

**Prospektive Untersuchungen zur kognitiven Funktion nach  
transvaskulärer Aortenklappenimplantation – Untersuchungen zur  
technischen Durchführbarkeit und Sicherheit eines intravaskulären  
Filtersystems zur zerebralen Embolieprotektion**

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

Marieke Vogel  
aus Siegen  
2015

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Alexander Ghanem
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Bauer

Tag der Mündlichen Prüfung: 31.07.2015

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>12</b>
2.1	Studienprotokoll.....	12
2.2	Klinische Parameter.....	14
2.2.1	National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).....	14
2.2.2	Modified Rankin Scale (MRS).....	15
2.3	Neuropsychologische Diagnostik.....	15
2.3.1	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS).....	15
2.3.2	Minimental - State - Examination (MMSE).....	19
2.4	Lebensqualität und alltägliche Fähigkeiten.....	19
2.4.1	Funktioneller Status .....	19
2.4.2	Barthel-Index .....	20
2.4.3	Lebensqualität .....	20
2.4.4	Gebrechlichkeit .....	20
2.4.5	Depression.....	21
2.5	Zerebrale diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie.....	21
2.6	Laborchemische Parameter.....	23
2.7	Echokardiographie.....	24
2.8	Farbkodierte Duplex-Sonographie der hirnersorgenden GefäÙe.....	24
2.9	Linksherzkatheteruntersuchung und selektive Koronarangiographie.....	25
2.10	Intravaskuläres Filtersystem.....	25
2.11	Transvaskuläre Aortenklappenimplantation.....	26
2.12	Statistische Analyse.....	28
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>29</b>
3.1	Patientenkollektiv.....	29

3.2	Untersuchungsergebnisse.....	35
3.2.1	Technische Durchführbarkeit des Claret CE Pro™-Systems .....	35
3.2.2	Komplikationen des Claret CE Pro™-Systems.....	35
3.2.3	Fokal-neurologische und kognitive Leistungsfähigkeit .....	36
3.2.3.1	Fokal-neurologische Leistungsfähigkeit anhand des NIHSS.....	36
3.2.3.2	Kognitive Leistungsfähigkeit anhand der RBANS-Testbatterie.....	36
3.2.4	Kognitives Defizit .....	39
3.2.5	Potentielle Risikofaktoren für fokal-neurologische und kognitive Defizite.....	40
3.2.5.1	Potentielle Risikofaktoren für fokal-neurologische Defizite.....	40
3.2.5.2	Potentielle Risikofaktoren für ein kognitives Defizit.....	42
3.2.6	Zerebral diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie .....	44
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
4.1	Studienlimitierende Faktoren.....	54
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>55</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	=	Apparent diffusion coefficient
ADCS	=	Alzheimer's Disease Cooperate Study
ADL	=	Activities of Daily Living
AKS	=	Aortenklappenstenose
BMI	=	Body mass index
CW	=	Continious wave
dw-MRT	=	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EKG	=	Elektrokardiographie
FLAIR-Sequenz	=	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FND	=	Fokal-neurologisches Defizit
GDS	=	Geriatrische Depressionsskala
GFR	=	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	=	Hämoglobin
HITS	=	High-intensity transient signals
ICD	=	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
i.v.	=	Intravenös
KD	=	Kognitives Defizit
KHK	=	Koronare Herzkrankheit
KÖF	=	Klappenöffnungsfläche
Log. EuroSCORE	=	Logistischer EuroSCORE
MCI	=	Mild cognitive impairment
MCS	=	Mental Component Summary Scale
MMSE	=	Minimental-State-Examination
MRT	=	Magnetresonanztomographie
MW	=	Mittelwert
NIHSS	=	National Institute of Health Stroke Scale
NSE	=	Neuronenspezifische Enolase
Nt-pro BNP	=	N-terminal Brain Natriuretic Peptide
NYHA-Klassifikation	=	New York Heart Association Klassifikation
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
SD	=	Standardabweichung
STS	=	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	=	Transcatheter aortic valve implantation
TCD	=	Transcranieller Doppler
TIA	=	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	=	Thrombolysis in myocardial infarction
T2-TSE	=	T2-gewichtetes Turbo Spinecho MRT



## 1. Einleitung

Die kardialen Klappenerkrankungen sind bedeutende Erkrankungen der heutigen Zeit und eine große gesundheitspolitische Herausforderung. Mit einer Prävalenz von 4,6 % bei Patienten ab 75 Jahren (Salinas et al., 2011) und einer Prävalenz bis zu 8 % bei einem Durchschnittsalter von 85 Jahren (Lindroos et al., 1993) gilt dabei die Aortenklappenstenose als die häufigste Klappenerkrankung in Europa (Iung et al., 2003). Aufgrund des demographischen Wandels und der damit immer älter werdenden Gesellschaft nimmt die Prävalenz stetig zu (Nkomo et al., 2006).

Erste klinische Symptome und eine daraufhin rasche Verschlechterung der Prognose manifestieren sich nach einer langen Latenz der Beschwerdefreiheit. Mit ersten Anzeichen in Form von Synkopen, Dyspnoe und Angina pectoris steigt die Todesrate in den darauffolgenden 2 bis 5 Jahren auf bis zu 50 % an (Leon et al., 2010). Durch die Verengung der Herzklappe kommt es zu einem systolischen Druckgefälle (Gradient) zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Als Folge einer dadurch entstehenden linksventrikulären Druckbelastung resultiert eine konzentrische Hypertrophie und im weiteren Verlauf eine Koronar- und Herzinsuffizienz. Bedingt durch die valvuläre Herzinsuffizienz kommt es zur obstruktionsbedingten Reduktion des Herzzeitvolumens und des koronaren Blutflusses. Es resultieren Angina pectoris-Beschwerden und Synkopen. Die Dyspnoe entsteht durch die pulmonale Kongestion.

Studien konnten belegen, dass Patienten mit einer rein medikamentösen Therapie eine schlechtere Prognose haben als solche, die einen prothetischen Ersatz der Aortenklappe erhalten (Salinas et al., 2011). Der konventionelle chirurgische Aortenklappenersatz minimiert die Symptome und zeigt bei Patienten mit niedrigem operativem Risiko eine akzeptable Mortalität. Sie gilt bei Patienten ohne Risikofaktoren als Standardtherapie zur Behandlung der Aortenklappenstenose.

Jedoch konnte bislang ein Drittel der Betroffenen aufgrund multipler Risikofaktoren und dem damit verbundenen erhöhten Mortalitätsrisiko nicht operiert werden (Leon et al., 2010). Zu den Risikofaktoren zählen u.a. das hohe Alter und eine linksventrikuläre Dysfunktion. Die peri-operative Mortalitätsrate liegt bei 6,4 % und steigt mit zunehmenden Komorbiditäten, wie z.B. der Erkrankung an einer chronischen Lungener-

krankung, Niereninsuffizienz oder zerebrovaskulären Vorerkrankungen exponentiell an (Astor et al., 2000).

In den letzten Jahren hat sich ein neues Therapieverfahren für Patienten mit hohem peri-operativem Risikoprofil etabliert: die transvaskuläre Aortenklappenimplantation (TAVI – Transfemoral aortic valve implantation). Erstmals beschrieben durch Cribier et al. (2002), hat sie sich als gute Alternative für Patienten mit hohem und exzessivem OP-Risiko durchgesetzt. Die PARTNER-Publikation (Placement of Aortic Transcatheter Valve) bewies mit ihrer ersten randomisierten, kontrollierten Studie, dass die TAVI dem konservativ–medikamentösen Therapieansatz überlegen und bei Hochrisikopatienten mit dem operativen Klappenersatz vergleichbar ist (Smith et al., 2011).

Trotz verbesserter Prognose und Lebensqualität nach der Intervention, bleibt die TAVI nicht ohne Komplikationen. Als seltenes, jedoch bedrohlichstes Risiko der TAVI wird derzeit die peri-interventionelle Embolisation und das daraus resultierende Hirninfarkt-Risiko gesehen. Diesbezüglich ist das neue Verfahren insbesondere in der prozeduralen und frühen post-prozeduralen Phase dem chirurgischen Therapieansatz unterlegen. Während das Hirninfarkt- und TIA-Risiko nach 30 Tagen bei der TAVI mit 5,5 % verzeichnet wurde, lag es bei den operativ behandelten Patienten bei 2,4 % (Smith et al., 2011).

