicht. In den Bereichen Kurzzeitgedächtnis und Konzentrationsfähigkeit werden die Ergebnisse des Kollektivs mit frühem kognitivem Defizit von E2 zu E3 nochmals schlechter. Die Domänen Langzeitgedächtnis und visuelle/konstruktive Eigenschaften imponieren mit einem annähernd gleichbleibend unterdurchschnittlichem Resultat (s. Abb. 7).



- ◆ Kein frühes kognitives Defizit an E2
- Frühes kognitives Defizit an E2

**Abb. 7:** Vergleich der Mittelwerte der erreichten Punktzahl in den einzelnen Domänen des RBANS-Test. Gegeneinander aufgetragen sind die Patienten mit und ohne frühem neurokognitivem Defizit bei E2. Besonders empfindlich an E2 reagiert die Domäne der visuellen und konstruktiven Leistungsfähigkeit. Recht unempfindlich zeigen sich dagegen die sprachlichen Fähigkeiten. (\* = Vergleich innerhalb des Patientenkollektivs im zeitlichen Untersuchungsverlauf in Bezug zum prä-interventionellen Ergebnis (E1). + = Vergleich zwischen beiden Gruppen zum jeweils gleichen Untersuchungszeitpunkt.  $p < 0,05$ ; s. Statistik); (E1 = vor der Intervention; E2 = kurz nach der Intervention; E3 = 3 Monate post-interventionell); Abb. modifiziert nach Ghanem et al., 2013.

### 3.2.3 Potentielle Risikofaktoren für ein frühes kognitives Defizit

Um die zugrundeliegenden Mechanismen des frühen kognitiven Defizits nach interventioneller Aortenklappenimplantation zu erklären, werden verschiedene prä- und peri-interventionell gemessene Faktoren gegeneinander aufgetragen. Hierdurch sollen mögliche Risikofaktoren erkannt werden (s. Tabelle 2).

Die Patienten mit kognitivem Defizit waren tendenziell älter, als solche ohne ( $p = 0,20$ ). Auch der EuroSCORE war bei den Patienten mit signifikantem Abfall im RBANS-Gesamt-Wert minimal höher, was die höhere Morbidität zeigt ( $p = 0,25$ ).

Es wird ferner deutlich, dass die Ejektionsfraktion und die Druckgradienten über der Klappe nicht signifikant divergieren.

In der univariaten Analyse waren eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz und längere Prozedurdauer mit dem Auftreten eines frühen kognitiven Defizits nach TAVI assoziiert. Von einer multivariaten Analyse wurde aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen Abstand genommen. Zeigen sich schon bei dem präprozeduralen Kreatininwerte ( $p = 0,12$ ) und der glomerulären Filtrationsrate ( $p = 0,07$ ) annähernd signifikante Ergebnisse, so scheinen Patienten mit prä-prozeduraler Niereninsuffizienz mit Indikation zur Hämodialyse eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit ( $p = 0,009$ ) für das Auftreten eines Defizits nach der Intervention zu haben.

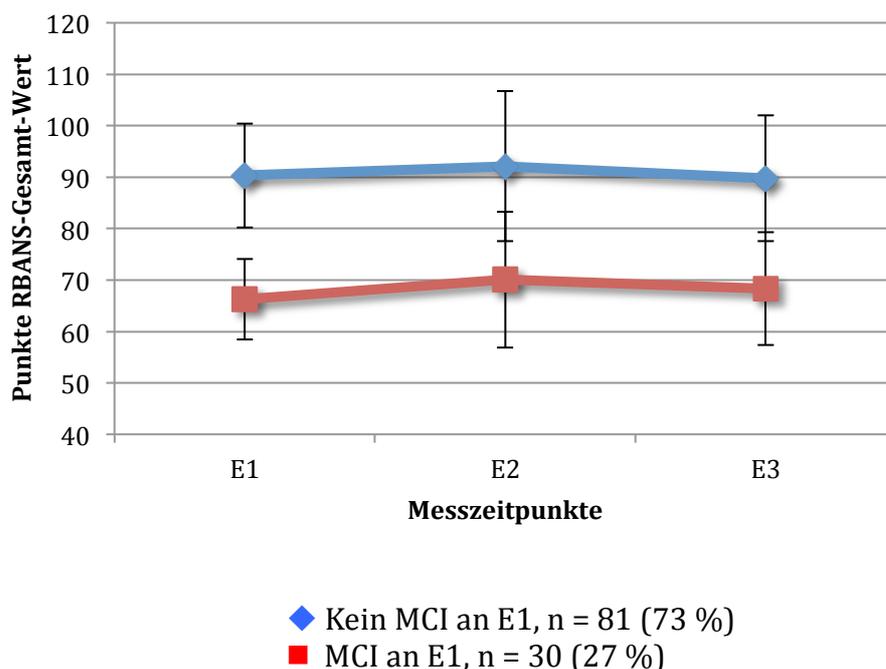
Auch die Dauer der Intervention wurde unter der Annahme verglichen, dass in der Regel eine längere Prozedur auf eine kompliziertere Operation hinweist. Hier zeigt sich, dass das Auftreten eines frühen kognitiven Defizits mit der Prozedurdauer vergesellschaftet ist ( $p = 0,01$ ).

Die 30 Patienten (27 %) mit milder kognitiver Störung (MCI) zeigten im Untersuchungszeitraum, verglichen mit den übrigen Teilnehmern - auf deutlich niedrigerem Niveau -, vergleichbare Ergebnisse im RBANS-Gesamt-Wert. Keiner der Patienten mit MCI imponierte mit einer signifikanten Verschlechterung nach Intervention (s. Abb. 8).