Seit der Erstbeschreibung durch Alain Cribier (2002) gilt es als eine große Herausforderung, die Rate der zerebralen Embolien zu minimieren und den prognostischen Nutzen damit zu verbessern (Kempfert und Walther, 2012). Erhöhte Embolieraten wurden während der mechanischen Manipulation in Form von Kathetereinführungen, Ballondilatation und der retrograden Klappenimplantation festgestellt (Kahlert et al., 2012). MRT-Studien wiesen eine zerebrale peri-interventionelle Embolierate von bis zu 84 % auf (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodés-Cabau et al., 2011). Die zerebrale diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie ermöglicht die Detektion und Lokalisierung der Embolien von hoher Sensitivität und Spezifität. Sie wurde schon zuvor bei kardiovaskulären Eingriffen als Bildgebung eingesetzt (Omran et al., 2003). Bei den zerebralen Embolien wird zwischen „stummen“ und „apparenten“ Läsionen unterschieden. Als apparente Läsionen werden dabei diejenigen bezeichnet, die sich in Form von neurologischen Defiziten wie z.B. Hemiparesen, Aphasien oder Parästhesien zeigen. „Stumme“ Läsionen sind in der Bildgebung (dw-MRT) sichtbar, haben aber kein

deutliches klinisches Korrelat. Dabei liegt die Rate der apparenten zerebralen Embolien bei 1-7 % (Smith et al., 2011), die der „stummen“ Embolien bei 73-84 % (Ghanem et al., 2012). Die Frage, in wieweit die „stummen“ zerebralen Läsionen zu neurologischen und kognitiven Leistungseinbußen führen, ist bisher noch nicht ausreichend geklärt, werden aber sehr stark vermutet (Vermeer et al., 2003).

Strategien zur Umgehung risikobehafteter Interventionsschritte sind die „direkte“ Intervention ohne vorherige Ballondilatation (Grube et al., 2011) und das peri-prozedurale Einführen von distalen Filtersystemen (Ghanem et al., 2012; Naber et al., 2012).

Beispielsweise werden distale Emboliefiltersysteme regelhaft bei der interventionellen Revaskularisierung hirnversorgender Gefäße eingesetzt und auch in den Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen, um die Emboliebelastung zu vermindern (Bonati et al., 2010).

In Meta-Analysen konnte eine Reduktion der zerebralen Embolien und ein damit verbessertes Outcome objektiviert werden (Garg et al., 2009). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Einsatz von Emboliefiltersystemen bei der TAVI vorteilhaft ist.

Ziel dieser Studie ist es, die klinische Durchführbarkeit und Sicherheit eines für die TAVI entwickelten bilateralen Filtersystems zu evaluieren. Ferner wird in der vorliegenden Arbeit untersucht in wieweit die zerebralen Embolien in Zusammenhang mit fokalneurologischen Defiziten und kognitiven Leistungseinbußen stehen und ob die Nutzung eines Filtersystems die Rate an zerebralen Embolien reduzieren kann.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studienprotokoll

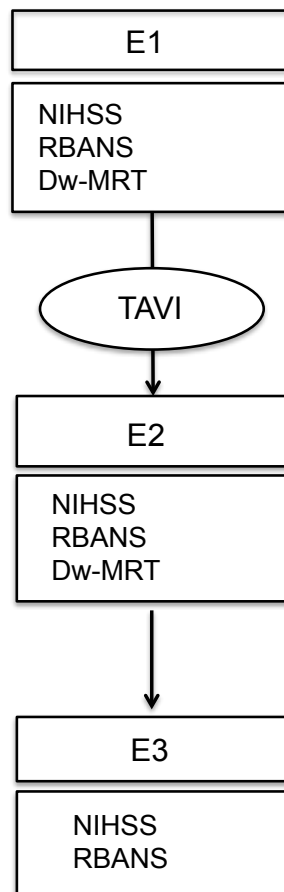
In die Studie zur Ermittlung der Durchführbarkeit und Sicherheit des Claret CE Pro<sup>TM</sup>-Systems wurden im Zeitraum von April 2011 bis März 2012 63 Patienten anhand der Kriterien der European Association of Cardio-Thoracic Surgery und der European Society of Cardiology (Vahanian et al., 2008) eingeschlossen. Die Indikationsstellung erfolgte in der interdisziplinären Herzkonferenz mit Kardiologen und Herzchirurgen zur Ermittlung der individuellen Auswahl der Therapie. Das Claret CE Pro<sup>TM</sup>-System wird transvaskulär vor dem Einbringen der Aortenklappenprothese zum Schutz vor zerebralen Embolisationen während der Klappenimplantation in den *Truncus brachiocephalicus* und die linke *A. carotis communis* eingesetzt. Zu den Einschlusskriterien zählten die elektive Durchführbarkeit der TAVI, ein Durchmesser der *A. carotis sinistra* von über 3 mm und der *A. brachiocephalica* von über 9 mm sowie die schriftliche Einwilligung des Patienten zu dem Eingriff.

Alle Patienten, denen in interdisziplinärem Konsens (Kardiologie und Herzchirurgie) eine TAVI angeraten wurde, sind für den Studieneinschluss evaluiert worden. Die Patienten wurden konsekutiv und prospektiv in die Studie eingeschlossen und nachbeobachtet. Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien wurden mittels TAVI unter Embolieprotektion mit dem Claret CE<sup>TM</sup> behandelt (Gruppe 2). Patienten vor Initialisierung und nach Abschluss der Studie sowie Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten wurden mittels TAVI ohne Embolieprotektion behandelt, was derzeit dem von den Fachgesellschaften empfohlenen „best practice“ Vorgehen entspricht (Gruppe 1). Die Untersuchungen erfolgten zu jeweils drei verschiedenen Zeitpunkten.

Zur Ermittlung des allgemeinen Risikoprofils sowie zur Erhebung des Mortalitäts- und peri-interventionell auftretenden Hirninfarktrisikos wurden zum Zeitpunkt E1 (Prä-interventionell) der logistische EuroSCORE (Nashef et al., 1999), der STS-Score für Mortalitätsrisiko und der STS-Score für Hirninfarktrisiko abgeschätzt (Ad et al., 2007; Anderson, 1994). Zudem wurden neben der Erhebung der Anamnese auch ein Elektrokardiogramm durchgeführt und zahlreiche serologische Parameter (s.u.) bestimmt. Die Lebensqualität wurde anhand von etablierten Testverfahren objektiviert, welche zu den Zeitpunkten E1 und E3 (3 Monate post-interventionell) durchgeführt worden sind. Die

kognitive und fokal-neurologische Leistungsfähigkeit konnte mittels standardisierter Testbatterien bestimmt werden. Die Einschätzung der kognitiven Leistung erfolgte mittels RBANS, die fokal-neurologischen Defizite konnten mit dem NIHSS erfasst werden. Beide Tests erfolgten zu allen 3 Zeitpunkten.

Klinische Untersuchung, neuropsychologische Diagnostik, TTE und TEE, Abnahme serologischer Parameter, 12-Kanal-EKG und MRT wurden zusätzlich 2 bis 7 Tage post-interventionell (E2) durchgeführt (s. Abb.1).



**Abb.1:** Studienprotokoll: Zur Beurteilung neurologischer Defizite wurde neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) durchgeführt. Die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgte anhand einer neuropsychologischen Testbatterie (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)). Beide Tests wurden zu allen drei Zeitpunkten angewandt. Zur Darstellung zerebraler Läsionen wurde eine Schnittbilddiagnostik in Form einer zerebralen diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (dw-MRT) bzw. Computertomographie (CCT) zum Zeitpunkt E1 und E2 angefertigt.

Zu den Ausschlusskriterien der prospektiven Studie zählten die fehlende Einwilligung oder Einwilligungsfähigkeit des Patienten, eine akute Entzündung in Form einer Endokarditis oder Sepsis, bekannte Allergien sowohl gegen das Kontrastmittel, als auch gegen post-interventionell eingesetzte Medikationen, atherosklerotische Veränderungen im Stromgebiet von Becken und Bein, kürzlich stattgefundenere thrombembolische Ereignisse, Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz > Grad III, ein atrialer oder linksventrikulär sitzender Thrombus und eine maligne Erkrankung mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr. Zu den Ausschlusskriterien der Einbringung des Claret CE Pro<sup>TM</sup> zählten die notfallmäßig durchgeführte TAVI, eine Karotisstenose über 70 %, Gefäßanomalien am Eingang des *Truncus brachiocephalicus* oder der linken *A. carotis communis*, Erkrankungen des Gerinnungssystems, renale Insuffizienz mit einem Kreatinin > 2,5 mg/dl, ein kürzlich erlittener Hirninfarkt (in den letzten 3 Monaten), sowie eine gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 6 Monate (Naber et al., 2012).

Patienten mit Kontraindikationen gegen die Magnetresonanztomographie wie eine Schrittmacher- und ICD-Implantation oder Klaustrophobie wurden ausgeschlossen.

Die Durchführung der Diagnostik und Implantation fand in überwiegenden Teilen in der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Bonn statt. Die Tests wurden stets sitzend und in ruhiger Atmosphäre auf Normalstation (E1, E2) bzw. in der kardiologischen Ambulanz (E3) durchgeführt.

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 261/10).

## **2.2 Klinische Parameter**

### **2.2.1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)**

Der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) gilt als ein starker Prädiktor für das Überleben nach einem Hirninfarkt (Muir et al., 1996) und wurde in der vorliegenden prospektiven Studie im Rahmen der Anamnese zu allen drei Zeitpunkten erhoben. Der NIHSS gilt in dem Zeitraum von 3 Monaten als präzise, sensitiv und spezifisch in der Vorhersage des Outcomes nach Eintreten eines Hirninfarkts (Muir et al., 1996). Anhand von 15 Fragen wurden der Bewusstseinszustand, das Sichtfeld, die Sehstärke, eine

evtl. vorhandene Gesichtsparalyse, die Extremitätenataxie, der Verlust der Sensibilität, die Sprachfähigkeiten und eine Dysarthrie beurteilt. Als Goldstandard wird der NIHSS eingesetzt, um im klinischen Alltag Veränderungen in Form eines Apoplexes zu detektieren (Kahlert et al., 2010). Seine gute klinische Durchführbarkeit macht ihn zur Diagnosefindung eines Apoplexes nach Herzkathetereingriffen nützlich (Hamon et al., 2008). Anhand seines Endergebnisses lässt sich sowohl der Schweregrad des Apoplexes als auch die Größe des neurologischen Defizits abschätzen. Ab einem Wert  $\geq 1$  wird von einem fokal-neurologischen Defizit gesprochen (Young et al., 2005). Es kann mithilfe des NIHSS standardisiert erfasst und quantifiziert werden.

### 2.2.2 Modified Rankin Scale (MRS)

Der Modified Rankin Scale dient zur Erfassung der körperlichen Beeinträchtigung nach einem Hirninfarkt bzw. zur Objektivierung der gesundheitlichen Regenerierung nach diesem (Banks und Marotta, 2006). Er wurde bei Patienten mit post-interventionellem Hirninfarkt innerhalb des 3-Monats-Follow up angewandt. Die Skala besteht aus gut definierten und einfach zu verstehenden Gradeinteilungen. Sie gilt als valides Testinstrument im klinischen Alltag (Banks und Marotta, 2006).

Grade	Beschreibung
0	Keine Symptome mehr
1	Keine relevante Beeinträchtigung: Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten
2	Leichte Beeinträchtigung: Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt
3	Mittelschwere Beeinträchtigung: Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Höhergradige Beeinträchtigung: Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe
6	Tod infolge des Apoplex

**Tab.1:** Modified Rankin Scale: Gradeinteilung und Beschreibung der körperlichen Beeinträchtigung nach einem Hirninfarkt

## 2.3 Neuropsychologische Diagnostik

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

In dieser Studie galt der RBANS als eines der wichtigsten kurzfristig wiederholbaren Testinstrumente zur Identifikation und Quantifizierung eines kognitiven Defizits. Er

wurde vor dem Eingriff erhoben, um einen Ausgangswert zu ermitteln. Anschließend erfolgte ein Vergleich mit den Ergebnissen von E2 und E3.

Der RBANS gilt in einer gesunden, älteren Bevölkerung als sensitiv und spezifisch (Duff et al., 2003, 2004, 2005, 2010). Auch in Bezug auf die Testung eines kognitiven Defizits basierend auf Schizophrenie (Gold et al., 1999; Wilk et al., 2002) und einer Alzheimer-erkrankung (Karantzoulis et al., 2013) lässt sich der RBANS als ein valides Testobjekt einsetzen. Gaita et al. (2013) bewiesen mit ihrer Studie, dass der RBANS auch bei kardialen Erkrankungen valide eingesetzt werden kann, um die kognitive Leistungsfähigkeit zu erfassen. Dort zeigte sich, dass Patienten mit paroxysmalem oder permanentem Vorhofflimmern eine erhöhte Rate an stummen zerebralen Ischämien besaßen und im RBANS schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe erzielten.

Die kognitiven Leistungsfähigkeiten konnten mithilfe des RBANS alters-, geschlechts- und bildungsneutral getestet und verglichen werden. Er erwies sich daher als ein valides Testinstrument im Rahmen dieser Studie.

Der RBANS teilt sich in 5 Untergruppen, in denen mithilfe von 12 Subtests die Bereiche Kurzzeitgedächtnis, visuelle und konstruktive Leistungsfähigkeit, sprachliche Fähigkeiten, Konzentrationsfähigkeit und Langzeitgedächtnis abgefragt werden. Die jeweiligen Untergruppen ergeben Einzelwerte und werden zu einem Gesamtwert addiert, der alterskorrigiert einen Vergleich zwischen den verschiedenen Altersgruppen zulässt (Randolph et al., 1998).

Um einen Lerneffekt an E2 und E3 zu verhindern, wurden 2 Versionen (A und B) eingesetzt, die in Ablauf und Aufbau vergleichbar sind. Dabei wurde Version B zum Zeitpunkt E2 und Version A vor TAVI und 3 Monate später (E3) angewandt.

Die Reihenfolge der 5 Domänen sah zu jedem Zeitpunkt folgendermaßen aus:

- 1) Das „Kurzzeitgedächtnis“ (Immediate memory) wurde anhand von 2 Subtests geprüft. Die aus 10 Begriffen bestehende „Wortliste“ (List learning) wurde dem Patienten viermal vorgetragen und sollte nach jedem Vorlesen in beliebiger Reihenfolge wiederholt werden. Jeder richtig genannte Begriff zählte einen Punkt. Diese wurden am Ende der 4 Versuche addiert. In dem zweiten Teil „Geschichte erinnern“ (Story memory) bekam der Patient eine Geschichte mit 12



enthaltenen Nomen und Verben vorgelesen, die er in möglichst gleichem Wortlaut wiederholen musste. Bei insgesamt 2 Versuchen gab es pro Versuch und richtig genanntem Begriff 1 Punkt, die zu einem Gesamtwert addiert wurden.

- 2) Mithilfe von 2 Subtests wurde der Bereich „visuelle und konstruktive Leistungsfähigkeit“ (Visuospatial/Constructional) abgefragt.
  - a) „Figur abzeichnen“ (Figure copy): Eine geometrische Figur bestehend aus 10 Einzelsymbolen, sollte möglichst detailgetreu nachgezeichnet werden. Dem Patienten wurde dabei das Original zum Abzeichnen vorgelegt. Pro richtig gezeichnetem Element und richtiger Platzierung gab es einen Punkt.
  - b) „Linien“ (Line orientation): Dem Patienten wurden 10 Blätter mit jeweils 2 Objekten vorgelegt, auf denen im oberen Bild 13 Linien, beziffert mit 1-13, von 0 bis 180° angeordnet waren, und auf denen im unteren Bild nur 2 Linien zu sehen waren. Die Aufgabe des Patienten bestand darin, die im unteren Bild dargestellten Linien einer auf dem oberen Bild bezifferten Linie zuzuordnen. Jede richtige Antwort ergab einen Punkt.
- 3) Die dritte Domäne beschäftigte sich mit der „Sprache“ (Language). In wiederum 2 Subtests galt es, diesen Bereich abzudecken und evtl. vorhandene Defizite zu identifizieren. Bei dem Test „Bilder benennen“ (Picture naming) wurden dem Patienten 10 Bilder mit alltäglichen Gegenständen vorgelegt, die daraufhin richtig benannt werden mussten. Jedes richtig bezeichnete Bild zählte einen Punkt. Direkt folgend wurde im Untertest „Wortflüssigkeit“ (semantic fluency) der Patient aufgefordert innerhalb einer Minute so viele Begriffe zum Thema „Obst“ (Version A) oder „Zootiere“ (Version B) aufzuzählen, wie ihm einfielen. Die Gesamtsumme resultierte aus der Addition der einzelnen Punkte für jeden genannten Begriff.
- 4) In der vorletzten Domäne, in der es um die „Aufmerksamkeit/Konzentration“ (Attention) ging, wurden dem Patienten zunächst in dem ersten von 2 Subtests Zahlenreihen aufgesagt, beginnend mit 2 Zahlen, die in jeder Runde bis auf 9 Zahlen vermehrt wurden. Der Patient wurde daraufhin aufgefordert, nach jeder Reihe die Zahlen in richtiger Abfolge zu wiederholen. Kam es in der ersten Wiederholung zu einem Fehler, so wurde eine alternative Zahlenreihe aufgesagt. Wurde diese erneut falsch nachgesprochen, war der Test an dieser Stelle beendet. Je nach Anzahl der Wiederholungen gab es pro richtig genannter Zahl

bis zu 2 Punkte. Im Zahlen-Symbol-Test wurden 9 Symbole mit der jeweiligen Zahl 1 bis 9 beziffert. Anschließend wurde der Patient gebeten, sich diese anzuschauen. Darauf folgend wurde ihm ein Blatt vorgelegt, auf dem die Symbole wiederkehrend in verschiedener Reihenfolge aufgelistet waren. Innerhalb von 90 Sekunden sollten nun so viele Symbole wie möglich in die jeweilige Zahl kodiert werden. Dabei lag dem Patienten die Kodierungsliste vor.