	Kein frühes kognitives Defizit (n=105)	Frühes kognitives Defizit (n=6)	P
<b>Klinische Daten</b>			
Alter, Jahre $\pm$ SD	80,1 $\pm$ 6,4	83,5 $\pm$ 5,0	0,20
Männlich, n (%)	56 (53)	4 (66)	0,80
Body-mass-index, kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD	25,9 $\pm$ 5,4	27,2 $\pm$ 2,9	0,56
EuroSCORE, % $\pm$ SD	23,9 $\pm$ 15,0	31,0 $\pm$ 7,4	0,25
STS - score <i>mortality</i> , % $\pm$ SD	8,5 $\pm$ 5,6	8,1 $\pm$ 2,2	0,86
STS - score <i>permanent stroke</i> , % $\pm$ SD	2,9 $\pm$ 1,3	4,1 $\pm$ 1,5	0,11
Peak-to-peak-gradient, mmHg	51,0 $\pm$ 24,3	46,0 $\pm$ 13,7	0,62
Ejektionsfraktion, %	51,0 $\pm$ 15,5	49,0 $\pm$ 15,6	0,76
NYHA-Klasse $\pm$ SD	3,0 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,4	0,34
<b>Vorerkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie, n (%)	103 (98)	6 (100)	1,00
Diabetes mellitus, n (%)	34 (32)	1 (17)	0,66
(Ehemaliger) Raucher, n (%)	16 (15)	3 (50)	0,06
Hyperlipoproteinämie, n (%)	85 (81)	5 (83)	1,00
Kreatinin, mg/dl $\pm$ SD	1,4 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,8	0,12
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min $\pm$ SD	51,3 $\pm$ 17,6	37,9 $\pm$ 14,3	0,07
Dialyse, n (%)	2 (3)	3 (50)	0,009*
CHADS <sub>2</sub> -Wert $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 1,1	2,5 $\pm$ 1,2	0,83
Vorhofflimmern oder -Flattern, n (%)	37 (35)	4 (66)	0,19
Stattgehabter Apoplex oder TIA, n (%)	17 (16)	1 (17)	1,00
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	36 (34)	3 (50)	0,42
Aortenplaque $\geq$ 4 mm, n (%)	37 (35)	3 (50)	0,67
Koronare Herzkrankheit, n (%)	67 (64)	4 (66)	1,00
Stattgehabter Herzinfarkt, n (%)	14 (13)	0 (0)	1,00
Vorherige Koronarintervention, n (%)	36 (34)	3 (50)	0,42
Aortocoronarer Bypass, n (%)	13 (12)	2 (33)	0,19
<b>Peri-prozedurale Charakteristika</b>			
Prozedurdauer, Minuten $\pm$ SD	85 $\pm$ 37	123 $\pm$ 24	0,01*
<b>Post-prozedurale Charakteristika</b>			
Apoplex, n (%)	0 (0)	0 (0)	-

**Tab. 2:** Statistische Analyse der Patientencharakteristika mit und ohne Auftreten eines frühen kognitiven Defizits. In den univariaten Analysen weisen Patienten mit frühem kognitivem Defizit prä-prozedural eine schlechtere Nierenfunktion auf und hatten eine längere Prozedurdauer, als indirektes Zeichen der technischen Komplexität der TAVI.

\* p < 0,05; s. Statistik



**Abb. 8:** Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen im Untersuchungsverlauf bei Patienten mit und ohne milder kognitiver Störung (MCI) an E1. MCI ist definiert als Verschlechterung des RBANS-Gesamt-Wertes um anderthalb Standardabweichung zum Normalkollektiv. (E1 = vor der Intervention; E2 = kurz nach der Intervention; E3 = 3 Monate post-interventionell); Abb. modifiziert nach Ghanem et al., 2013.

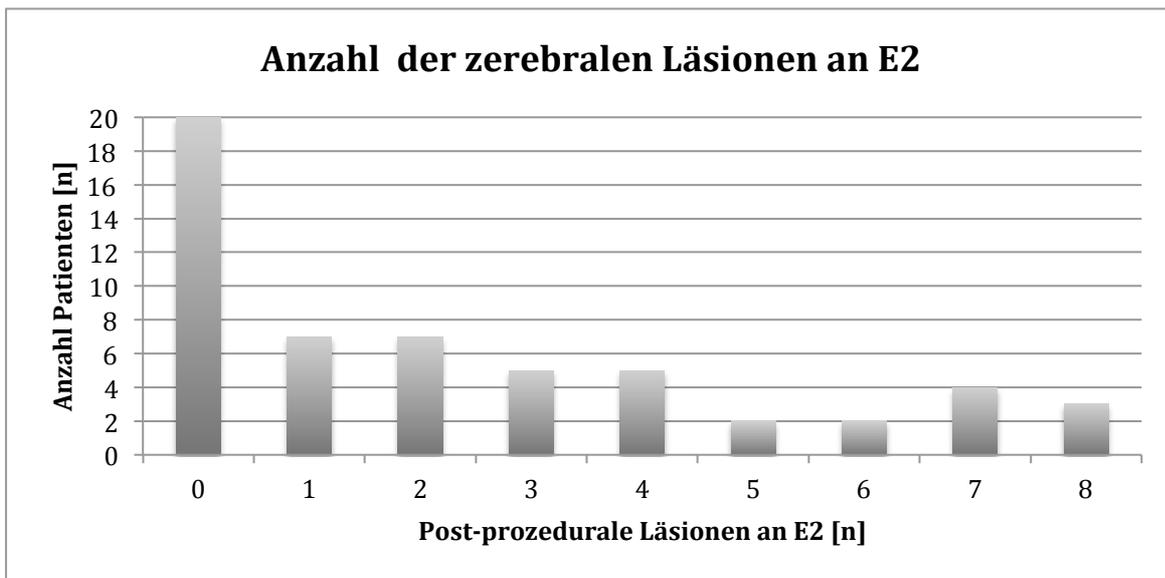
### 3.2.4 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

In der radiologischen Bildgebung zeigten sich, wie auch in früheren Studien (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodes-Cabau et al. 2010), post-interventionell zerebrale Läsionen, welche klar mit der Klappenimplantation selbst in Zusammenhang gebracht werden müssen.

Sämtliche Patienten zeigten an E1 altersentsprechende zerebrale Atrophien, jedoch keine akuten ischämischen Läsionen. Mehrere Patienten imponierten mit älteren Infarktnarben in der Bildgebung, die jedoch keine klinische Entsprechung fanden.