- 5) Die letzte Domäne des RBANS stand unter dem Überbegriff „Langzeitgedächtnis“ (Delayed memory). Diese gliederte sich in 4 Subtests. Dabei wurden sämtliche Begriffe aus dem 1. und 2. Teil abgerufen. Zunächst wurde der Patient aufgefordert, die Wortliste aus 1a) abzurufen. Jeder richtig genannte Begriff zählte einen Punkt. Im nächsten Test „Wortliste wiedererkennen“ wurden dem Patienten eine Reihe von Wörtern vorgelesen, in der sich die 10 Begriffe aus der Wortliste befanden und mit 10 fremden Wörtern vermischt wurden. Für jeden richtig erkannten Begriff aus der Wortliste gab es wiederum einen Punkt.

Im nächsten Teil wurde der Patient aufgefordert, die Geschichte aus der 1. Domäne zu rekapitulieren. Nannte er richtige Nomen und Verben aus dieser, bekam er einen Punkt. Zuletzt ging es darum, sich an die geometrische Figur aus 2b) zu erinnern, die sich aus 10 Symbolen zusammensetzte. Der Patient sollte diese nun aus freier Hand und ohne Vorlage aufzeichnen. Es gab einen Punkt pro richtig gezeichnetem Symbol und einen Punkt für die richtige Anordnung der Symbole innerhalb der Figur.

Die Ergebnisse der Subtests wurden nun innerhalb ihrer Domäne in einer alters-, bildungs- und geschlechtskorrigierten Tabelle zu einem Wert zusammengebracht und ergaben einen Punktwert pro Domäne. Diese wurden dann zu einem Gesamtergebnis addiert. Mithilfe einer weiteren Tabelle ließ sich der normierte Gesamtwert ermitteln.

Nach Gold et al. (1999) und Randolph et al. (1998) liegt der Mittelwert der einzelnen Domänen, aber auch der normierte Gesamtwert bei 100 mit einer Standardabweichung von 15 Punkten. Liegt das Ergebnis des normierten Gesamtwertes vor TAVI (E1) mehr als 1,5 Standardabweichungen unter dem des Normalkollektivs, so entspricht der kognitive Status des Patienten einem „mild cognitive impairment“ (MCI). Ein frühes kognitives Defizit wird definiert als ein Abfall des Gesamtpunktwertes zum Zeitpunkt E2

um mehr als eine Standardabweichung, verglichen mit dem Ausgangswert vor TAVI (Duff et al., 2008).

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

Die Minimental State Examination (MMSE) gilt als ein valides Testinstrument zur Identifizierung einer vorhandenen kognitiven Einschränkung (Folstein et al., 1975). Der Test dauert nicht länger als 10 min und enthält insgesamt 11 Fragen bzw. Aufgaben zu den Bereichen „Orientierung“ (zeitlich, örtlich und zur eigenen Person), „Kurzzeitgedächtnis“, „Aufmerksamkeit“ sowie „visuelle und konstruktive Leistungsfähigkeit“. Er ist einfach in seiner Handhabung und zeigt eine hohe Reliabilität. Somit eignet er sich für den Vergleich kognitiver Fähigkeiten über einen bestimmten Zeitraum hinweg und zeigt dabei einen nur geringen Lerneffekt. Insgesamt lässt sich ein Punktwert von 30 erreichen. Eine Punktzahl  $\leq 25$  entspricht einer leichten kognitiven Einschränkung, während bei einem Wert  $\leq 20$  von einer schweren Beeinträchtigung im Sinne einer ausgeprägten dementiellen Entwicklung ausgegangen werden muss (Folstein et al., 1975).

## **2.4 Lebensqualität und alltägliche Fähigkeiten**

### **2.4.1 Funktioneller Status**

Innerhalb der vorliegenden Studie wurde der ADCS-MCI-ADL Test (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Mild Cognitive Impairment-Activities of Daily Living) verwendet, um festzustellen, ob Einschränkungen in der Selbständigkeit des Patienten vorlagen. Der Test beinhaltet Fragen zu den alltäglichen Fähigkeiten wie das Telefonieren, das Medikamente einnehmen, das Termine-Merken (z.B. Arzttermine), das Autofahren, das Ankleiden oder die Körperpflege. Der ADCS-MCI-ADL eignet sich gut, um die Alltagsfähigkeiten und Leistungsfähigkeit des Patienten vor und nach TAVI objektiv zu vergleichen. Die hohe Reliabilität erlaubt eine gute Beurteilung im mittelfristigen Verlauf (Pedrosa et al., 2010). Die Fragen bezogen sich auf die letzten 4 Wochen und es konnte eine maximale Punktzahl von 54 erreicht werden (Galasko et al., 1997). Wurde ein Punktwert unter 44 ermittelt, so war dies ein Hinweis auf eine Einschränkung in der alltäglichen selbstständigen Lebensführung (Pedrosa et al., 2010).

### **2.4.2 Selbständigkeit - Barthel-Index**

Der Barthel-Index ist ein Testinstrument zur Bewertung von alltäglichen Fähigkeiten und dient zur systematischen Erfassung und Beurteilung der Selbständigkeit (Mahoney und Barthel, 1965). Mithilfe des Tests kann ein Teil der alltäglichen Aktivitäten, wie die selbständige Verpflegung und die eigene Körperpflege, abgefragt und beurteilt werden. Erreicht werden konnte ein Punktwert zwischen 0 (vollständige Pflegebedürftigkeit) und 100 (vollständige Selbstständigkeit) (Mahoney und Barthel, 1965). Der Barthel-Index ist relevant im Rahmen der Beurteilung des Patienten im post-interventionellen Verlauf. Besonders bei älteren Patienten (Sainsbury et al., 2005) und bei Patienten mit Zustand nach einem Hirninfarkt (Heuschmann et al., 2005) besitzt der Barthel-Index eine hohe Reliabilität.

### **2.4.3 Lebensqualität -**

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

Um den mentalen und physischen Zustand des Patienten prä- und post-interventionell zu vergleichen, wurde der SF12v2 Test angewandt. Er beinhaltet 12 Fragen, beginnend mit der eigenen Einschätzung der Gesundheit, über Fragen zur Einschränkung in typischen Bewegungsabläufen im Alltag, bis hin zur Beurteilung des mentalen Gesundheitszustandes. Der SF12v2 ist die Kurzform des SF-36 mit gleicher Reliabilität, Validität und ähnlich hoher Aussagekraft (Cheak-Zamora et al., 2009; Ware et al., 1996). Die Fragen beziehen sich auf die jeweils letzten vier Wochen. Es lässt sich ein Endergebnis im Mittel von 50 Punkten erreichen mit einer Standardabweichung von  $\pm 10$  Punkten. Der Test dauert im Allgemeinen nicht länger als 3 min (Quality Metric, 2014).

### **2.4.4 Gebrechlichkeit**

Die Gebrechlichkeit eines Patienten hat negative Auswirkungen auf den post-interventionellen Verlauf und die Komplikationsrate (Dasgupta et al., 2009), sodass eine vorherige Einstufung von großer Bedeutung ist.

Um die Gebrechlichkeit des Patienten zu definieren, wird eine standardisierte Testreihe benötigt. Dies bietet die Edmonton Frail Skala, die sich durch eine hohe Validität und Reliabilität auszeichnet (Rolfson et al., 2006).

In den Risikostratifizierungsscores EuroSCORE und STS-Score wird die Gebrechlichkeit nicht erfasst, sodass die EFS als ein weiteres objektives Testverfahren hinzugezogen wurde. Eine maximal zu erreichende Punktzahl von 17 Punkten definiert eine hohe Gebrechlichkeit (Rolfson et al., 2006).

Der Test, bestehend aus 9 Untertests, wurde zu den Zeitpunkten E1 und E3 durchgeführt. Es wurden Fragen zur körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit, zum aktuellen Gesundheitszustand, zur Anzahl einzunehmender Medikamente, zur sozialen Unterstützung, zu vorherigen Krankenhausaufenthalten sowie zum subjektiven Wohlbefinden gestellt.

#### **2.4.5 Depression**

Eine Depression im Alter kann eine sogenannte „Pseudodemenz“ hervorrufen und damit ein kognitives Defizit vortäuschen. Das Erkennen einer Depression ist daher wichtig, um falsche positive Ergebnisse zu verhindern. Dazu eignet sich die deutsche Version der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) nach Yesavage vor und 3 Monate nach TAVI (Yesavage et al., 1983). Eine 15 Fragen enthaltende Kurzform der GDS trennt in depressiv und nicht-depressiv. Die Grenze liegt bei einem Punktwert von 7 P. (Sheikh und Yesavage, 1986). Eine von Gauggel et al. (1999) durchgeführte Studie bewies die Reliabilität und Validität der GDS bei einem älteren Patientenkollektiv. Erreicht der Patient ein Endergebnis zwischen 5 und 10 Punkten, so ist dies ein Hinweis auf eine leichte bis mäßige Depression. Ein Wert zwischen 11 und 15 Punkten deutet auf eine schwere Depression hin.

#### **2.5 Zerebrale diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie**

Das Vorkommen von peri- und post-interventionellen Embolien gilt als der größte Risikofaktor während und nach TAVI (Stolz et al., 2004). Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie hat sich als Goldstandard zur Detektion, Lokalisierung und Quantifizierung eines akuten durch Embolien hervorgerufenen Infarkts durchgesetzt

und etabliert (Ghanem et al., 2012; Kahlert et al., 2010). Sie wurde zu den Zeitpunkten E1 und E2 durchgeführt. Angelehnt an Ghanem et al. (2012) diente das in E1 erzeugte Bild als Vergleich und zur Feststellung bereits bestehender Pathologien (z.B. Mikroangiopathien, Infarkte oder Atrophien). Die Untersuchungen wurden mithilfe eines 1,5 Tesla Geräts (Philips Interna, Philips Medical Systems, Niederlande) durchgeführt. Die dort ermittelten Befunde wurden bezüglich des kognitiven und klinischen Status des Patienten von zwei erfahrenen, geblindeten Radiologen der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn mithilfe einer kommerziellen Software zur Bildanalyse (Viewform, Philips Medical Systems, Niederlande) begutachtet (Sequenzparameter bei Diffusionssequenzen: Echozeit: 78 ms; Repititionszeit: 2921 ms; Echoplanarbildfaktor: 77; Sichtfeld: 240 mm; Matrix: 128x256; Sektionsdicke: 5 mm; Intersektionslücke: 1 mm; Akquisitionszeit: 21,4 s).

Die Bilderzeugung erfolgte mittels elektromagnetischer Pulssequenzen, die sich besonders gut zur Abgrenzung eines fokalen Infarkts von gesundem Hirngewebe eignen. Dadurch konnte das genaue Volumen und die versorgende Hirnarterie ermittelt werden:

- Diffusionsgewichtete echoplanare Sequenz
- T2-gewichtete Turbo Spinecho (T2-TSE) und
- FLAIR- Turbo Spin Echo Sequenz.

Mithilfe des dw-MRT lässt sich durch die Messung mikroskopisch, stochastischer Bewegungen der Wassermoleküle (Stejskal und Tanner, 1965) frühzeitig eine Gewebeveränderung durch Ermittlung des Apparent diffusion coefficient (ADC) – einer gewebspezifischen Größe, die die Stärke der Bewegung der Wassermoleküle beschreibt – nach Gefäßverschluss nachweisen (Heiland und Sartor, 1999). Durch den Einstrom extrazellulären Wassers ins ischämische Gewebe resultiert eine Abnahme des ADC, die gemessen werden kann (Essig et al., 2000). In der T2-gewichteten Aufnahme zeigen sich die Ischämien hyperintens. Auch tertiäre Phänomene (T2-Verlängerung aufgrund eines vermehrten Wassergehalts durch Nekrose- und Resorptionsvorgänge) der pathophysiologischen Kaskade einer zerebralen Ischämie können erfasst werden, was diese Technik für die vorliegende Studie besonders interessant macht. Bei der Durchführung des dw-MRT entstehen Artefakte, die durch schnelle MR-Sequenzen (Echo-Planar-Imaging) minimiert werden können (Heiland und Sartor, 1999).

Die zweite angewandte Sequenz (T2 gewichtete TSE-Sequenz) kann neben Liquor auch andere Flüssigkeitsansammlungen nachweisen, wie zum Beispiel das ischämisch bedingte zytotoxische Hirnödem im Infarktareal (Yuh et al., 1991).

Die FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) Sequenz unterdrückt selektiv das Liquorsignal, sodass Läsionen mit verlängerter T2-Zeit besser dargestellt und vom Liquor abgegrenzt werden können. Besonders sensitiv zeigt sich diese Methode zur Erfassung kortikaler Infarkte (Brant-Zawadzki et al., 1996).

## **2.6 Laborchemische Parameter**

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde zu allen Zeitpunkten verschiedene Biomarker bestimmt. Dazu zählten Kreatinin (CREA Flex<sup>®</sup> Reagenz, Siemens, USA), Laktat (CREA Flex<sup>®</sup> Reagenz, Siemens, USA), Troponin I (CTNI Flex<sup>®</sup> Reagenz, Siemens, USA), Nt-pro BNP (PBNP Flex<sup>®</sup> Reagenz, Siemens, USA) und NSE (Liaison R NSE, Diasorin, Italien).

Kreatinin gilt als ein Vorhersagewert für erhöhte Mortalität nach TAVI (Sinning et al., 2010) und bedingt ein schlechteres Outcome im Langzeitverlauf (Garcia et al., 2013). Des Weiteren zeigt sich eine erhöhte Langzeitmortalität bei erhöhtem Kreatinin während eines akuten Myokardinfarkts (Yamaguchi et al., 2007). Aregger et al. (2009) konnten zeigen, dass ein prä-interventionell erhöhtes Kreatinin ein Risikofaktor für eine post-interventionell auftretende Niereninsuffizienz ist. Da das prä-interventionell bestimmte Kreatinin in die Berechnung sowohl des EuroSCORES (Nashef et al., 1999) als auch in die des STS-Scores einfluss (Anderson RP et al., 1994), ist dessen Bestimmung von großer Bedeutung.

Troponin Peptide treten ins Blut sobald es zu einer Schädigung der Herzmuskelzelle gekommen ist. Troponin I gilt als ein spezifischer und sensitiver Marker für die Feststellung eines akuten Myokardinfarkts (Adams et al., 1994; Cummins et al., 1987). Es ist valide im Rahmen von Myokardverletzungen (Babuin et al., 2005). Als Prädiktor für die Mortalität nach TAVI (Frank et al., 2013; Rodes-Cabau et al., 2011) besitzt es einen großen Stellenwert.

Nt-pro BNP gehört zur der Gruppe der Peptidhormone und wird durch die ventrikulären Herzmuskelzellen bei zunehmender Wandspannung infolge von Herzinsuffizienz oder Myokardischämie ausgeschüttet (Hall et al., 2004). Die Höhe korreliert zum einen mit

dem Grad der Stenose bei Patienten mit Aortenstenose (Weber et al., 2005), und zum anderen mit der Infarktgröße bei einer Myokardischämie (Ndrepepa et al., 2006). Spargias et al. (2011) konnten zeigen, dass ein erhöhtes NT-pro BNP prä-interventionell ein signifikanter Marker für die Mortalität nach TAVI darstellt, was diesen Parameter für die Studie interessant macht. Die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) gilt als ein sensitiver Marker für eine zerebrale Ischämie und korreliert mit der Infarktgröße (Oh et al., 2003). Jedoch wies die post-interventionelle Elevation dieses Serum-Surrogatparameters keine Assoziation zum Outcome nach TAVI auf (Ghanem et al., 2013).

## **2.7 Echokardiographie**

Die transthorakale und transösophageale Echokardiographie wurde durchgeführt, um die Funktion und Morphologie der Aortenklappe zu beurteilen. Die Darstellung erfolgte in der langen und kurzen Achse. Zudem wurde die Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe bestimmt und der Druckgradient über der Aortenklappenstenose gemessen (Franke und Kühl, 2006; Hoffmann et al., 1993). Dabei wurde die Untersuchung der Herzhöhlen sowie der Herzklappen anhand der Leitlinien der American Society of Echocardiography durchgeführt (Reeves et al., 2007). Es wurde stets ein konventionelles Ultraschallgerät (Philips iE33, Philips Niederlande) angewandt. Transthorakal wurde ein harmonischer Schallkopf verwendet (Frequenz: 1,5-3,6 MHz) und eine multiplanare Sonde (Frequenz: 7,5 MHz) für die transösophagealen Aufnahmen. Die Auswertung, Analyse und Randomisierung erfolgte mittels kommerzieller Software (Xcelera, Philips Niederlande) und wurde digital dokumentiert.