Insgesamt konnten 55 (49,5 %) Patienten die diffusionsgewichtete MR-Untersuchung wie geplant durchlaufen. Bei der post-interventionellen radiologischen Diagnostik präsentierten sich bei 35 (63,6 %) der Probanden neu aufgetretene zerebrale Läsionen

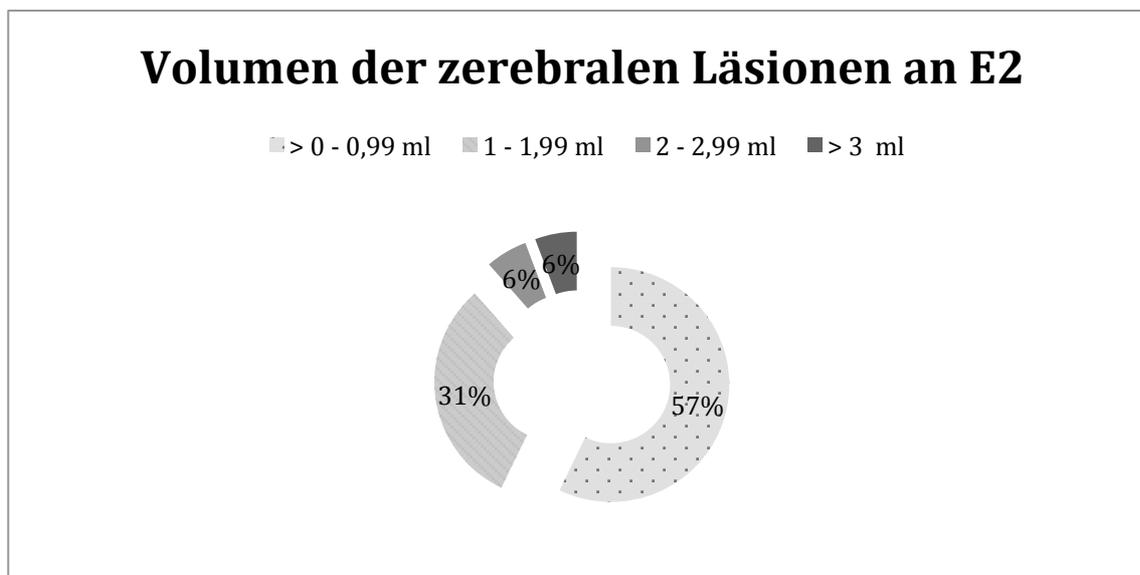
unterschiedlicher Größe, Anzahl und Lokalisation. Bei den Patienten mit neu aufgetretenen Läsionen betrugen die gemessenen Volumina zwischen 0,1 und 3,1 ml (Median = 0,7 ml). Die Anzahl der Läsionen bei Patienten mit nachgewiesener zerebraler Läsion variierte zwischen 1 und 8 (Median = 4,5). 20 Patienten zeigten keine neuen zerebralen Läsionen in der diffusionsgewichteten Bildgebung nach TAVI (vgl. Abb. 9 und 10).



**Abb. 9:** Aufgetragen sind die Anzahl der zerebralen Läsionen nach TAVI gegen die Anzahl der Patienten mit entsprechenden Läsionen im dw-MRT. Mehr als die Hälfte der mittels dw-MRT untersuchten Patienten weisen neue Embolisationen nach TAVI (E2) auf.

In der Patientengruppe mit vollständigem Bildgebungsprotokoll zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Seiten und Perfusionsterritorien. Die Anzahl der embolischen Läsionen pro Patient variierte von 1-8, 69 % der Patienten wiesen weniger als 5 Embolisationen auf. Das Gesamtvolumen der Embolisationen pro Patient variierte zwischen 0,1 und 3,7 ml, 88 % der Patienten wiesen ein Gesamtvolumen < 2 ml auf. Abbildung 11 zeigt Schnittbilder eines Patienten im MRT sowohl in der diffusionsgewichteten als auch in der FLAIR-Sequenz vor (E1) und nach TAVI (E2). Zum Untersuchungszeitpunkt vor TAVI zeigt sich ein altersentsprechender Normalbefund ohne Zeichen für eine akute embolische Läsion. Post-interventionell zeigen sich

(insgesamt 5) Läsionen im Versorgungsgebiet der linken Arteria cerebri posterior. In der FLAIR-Sequenz blieben Läsionen mit randständiger Aufhellungszone zurück. Dies ist am ehesten als Reparaturvorgang mit zurückbleibenden narbigen Veränderungen interpretierbar.



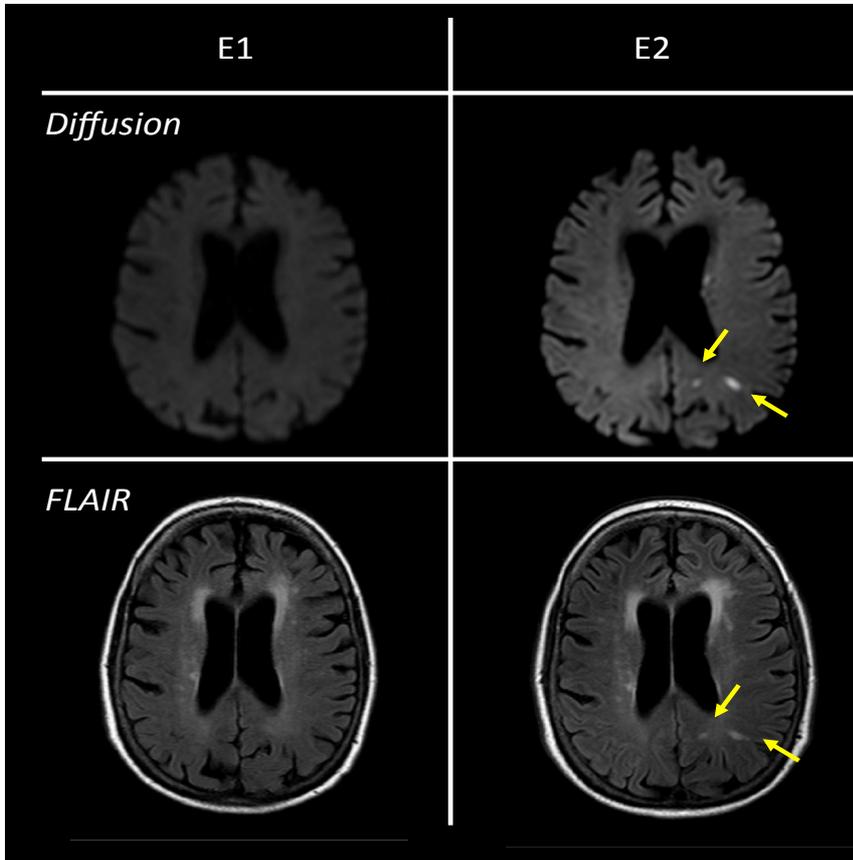
**Abb. 10:** Es wurden Gruppen von je 1 ml Volumen gebildet und die Patienten mit entsprechendem Läsionsvolumen im dw-MRT zum Untersuchungszeitpunkt E2 (post-interventionell) hierin eingeteilt.