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

Die Vorteile der Duplex-Sonographie sind die zuverlässige und sichere Diagnosefindung sowie die einfache und schnelle Durchführbarkeit (Tschammler et al., 1991).

Die farbkodierte Duplex-Sonographie der extrakraniellen hirnersorgenden Arterien diente zum Nachweis eventuell vorhandener atherosklerotisch bedingter Stenosen und Abweichungen in Verlauf und Morphologie. Die Darstellung der Gefäße erfolgte mittels konventionellen Ultraschallgeräts (Philips iE33, Philips Niederlande) und hochauflösender Linearray-Sonde (4-12 MHz). Die zusätzliche farbige Darstellung erlaubt die Er-



fassung des Gefäßstatus und die gleichzeitige Kodierung von Strömungsgeschwindigkeit und Flussprofil.

## **2.9 Linksherzkatheteruntersuchung und selektive Koronarangiographie**

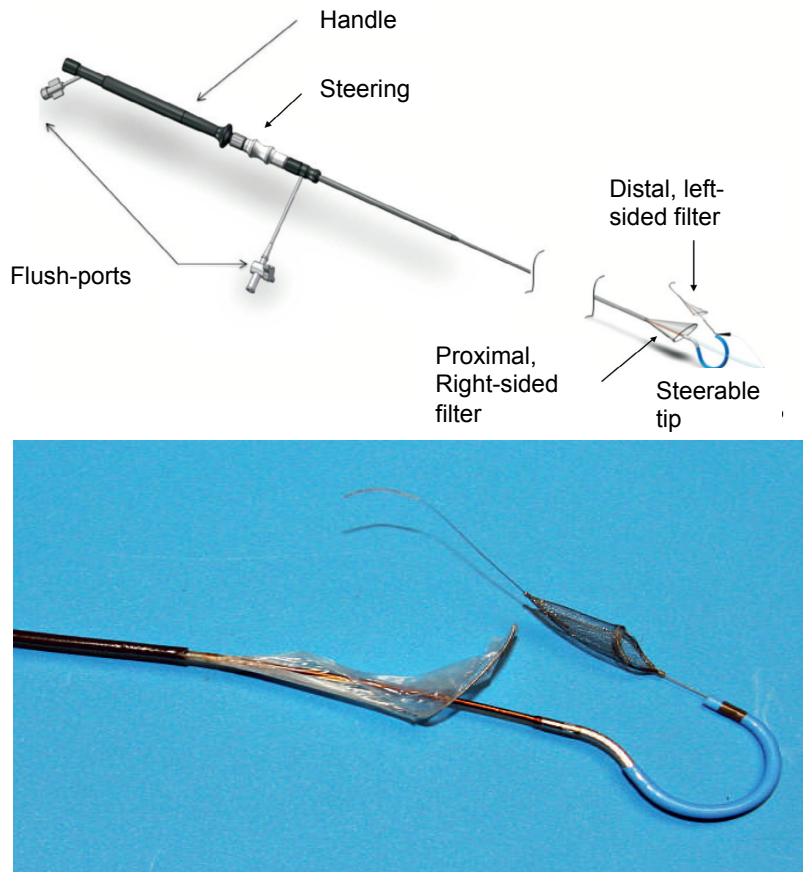
Zur weiteren prä-interventionellen Diagnostik zählte die Linksherzkatheteruntersuchung, welche als Goldstandard in der Diagnostik der Aortenklappenstenose gilt (Schuchlenz, 1999). Diese invasive Untersuchung beinhaltet die Aortographie, die Lävokardiographie und die konventionelle Koronarangiographie. Mittels eines zuvor über die *A. femoralis communis* eingeführten Pigtail-Katheters wurde während der Aortographie der Grad der Aortenklappenstenose ermittelt und die Morphologie der proximalen Aorta beurteilt. Mithilfe der Lävokardiographie können die linksventrikuläre Pumpfunktion und die Ejektionsfraktion bestimmt werden und kann per Rückzug des Katheters vom linken Ventrikel der Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta gemessen werden (Bonel, 2009). Dies diente zur weiteren Evaluation des Schweregrads der Aortenstenose. Anschließend wurde die konventionelle Koronarangiographie durchgeführt.

## **2.10 Intravaskuläres Filtersystem**

Das intravaskuläre Filtersystem Claret CE Pro<sup>TM</sup> wurde entwickelt, um den zerebralen Blutfluss während der Intervention zu filtern und die Rate der Mikroembolien während des interventionellen Aortenklappenersatzes zu minimieren (Naber et al., 2012). Innerhalb dieser prospektiven Studie wurde das Claret bei 26 Patienten eingesetzt. Das System besteht aus einem 100 cm langen Katheter, dem der proximale Filter für den *Truncus brachiocephalicus* aufsitzt (vgl. Abb.2). Dieser Filter besteht aus einem Nitinol-Gerüst und enthält einen Polyethan-Filter mit zahlreichen Poren der Größe 140 µm. Sobald er in Kontakt mit der Gefäßwand kommt, passt sich der Filter an einen Durchmesser von 9-15 mm an. Nachdem der erste Filter erfolgreich eingebracht wurde, wird mit dem gekrümmten Teil des Katheters der distale Filter über den Aortenbogen in die linke *A. carotis communis* vorgeschoben. Beide Filter enthalten strahlendichte Elemente, sodass per Angiographie die Position kontrolliert werden kann.

Das Claret CE Pro<sup>TM</sup>-System wird über eine 6 French Schleuse über die rechte *A. radialis* oder *A. brachialis* eingeführt. Zur Antikoagulation erhält der Patient am Tag vor der Intervention 600 mg Clopidogrel und 500 mg ASS, sowie gewichtsadaptiertes

Heparin während des Eingriffs. Nach dem Einbringen des Filtersystems folgt die TAVI. Beide Filter werden nach Rückzug des Pigtail-Katheters der TAVI entfernt (Naber et al., 2012).

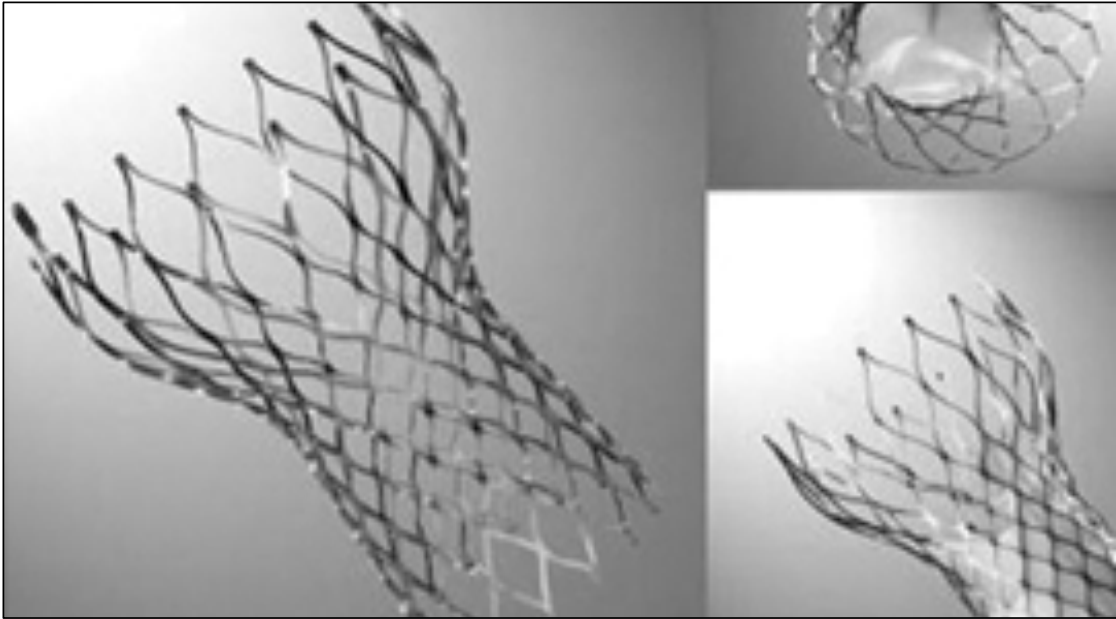


**Abb.2:** Unten: Claret CE Pro, 2.Generation mit 2 Filtern und gebogener Spitze. Oben: Das Claret CE Pro™-System bestehend aus einem 100 cm Führungskatheter und aufgesetztem proximalen Filter für den *Truncus brachiocephalicus*. Distal der gekrümmten Spitze der 2. Filter für die linke *A. carotis communis*. Quelle: Naber et al., 2012

### 2.11 Transvaskuläre Aortenklappenimplantation

Nachdem das Claret CE Pro™-System eingebracht worden ist, erfolgte die transvaskuläre Aortenklappenimplantation. Es wurde die 3. Generation der CoreValve-ReValving™-Klappe (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) mit einem Anulusdurchmesser von 26/ 29/ 31 mm bei 18/ 25/ 20 Patienten eingesetzt (s. Abb.3). Das Ein-

bringen der Klappenprothese erfolgte über eine 18 F-Schleuse über die *A. femoralis communis*.



**Abb.3:** CoreValve Re-Valving™-Klappe (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) in seitlicher Projektion und Aufsicht von distal. Innerhalb des selbstexpandierenden Nitinol-Gerüsts befindet sich eine eingenähte Schweineperikardklappe. Quelle: Layland et al., 2010

Die CoreValve™-Prothese besteht aus einem selbstexpandierenden Nitinol-Gerüst mit eingenähter Schweineperikardklappe (Ghanem et al., 2010). Diese Art von Gerüst erlaubt die selbstständige Entfaltung und Verankerung im Anulus der Aortenklappe und verhindert durch die konische Form eine Verlegung der Koronarostien.

In Anlehnung an das in Grube et al. (2006) und Grube et al. (2007) beschriebene Verfahren wird die Punktionsstelle mit einer Scandicain-Lösung s.c. lokal betäubt und der Patient mit einer gewichtsadaptierten Dosis Fentanyl, Midazolam und Disoprivan i.v. analgosediert. Wie schon in Kapitel 2.9 beschrieben, wird der Patient mit einer dualen Plättchenaggregation vorbehandelt. Dazu werden Clopidogrel und ASS am Tag vor der Intervention individuell dosiert verabreicht. Die peri-interventionelle Antikoagulation besteht aus gewichtsadaptiertem unfraktioniertem Heparin i.v. und 500 mg ASS.

Nach Punktion der rechten *A. femoralis* wurde über eine 18 F Schleuse der Führungsdraht eingebracht und über diesen ein Amplatzkatheter in den linken Ventrikel vorgeschoben. Zuvor wurde ein perkutanes Nahtsystem (18 F Prostar®) platziert, um einen postprozeduralen Verschluss der Punktionsstelle zu sichern. Ein kontralateral einge-

brachter arterieller und venöser Zugang dient der Durchführung einer Angiographie. Die passagere Schrittmacherstimulation gelang über einen rechts-jugulären Zugang.

Nachdem der Amplatzkatheter positioniert wurde, erfolgt anschließend die Einbringung eines Pigtailkatheters in den linken Ventrikel. Darüber wird der lange Spezialführungsdraht platziert (Amplatz „super stiff“, Boston Scientific Corp., USA). Im Rahmen einer Aortovalvuloplastie wird vor der TAVI mithilfe eines unter ventrikulärer Hochfrequenzstimulation eingebrachten Ballonkatheters eine Klappensprengung durchgeführt. Diese führt zur Mobilisierung der Klappensegel und ermöglicht die Positionierung der gefalteten Prothese in die stenosierte Klappe. Nach schrittweisem Vorbringen unter radiologischer Bildkontrolle, wird die CoreValve™-Klappe an ihre optimale Position vorgebracht und entfaltet sich danach in der verengten nativen Aortenklappe.

Die gesamte Intervention wird unter kontinuierlicher Überwachung hämodynamischer Parameter und radiologischer Bildwandlerkontrolle durchgeführt.

## **2.12 Statistische Analyse**

Die für diese prospektive Studie gesammelten Daten wurden mittels kommerzieller Software (IBM SPSS 22<sup>®</sup>, Microsoft Excel 2011<sup>®</sup>) erfasst und analysiert. Die Berechnung von Mittelwerten, Medianen, Standardabweichungen und Standardfehlern erfolgte mithilfe von Microsoft Excel.

Folgende Tests wurden mit IBM SPSS 22<sup>®</sup> durchgeführt:

Der ungepaarte zweiseitige t-Test wurde zur Beurteilung kontinuierlicher, normalverteilter Stichproben innerhalb zweier Gruppen eingesetzt. Für den Vergleich innerhalb einer Gruppe, z.B. im zeitlichen Verlauf, diente der gepaarte zweiseitige t-Test.

Um den Zusammenhang von kategorischen, unabhängigen Variablen in einer Kontingenztafel zu ermitteln, wurde der Fisher-Exact-Test angewandt. Für die Berechnung der Korrelation von nicht normalverteilten Stichproben diente der Mann-Whitney-U-Test. Die vergleichenden Ergebnisse wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) von kleiner als 0,05 als signifikant bezeichnet.

### **3. Ergebnisse**

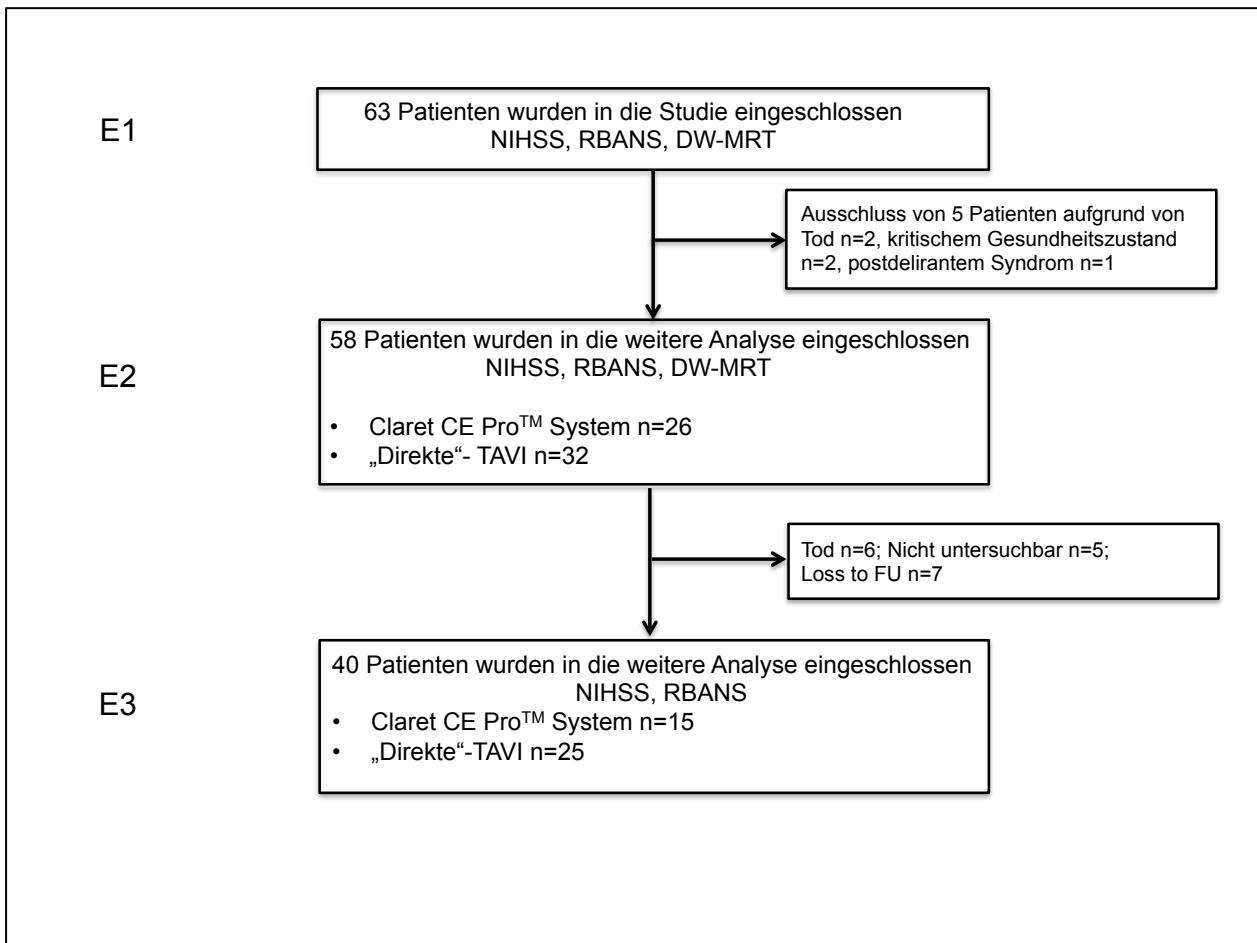
#### **3.1 Patientenkollektiv**

Innerhalb des Zeitraums von Januar 2011 bis März 2012 wurden 63 Patienten in die Studie eingeschlossen und prospektiv untersucht. Nach Berücksichtigen der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die TAVI bei 26 Patienten unter zerebraler Protektion mit dem Claret CE Pro<sup>TM</sup>-System (vgl. Abb.4). Die klinischen Charakteristika des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt E1 werden in Tabelle 2 veranschaulicht.