Trotz der hohen Morbidität anhand des EuroSCORE sowie des erhöhten Mortalität- und Apoplexrisikos bezüglich der Werte im STS-Mortality/Stroke-Score und der bildmorphologisch nachgewiesenen Läsionen bleibt die kognitive Leistungsfähigkeit - trotz hoher Embolisationsrate - während des Studienverlaufes unverändert.

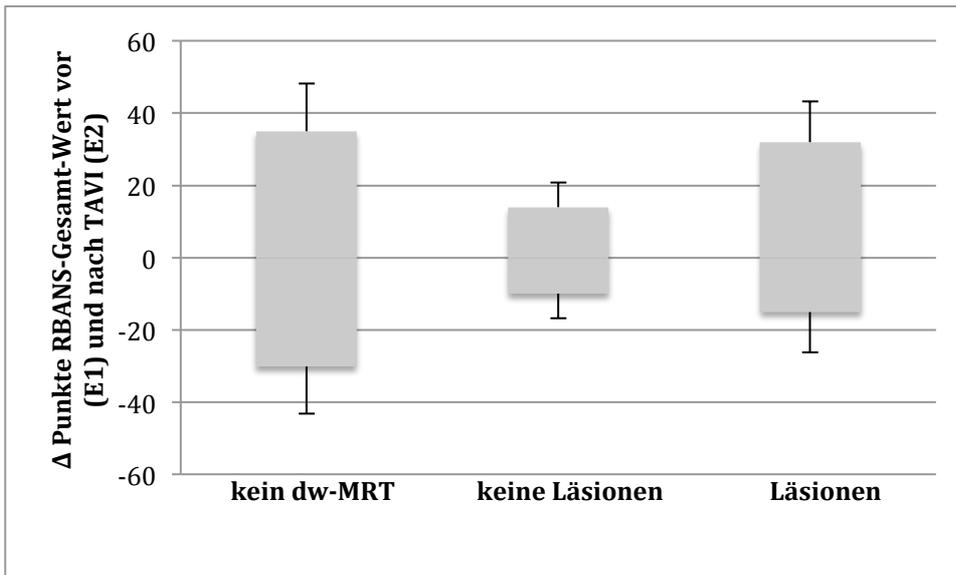
Im Weiteren wurde der Zusammenhang von kognitiver Leistung und zerebraler Embolisation untersucht. Sowohl bei Patienten, die post-interventionell eine frische zerebrale Läsion aufwiesen, als auch bei solchen ohne Läsion zeigte sich eine heterogene Veränderung der Ergebnisse im RBANS-Gesamt-Wert (s. Abb. 12).

Im Untersuchungsverlauf zeigt sich beim Vergleich der Probanden mit und ohne post-interventionell detektierter zerebraler Läsion sowie derer, die nicht das Bildgebungsprotokoll vollständig durchlaufen konnten, kaum ein Unterschied in den Ergebnissen des RBANS-Gesamt-Wertes. Das bedeutet, dass Patienten mit und ohne Embolien ein

annähernd gleiches Resultat im RBANS-Total-Wert zeigten. Somit scheinen die zerebralen Läsionen im mittelfristigen Verlauf von 3 Monaten, auch bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit, „stumm“ zu bleiben.



**Abb. 11:** Patientenbeispiel einer MRT-Untersuchung vor (E1) und kurz nach TAVI (E2). Post-interventionell zeigen sich neuauftretene zerebrale Läsionen occipital mit deutlicher Diffusionsstörung in den entsprechenden Sequenzen (gelbe Pfeile). Unverändert imponieren im Verlauf periventrikuläre Marklagergliosen im Rahmen einer altersentsprechenden Mikroangiopathie.



**Abb.12:** Aufgetragen sind die Veränderungen im Ergebnis des RBANS-Gesamt-Wertes post-interventionell (E2) für die Patientengruppen mit und ohne neu aufgetretener zerebraler Läsion sowie für die Patienten ohne dw-MRT nach TAVI. Eine Assoziation von zerebraler Embolisation und kognitiver Leistungsfähigkeit ließ sich in dieser Kohorte nicht nachweisen.

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass ein frühes kognitives Defizit nach transfemorale Aortenklappenimplantation selten ist (5,4 %). Prä-prozedural bestehende dialysepflichtige Niereninsuffizienz ( $p = 0,009$ ) und eine längere Prozedurdauer ( $p = 0,01$ ) - im Sinne einer verhältnismäßig komplizierteren Intervention - war in der univariaten Analyse mit dem Auftreten eines kognitiven Defizits im frühen Intervall nach TAVI vergesellschaftet. Ein Zusammenhang eines frühen kognitiven Defizits und zerebralen Mikroembolisationen im dw-MRT konnte nicht nachgewiesen werden.

Die transfemorale Aortenklappenimplantation findet immer weitere Verbreitung in der Therapie der signifikanten Aortenklappenstenose bei multimorbiden Patienten mit hohem Operationsrisiko (Cribier et al., 2002; Grube et al., 2006; Vahanian et al., 2008; Webb et al., 2009; Salinas et al., 2011). Besonders in Bezug auf die Erweiterung der Indikationsstellung auf Patienten mit einem geringeren Risikoprofil erscheint die Betrachtung von Faktoren, die das Resultat der Intervention mitbestimmen, sinnvoll. Hierzu gehört besonders die kognitive Leistungsfähigkeit im mittelfristigen Intervall nach TAVI.

Eine Verschlechterung der groben kognitiven Funktion nach TAVI anhand des MMSE konnte bereits in vorangegangenen Studien ausgeschlossen werden (Kahlert et al., 2010; Rodes-Cabau et al. 2010). Dies kann auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Interessant ist jedoch, dass das betrachtete Kollektiv bereits vor der Intervention eine unterdurchschnittliche kognitive Leistung anhand des MMSE-Tests zeigte ( $25,6 \pm 3,1$  Punkte bei E1). Dieses Ergebnis zeigt also erstmals, dass die Patienten mit Indikation zur transfemorale Aortenklappenimplantation nicht nur aufgrund der multiplen physischen Vorerkrankungen, sondern auch aufgrund ihres prä-interventionell bereits eingeschränkten kognitiven Status ein generell höheres Risiko für das Auftreten eines frühen kognitiven Defizites besitzen. Umso bemerkenswerter ist es, dass das Ausgangsniveau im kurz- und mittelfristigen post-prozeduralen Intervall beibehalten wurde. Um ein genaueres Ergebnis zu erzielen, wurden in dieser Studie der Aspekt mittels ausführlicherer und sensitiverer Instrumente (RBANS) betrachtet. Diese wiederholbare Testbatterie ermöglichte eine alters-, bildungs- und geschlechts- normierte Objektivierung des Kollektivs sowohl im zeitlichen Verlauf als auch in der prä-

interventionellen Evaluation von Patienten mit Aortenklappenstenose. Ein Lerneffekt im kurzfristigen Wiederholungsintervall wurde durch die wechselnde Anwendung zweier gleichwertiger Versionen vermieden.

Trotz der angesprochenen Risikofaktoren - wie hohem Alter ( $80 \pm 6$  Jahre) und verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit (MMSE  $25,6 \pm 3,1$  Punkte) - zeigt der stabile Verlauf der Ergebnisse im RBANS-Test, dass im kurz- und mittelfristigen Verlauf keine kognitiven Einschränkungen objektivierbar waren. Bei den 6 Patienten (5,4 %), bei denen ein früh nach Intervention aufgetretenes kognitives Defizit beobachtet werden konnte, persistierte dieses nur bei einem Teil der Patienten über 3 Monate und betraf auch verschiedene Domänen in unterschiedlicher Ausprägung. In der Betrachtung des klinischen Verlaufs drei Monate nach Implantation zeigt der Großteil des Patientenkollektivs (94,6 %) jedoch weiterhin keine signifikanten Einschränkungen. Somit scheint das Auftreten eines neuen kognitiven Defizits im mittelfristigen Verlauf unwahrscheinlich. Beachtenswert ist, dass die Leistungsfähigkeit im visuell/konstruktiven Bereich des Gesamtkollektivs nach 3 Monaten leicht verschlechtert im Vergleich zum Ausgangspunkt imponiert. Diese Domäne ist auch bei den Patienten mit frühem kognitivem Defizit am häufigsten und stärksten negativ beeinflusst. Eine genaue Ursache für ein frühes kognitives Defizit, beziehungsweise für die unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Domänen, bleibt bisher unergründet.

Um potentielle Risikofaktoren für ein frühes kognitives Defizit auszumachen, wurden sowohl Patientencharakteristika als auch intra- und post-prozedurale Faktoren untersucht. Vorbeschriebene Risikofaktoren für neurologische Defizite nach konventionellem Aortenklappenersatz, wie ein stattgehabter Schlaganfall, ein schlechterer STS-Mortality-Wert oder ein höherer EuroSCORE vor der Intervention, erwiesen sich nicht als signifikant korreliert mit dem Auftreten eines frühen kognitiven Defizits. Die Einschränkungen der renalen Funktion prä-prozedural führte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zum Auftreten eines frühen kognitiven Defizits ( $p = 0,002$ ). In früheren Studien konnte zudem bereits gezeigt werden, dass die Kreatininkonzentration im Serum als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikation angenommen werden kann (Sinning et al., 2010). Peri-interventionell scheint eine technisch komplexere Intervention, im Sinne einer längeren Prozedur, ebenfalls

signifikant ( $p = 0,01$ ) mit dem Auftreten post-interventioneller Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit vergesellschaftet zu sein.

Der funktionelle Status und die Lebensfähigkeit der Patienten konnte anhand mehrerer Instrumente (ADCS-MCI-ADL, Barthel-Index, SF12v2-Survey, Frailty-Index, GDS) quantifiziert werden. Hierbei ergab sich, neben der bekannten hohen Morbidität der Patienten mit Indikation zur TAVI, kein Hinweis auf einen möglichen Risikofaktor für ein frühes kognitives Defizit. Es zeigte sich keine übermäßig hohe Inzidenz von unterschiedlichen Entitäten einer Depression im Vergleich zur Normalbevölkerung, die den post-prozeduralen Verlauf hätten beeinflussen können. Das betrachtete Kollektiv imponierte vor der Intervention nur mit einer leicht erhöhten Gebrechlichkeit, jedoch mit einer im Vergleich zum Normalkollektiv eingeschränkten alltäglichen körperlichen Leistungsfähigkeit. Dies entsprach auch der komplexen Komorbidität der Patienten. Eine überdurchschnittliche negative Beeinträchtigung der alltäglichen Lebensqualität konnte in Anbetracht des hohen Alters der Patienten jedoch nicht objektiviert werden.

Die transfemorale Aortenklappenimplantation geht häufig mit zerebralen Mikroembolien einher. In vorangegangenen Studien zur Inzidenz klinisch stummer zerebraler Läsionen variierten die Ergebnisse zwischen 60 und 84 % (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodes-Cabau et al., 2010). In dem hier betrachteten Patientenkollektiv lag die Rate mit 64 % vergleichbar der in der Literatur beschriebenen. Die Ergebnisse untermauern also erneut das Auftreten von zerebralen Embolisationen im Zusammenhang mit TAVI. Als ursächlich werden generell bei aortenklappenpassierender Intervention sowohl die Drahtpassage (Braekken et al., 1998) als auch die Katheterpassage (Omran et al., 2003) diskutiert. Zudem konnte peri-prozedural dopplersonographisch nachgewiesen werden, dass ein Großteil des thrombembolischen Materials während der Positionierung und Implantation der Prothese freigesetzt wird (Kahlert et al., 2012). Die Entstehung eines apparenten Schlaganfalls in Zusammenhang mit der nachträglichen Dilatation des Nitinolgerüsts der Prothese wurde bereits postuliert (Nombela-Franco et al., 2012).

Offen bleibt, ob und inwieweit das generelle Risiko der Patienten der betrachteten Kohorte für einen Schlaganfall in die Betrachtung der post-interventionellen zerebrovaskulären Ereignisse einbezogen werden muss. Im hier betrachteten Kollektiv

wurde dafür anhand des STS- Scores ein Risiko für einen permanenten Apoplex im Mittel von 3,1 % ermittelt. In der Literatur wird das Risiko für einen Schlaganfall innerhalb des ersten Jahres nach echokardiographischer Diagnosestellung in Abhängigkeit von Comorbidität sogar mit 3-11 % beziffert (Petty et al., 2000). Neben der rein technischen Betrachtung gilt es natürlich auch die klinische Folgesymptomatik zu quantifizieren und qualifizieren. Nach Passage einer schweren Aortenklappenstenose mittels diagnostischem Herzkatheter konnte eine Inzidenz von neurologischen Defiziten bei apparenten zerebrovaskulären Ereignissen von 3 % ermittelt werden (Omran et al., 2003). Im bis dato umfassendsten Register (NHLBI Valvuloplastieregister, 1991) wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens klinischer Symptomatik mit 1 bis 3 % angegeben. Auffallend ist, dass eine klinische Entsprechung im Sinne einer Schlaganfallsymptomatik auch bei Läsionen mit großen Volumina (hier > 3 ml) nicht auftreten und ein Großteil der detektierten Läsionen weder mit kognitiven noch neurologischen Defiziten einhergehen. Diese Ergebnisse entsprechen auch den Erfahrungen der ICSS-Studie, welche das überwiegende Auftreten eines fokalen-neurologischen Defizits nach Carotis-Stenting mit einem Embolievolumen > 5 ml assoziieren konnte (Bonati et al., 2010). Die Betrachtung ging über eine klinische Schlaganfallsymptomatik hinaus, da bereits gezeigt wurde (Bendszus und Stoll, 2006; Pendlebury und Rothwell, 2009), dass eine positive Korrelation zwischen radiologisch detektierten „stummen“ Embolien und dem Risiko dementieller Erkrankungen besteht (Vermeer et al., 2003). Trotz der hohen Rate an zerebralen Läsionen war das Auftreten eines frühen kognitiven Defizits selten. Es fand sich kein signifikanter Unterschied der RBANS-Mittelwerte der Patienten mit und ohne frischer zerebraler Läsion. Bei jüngeren Patienten mit einem besseren Risikoprofil konnte bereits gezeigt werden, dass mikroembolische Läsionen im dw-MRT nach konventionellem Aortenklappenersatz seltener auftreten (48 %), aber in Domänen wie Gedächtnis und Aufmerksamkeit zu passagären Beeinträchtigungen führen (Knipp et al., 2005). Ein randomisierter Vergleich scheint diesbezüglich von Interesse, steht jedoch bislang aus.

Mittels einer wiederholbaren, umfassenden Testbatterie konnte erstmals gezeigt werden, dass betagte Patienten mit Aortenklappenstenose weit unterhalb des alters-, geschlechts- und bildungsnormierten Durchschnitts liegen. Trotz der bekannt hohen Em-

bolierate fallen im kurz- und mittelfristigen Intervall nach TAVI nur selten kognitive Defizite auf. Zukünftige Studien werden dieses positive Ergebnis über einen längeren Betrachtungszeitraum bestätigen müssen.

In Anbetracht der Verschiebung der Indikationsstellung hin zu einem jüngeren Patientenkollektiv sollten die hier beschriebenen prä-prozeduralen Risikofaktoren für das Auftreten eines frühen kognitiven Defizits weitergehend betrachtet werden. Dies besonders, da die kognitive Funktion ein elementarer Bestandteil eines selbstständigen alltäglichen Lebens ist und somit das Resultat der Operation mitbeeinflussen kann (Duits et al., 1997). Zur Reduzierung des Risikos für ein frühes kognitives Defizit sollte somit auf eine ausreichende Nierenfunktion prä-interventionell geachtet werden. Im Bezug auf eine technisch simplere Implantation erscheinen Verfahren wie „direct-TAVI“ (Grube et al., 2011) und neue Prothesengenerationen von besonderem Interesse. Es wird bereits versucht, die bekannt hohe Emboliebelastung durch die Verwendung von z.B. „embolic protection devices“ zu senken (Naber et al., 2012), um die vielversprechende Therapiemöglichkeit der transfemorale Aortenklappenimplantation risikoärmer zu gestalten.

#### **4.1 Studienlimitierende Faktoren**

Die Aussagekraft der Studie wird durch mehrere Faktoren eingeschränkt. Neben der Begrenzung der Erfassung auf ein Zentrum, schränkt die Stichprobengröße die Beurteilbarkeit ein. Dies führt zu stochastischen Effekten, besonders bei der Korrelation von verschiedenen Gruppen mit geringer Patientenzahl. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit der weiteren Betrachtung größerer Stichproben über einen längeren Zeitraum. Besonders die häufig indizierte Implantation von Herzschrittmachersystemen post-interventionell senkte den Anteil der Patienten mit komplettem Bildgebungsprotokoll. In zukünftigen Untersuchungen sollte die Implantation MRT-gängiger Schrittmachersysteme in das Studienprotokoll implementiert werden.

## 5. Zusammenfassung

Die Therapie der Aortenklappenstenose mittels transfemoraler Aortenklappenimplantation rückt in der letzten Zeit zunehmend in den Fokus. Dies gilt nicht nur, da dieses Vitium das häufigste Erworbene des Erwachsenen darstellt, sondern besonders, da die betroffenen Patienten häufig multiple Begleiterkrankungen aufweisen, die die konventionelle Therapie obsolet werden lassen. Hierdurch wird TAVI zur Therapie der Wahl bei Patienten mit einem exorbitant hohem peri- und post-operativem Risikoprofil. Dies sowohl im Hinblick auf die Mortalität als auch die - oft bereits prä-interventionell eingeschränkte - kognitive Leistungsfähigkeit. Dies ist die erste Studie die zeigt, dass bemerkenswerter Weise über 90 % der untersuchten Patienten keine signifikante Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit im frühen Intervall nach TAVI präsentieren. Sowohl eine prä-interventionelle Niereninsuffizienz als auch eine komplizierte Prozedur scheinen vergesellschaftet mit dem Auftreten eines kognitiven Defizits nach TAVI. Trotz hoher Embolielast post-prozedural konnte kein Zusammenhang von kognitiver Leistungsfähigkeit und morphologischem Korrelat im dw-MRT aufgezeigt werden.

Direkte randomisierte Vergleiche mit dem konventionellen Aortenklappenersatz sowie Langzeitdaten stehen noch aus. Besonders im Hinblick auf die denkbare Ausweitung der Indikationsstellung hin zu einem jüngeren Patientenkollektiv erscheinen diese von Interesse.

## 6. Literaturverzeichnis

Ad N, Barnett SD, Speir AM. The performance of the EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons mortality risk score: the gender factor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 192–195

Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53: 126-131

Anderson RP. First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 6–7

Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173: 1191–1202

Barber PA, Hach S, Tippett LJ, Ross L, Merry AF, Milsom P. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke* 2008; 39: 1427-1433

Basile AM, Fusi C, Conti AA, Paniccia R, Trefoloni G, Pracucci G, Di Carlo A, Noferi D, Carbonetto F, Pretelli P, Calamai G, Vaccari M, Abbate R, Inzitari D. S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. *Eur Neurol* 2001; 45: 151-159

Bendszus M, Stoll G. Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol* 2006; 5: 364-372

Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep.* 2009; 11: 85-93

Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Waaijer A, Stierli P, Jager HR, Lyrer PA, Kappelle LJ, Wetzel SG, van der Lugt A, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010; 9: 353-362

Braekken SK, Endresen K, Russell D, Brucher R, Kjekshus J. Influence of guidewire and catheter type on the frequency of cerebral microembolic signals during left heart catheterization. *Am J Cardiol* 1998; 82: 632-637

Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, Bradley WG, Scidmore G. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction. Initial clinical experience in 50 patients. *Stroke* 1996; 27: 1187-1191

Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec 18; 50: 2357-2368

Duff K, Hobson VL, Beglinger LJ, O'Bryant SE. Diagnostic Accuracy of the RBANS in Mild Cognitive Impairment: Limitations on Assessing Milder Impairments. *Arch Clin Neuropsychol* 2010; 25: 429-441

Duff K, Humphreys Clark JD, O'Bryant SE, Mold JW, Schiffer RB, Sutker PB. Utility of the RBANS in detecting cognitive impairment associated with Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and positive and negative predictive powers. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23: 603-612

Duits AA, Boeke S, Taams MA, Passchier J, Erdman RA. Prediction of quality of life after coronary artery bypass graft surgery: a review and evaluation of multiple, recent studies. *Psychosom Med* 1997; 59: 257-268

Ertl G, Andresen D, Böhm M, Borggrefe M, Brachmann J, de Haan F, Hanrath P. Pocket-Leitlinien: Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clinical Research in Cardiology* 2006; 95: 620-641

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State Examination. *J Psychiatry* 1975; 12: 189–198

Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1973; 35: 41-46

Franke A, Kühl HP. Diagnose und Schweregradbeurteilung bei Aortenklappenstenose. *Herz* 2006; 31: 644–649

Gass A, Gaa J, Sommer A, Hirsch J, Georgi M, Hennerici MG, Schwartz A. Echo-planar diffusion-weighted MRI in the diagnosis of acute ischemic stroke: characterisation of tissue abnormalities and limitations in the interpretation of imaging findings. *Radiology* 1999; 39: 695-702

Gasser RW, Herold M, Müller-Holzner E, Müller LC, Salzer GM, Huber H. Neuronspezifische Enolase als Tumormarker beim kleinzelligen Bronchuskarzinom. *Dtsch Med Wochenschr* 1988, 113: 1708–1713

Gauggel S, Birkner B. Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala (GDS). *Zeitschrift für Klinische Psychologie* 1999; 28: 18–27

Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl. 2: 33-39

Ghanem A, Muller A, Nahle CP, Kocurek J, Werner N, Hammerstingl C, Schild HH, Schwab JO, Mellert F, Fimmers R, Nickenig G, Thomas D. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1427-1432

Ghanem A, Müller A, Sinning JM, Kocurek J, Becker BV, Vogel M, Vasa-Nicotera M, Hammerstingl C, Schwab JO, Nähle CP, Thomas D, Wagner M, Grube E, Werner N, Nickenig G. Prognostic value of cerebral injury following transfemoral aortic valve implantation (TAVI). *EuroIntervention* 2013; 8: 1296-1306

Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006; 114: 1616-1624

Grube E, Naber C, Abizaid A, Sousa E, Mendiz O, Lemos P, Filho RK, Mangione J, Bullesfeld L. Feasibility of Transcatheter Aortic Valve Implantation Without Balloon Pre-Dilation: A Pilot Study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4: 751-757

Heiland S, Sartor K. Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall- Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. *Fortschr Röntgenstr* 1999; 171: 3-14

Hoffmann R, Flachskampf F A, Hanrath P. Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 529-534

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

lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26: 2714-2720

Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al Rashid F, Weber M, Johansson U, Wendt D, Jakob HG, Forsting M, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010; 121: 870-878

Kahlert P, Doettinger P, Mori K, Al-Rashid F, Thielmann M, Wendt D, Jakob H, Erbel R, Eggebrecht H. Cerebral Embolization during Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): A Transcranial Doppler Study. *Circulation* 2012; 122: A18122 [Supplement]

Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29: 2125 – 2132

Knipp SC, Matatko N, Schlamann M, Wilhelm H, Thielmann M, Forsting M, Diener HC, Jakob H. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 88-96

Kruis RW, Vlasveld FA, Van Dijk D. The (un)importance of cerebral microemboli. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. Jun 2010; 14: 111-118

Landwehr P, Schulte O, Voshage G. Ultrasound examination of carotid and vertebral arteries. *Eur Radiol* 2001; 11: 1521-1534

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller C, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363:1597–1607

Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965; 14: 56-61

Mendiz OA, Fraguas H, Lev GA, Valdivieso LR, Favalaro RR. Transcatheter aortic valve implantation without balloon predilation: A single-center pilot experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 292-297

Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J Jr. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976; 2:1326-1328

Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996; 27: 1817-1820

Naber CK, Ghanem A, Abizaid AA, Wolf A, Sinning JM, Werner N, Nickenig G, Schmitz T, Grube E. First-in-man use of a novel embolic protection device for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2012; 15: 43–50

Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9–13

Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis RJ, Dager AE, Amat-Santos IJ, Cheung A, Ye J, Binder RK, van der Boon RM, Van Mieghem N, Benitez L, Pérez S, Lopez J, San Roman JA, Doyle D, DeLarochelière R, Urena M, Leipsic J, Dumont E, Rodes-Cabau J. Timing, predictive factors and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2012; 126: 3041–3053

Oh SH, Lee JG, Na SJ, Park JH, Choi YC, Kim WJ. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level. *Arch Neurol* 2003; 60: 37-41

Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, Fimmers R, Flacke S, Layer G, Pohl C, Luderitz B, Schild H, Sommer T. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003; 361: 1241-1246

Partridge JS, Harari D, Dhesei JK. Frailty in the older surgical patient: a review. *Age Aging* 2012; 41: 142–147

Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M, Maroco J, Simoes MR, Galasko D, de Mendonca A. Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people-the ADCS/MCI/ADL scale. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 703-709

Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1006-1018

Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation* 1991; 84: 2383-2397

Petty GW, Khandheria BK, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease: A population-based study. *Stroke* 2000; 31: 2628-2635

Poeze M, Froom A-H, Greve JW, Rambay G. D-lactate as an early marker of intestinal ischaemia after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 1998; 85:1221–1224

QualityMetric Incorporated, 2011: The SF12<sup>®</sup> Health Survey: An even shorter Health Survey. <http://www.sf-36.org/tools/sf12.shtml#version2> (Zugriffsdatum: 21.05.2011)

Reeves ST, Glas KE, Eltzhig H, Mathew JP, Rubenson DS, Hartman GS, Shernan SK. Guidelines for performing a comprehensive epicardial echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 427-437

Rumberger JA, Behrenbeck T, Bell MR. Determination of ventricular ejection fraction: a comparison of available imaging methods. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 860-870

Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20: 310-319

Rodes-Cabau J, Dumont E, Boone RH, Larose E, Bagur R, Gurvitch R, Bedard F, Doyle D, De Larocheliere R, Jayasuria C, Villeneuve J, Marrero A, Cote M, Pibarot P, Webb JG. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 18-28

Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006; 35: 526–529

Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359

Sainsbury A, Seebass G, Bansal A, Young JB. Reliability of the Barthel index when used with older people. *Age Ageing* 2005; 34: 228-232

Salinas P, Moreno R, Lopez-Sendon JL. Transcatheter aortic valve implantation: Current status and future perspectives. *World J Cardiol* 2011; 3: 177–185

Schoning M, Walter J, Scheel P. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 1994; 25: 17–22

Sharp LK, Lipsky MS. Screening for depression across the lifespan: a review of measures for use in primary care settings. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1001–1008

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

Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-2198

Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288-292

Stolz E, Gerriets T, Kluge A, Klovekorn WP, Kaps M, Bachmann G. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and neurobiochemical markers after aortic valve replacement: implications for future neuroprotective trials? *Stroke* 2004; 35: 888-892

Strnad J, Bahro M. Depressionen im Alter. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1999; 129: 1162-1170

Sundermann S, Dademasch A, Praetorius J, Kempfert J, Dewey T, Falk V, Mohr FW, Walther T, Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 33–37

Tops L, Wood D, Delgado V, Schuijff JD, Mayo JR, Pasupati S, Lamers FPL, van der Wall EE, Schalij MJ, Webb JG, Bax JJ. Noninvasive evaluation of the aortic root with

multislice computed tomography: implications for transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 321–330

Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-268

Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215–1222

Wagle J, Farner L, Flekkoy K, Bruun WT, Sandvik L, Fure B, Stensrod B, Engedal K. Early post-stroke cognition in stroke rehabilitation patients predicts functional outcome at 13 months. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 31: 379-387

Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, Doss M, Borger MA, Schuler G, Glogar D, Fehske W, Wolner E, Mohr FW, Mack M. Transapical minimally invasive aortic valve implantation. Multi-center experience. *Circulation* 2007; 116 (suppl): 240–245

Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care* 1996; 34: 220-233

Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, Lee M, Masson JB, Thompson C, Moss R, Carere R, Munt B, Nietlispach F, Humphries K. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3009-3016

Weber M, Hamm C. Biomarker zur Abschätzung des Schweregrades der Aortenklappenstenose. *Herz* 2006; 31: 658–663

Wilk CM, Gold JM, Bartko JJ, Dickerson FF, Wayne S, Knable M, Randolph C, Buchanan RW. Test-Retest Stability of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 838-844

Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, Yagi M, Nagashima M, Fujii S, Koyanagi R, Ogawa H, Hagiwara N, Haze K, Sumiyoshi T, Honda T. Serum creatinine on admission predicts long-term mortality in acute myocardial infarction patients undergoing successful primary angioplasty: data from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction (HIJAMI) Registry. *Circ J* 2007; 71: 1354-1359

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research* 1983; 17: 37–49

Young FB, Weir CJ, Lees KR. Comparison of the National Institutes of Health Stroke Scale with disability outcome measures in acute stroke trials. *Stroke* 2005; 36: 2187–2192

Yuh WT, Crain MR, Loes DJ, Greene GM, Ryals TJ, Sato Y: MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *Amer J Neuroradiol* 1991; 12: 621-629

Zajarias A, Cribier AG. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1829 –1836

Zietemann V, Machens P, Mielck A. Soziale Kontakte und Depression bei geriatrischen Patienten: Gibt es einen Einfluss von Geschlecht? *Gesundheitswesen* 2007; 69: 345–352

## 7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und gleichzeitig Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Ghanem für die Bereitstellung des Themas, die kritischen Diskussionen und die wegweisenden Kommentare. Seine fachliche Expertise, seine Zielstrebigkeit und nicht zuletzt seine Geduld ermöglichten erst diese Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Georg Nickenig bedanken, der als Direktor der Medizinischen Klinik und somit federführend auf dem Gebiet der interventionellen Aortenklappenimplantation diese Arbeit ermöglicht hat.

Bei Herrn Dr. med. Andreas Müller möchte ich mich für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die Befundung der MRT-Sequenzen herzlich bedanken.

Des Weiteren danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Malte Sinning für seinen Einsatz zur Organisation der Studienabläufe und Datenbankbetreuung.

Bei Frau Dr. med. Justine Kocurek, Hannah Steinhäuser und Rebecca Fiestera aus meiner Arbeitsgruppe möchte ich mich ganz herzlich für ihre tatkräftige Unterstützung und Zusammenarbeit bedanken. Sie standen mir jederzeit mit Rat und Tat zur Verfügung. Sie haben durch ihre Arbeit einen nicht unerheblichen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet.

Zum Schluss gilt mein besonderer Dank meinen Eltern und meinen Freunden, die diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht haben. Ihre umfassende Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung gaben mir stets den nötigen Rückhalt.

## 8. Lebenslauf

(nur in der gedruckten Ausgabe vorhanden)

Originalarbeiten:

- Prognostic value of cerebral injury following transfemoral aortic valve implantation (TAVI). *EuroIntervention* 2013; 8: 1296-1306
- Cognitive Trajectory After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 615-624