<b>Klinische Daten</b>	
Patienten, n	63
Alter, Jahre $\pm$ SD	81 $\pm$ 8
Männlich, n (%)	35 (56)
Body-mass-Index, kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD	26 $\pm$ 5
Log. EuroSCORE, % $\pm$ SD	29 $\pm$ 18
STS - score <i>mortality</i> , % $\pm$ SD	10 $\pm$ 7
STS - score <i>permanent stroke</i> , % $\pm$ SD	4 $\pm$ 2
Peak-to-peak-gradient, mmHg	42 $\pm$ 19
Ejektionsfraktion, %	50 $\pm$ 17
NYHA-Klasse $\pm$ SD	3 $\pm$ 0,2
<b>Vorerkrankungen</b>	
Arterielle Hypertonie, n (%)	57 (91)
Diabetes mellitus, n (%)	14 (22)
(Ehemaliger) Raucher, n (%)	10 (16)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	46 (73)
Kreatinin, mg/dl $\pm$ SD	1,4 $\pm$ 0,7
Haemodialyse, n (%)	5 (8)
CHADS <sub>2</sub> -Wert $\pm$ SD	3 $\pm$ 1
Vorhofflimmern oder -Flattern, n (%)	25 (40)
Stattgehabter Apoplex oder TIA, n (%)	12 (19)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	21 (33)
Aortenplaque > 4 mm, n (%)	33 (52)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	47 (75)
Stattgehabter Herzinfarkt, n (%)	16 (25)
Vorherige Koronarintervention, n (%)	22 (35)
Aortokoronarer Bypass, n (%)	4 (6)
<b>Peri-prozedurale Charakteristika</b>	
Prozedurdauer, Minuten $\pm$ SD	96 $\pm$ 48
CoreValve™ 26/29/31 mm, n	18/25/20
<b>Post-prozedurale Charakteristika</b>	
Relevante Nachblutung (TIMI <i>minor</i> ), n (%)	13 (21)
Lebensbedrohliche Nachblutung (TIMI <i>major</i> ), n (%)	5 (8)
Apoplex, n (%)	3 (5)
<b>Lebensqualität und funktioneller Status</b>	
Funktioneller Status (ADCS-MCI-ADL), MW $\pm$ SD	42 $\pm$ 10
Gebrechlichkeit (Edmonton Frailty Score), MW $\pm$ SD	6 $\pm$ 3
Depression (Geriatrische Depressionsskala), MW $\pm$ SD	3 $\pm$ 2
Physische Lebensqualität (Sf12v2), MW $\pm$ SD	30 $\pm$ 10
Psychische Lebensqualität (Sf12v2), MW $\pm$ SD	55 $\pm$ 9
Mentale Leistungsfähigkeit (MMSE), MW $\pm$ SD	26 $\pm$ 3

**Tab.2:** Patientencharakteristika Gesamtkollektiv bei Einschluss (E1); Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), *Thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI)

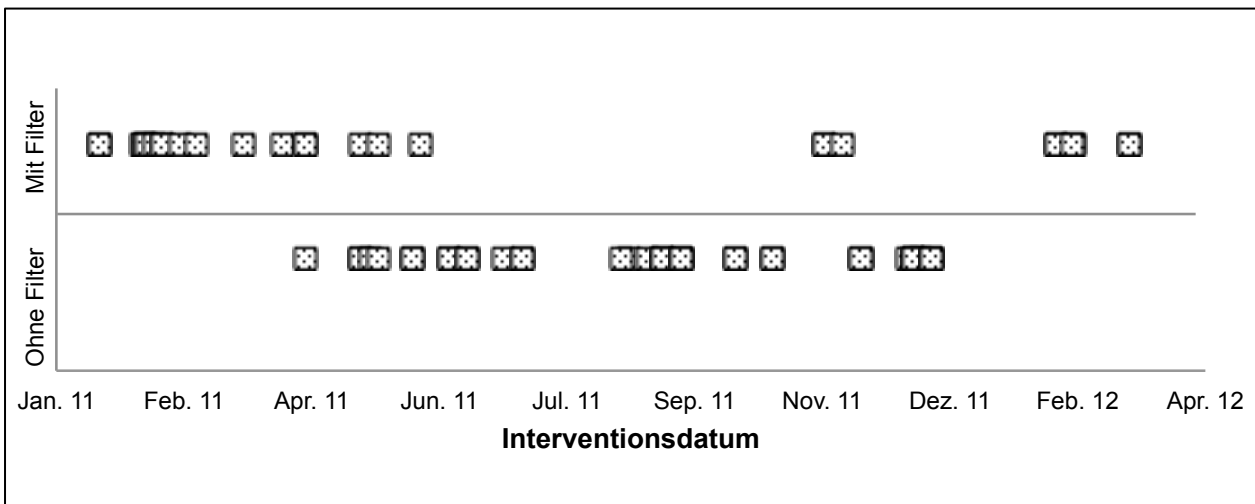
Der mittlere logistische EuroSCORE von  $29 \pm 18$  und ein STS-Stroke Score von  $4 \pm 2$ , bzw. ein STS-Mortality Score von  $10 \pm 7$  verdeutlicht das schon bei Einschluss erhöhte Gesamt- und Operationsrisiko des Kollektivs. Prä-interventionell zeigten sich bei keinem der Patienten neurologische Defizite (NIHSS = 0). Hier sei kurz erläutert, dass 19% der Patienten in der Anamnese einen vorherigen Apoplex, bzw. TIA vorwiesen. Davon litten 42% an einer TIA, deren Symptomatik sich per definitionem nach 24 Stunden zurückgebildet hatte. Die restlichen 58% erlitten einen Hirninfarkt mit milden neurologischen Defiziten, die sich zum aktuellen Zeitpunkt nicht mehr anhand des NIHSS nachweisen ließen. Unterdurchschnittliche Mittelwerte wurden mit 26 Punkten in der Minimental-State-Examination (MMSE) und mit einem Mittelwert von 6 Punkten im Edmonton Frailty Score ermittelt. Der Activity of Daily Living-Score (ADCS-MCI-ADL) testet die Leistungsfähigkeit des Patienten im Alltag und verdeutlicht hier mit einem Mittelwert von 42 Punkten eine leichtgradige Einschränkung derselben. Es zeigte sich, dass die Erkrankung an einer Aortenklappenstenose die Patienten in ihrer Selbständigkeit im Alltag beeinträchtigt und damit die Lebensqualität herabsetzt. Gute Ergebnisse wurden in der psychischen Komponente des SF12v2 erzielt. Die physische Komponente wies wiederum prä-interventionell einen unterdurchschnittlichen Wert auf. Anhand der Parameter ließ sich bei den eingeschlossenen Patienten auf ein „repräsentatives und vergleichbares TAVI-Kollektiv“ schließen.



**Abb.4:** Zeitlicher Ablauf der vorliegenden Studie mit Visualisierung der Patientenzahlen und durchgeführten Tests bzw. Untersuchungen. E1: Vor Intervention, E2: 2-7 Tage nach Intervention, E3: 3 Monate nach Intervention. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Repeatable Battery for the Neuropsychological Status (RBANS), diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (dw-MRT)

Um die technische Durchführbarkeit und den Erfolg des Claret CE Pro™-Systems zu prüfen, wurde das Kollektiv in 2 Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1: ohne Filter; Gruppe 2: mit Filter. Abbildung 5 gibt einen Überblick über den Untersuchungszeitraum, das jeweilige Interventionsdatum der einzelnen Patienten und ihre Zuordnung in die jeweilige Gruppe.





**Abb.5:** Patientenkollektiv, aufgetragen nach Interventionsdatum und Gruppenzuteilung

Für einen Gesamteindruck der verschiedenen Kollektive, wurden die Patientencharakteristika nochmals getrennt nach Gruppen aufgeführt und ihre Eigenschaften verglichen (vgl. Tabelle 3).

Beide Gruppen waren anhand ihres Risikoprofils vergleichbar, was sich an dem identischen logistischen EuroSCORE von  $29 \pm 18$  erkennen lässt. Unterschiede zeigten sich vorab im kardiovaskulären Risikoprofil der Patienten. Während in der Gruppe ohne Filtersystem 84 % an einer koronaren Herzerkrankung litten, waren es in der Gruppe mit Filtersystem 62 % ( $p=0,05$ ). Auch im Punkt „stattgehabter Apoplex bzw. TIA“ lag ein signifikanter Unterschied vor (8 % in Gruppe 1 gegenüber 35 % in Gruppe 2;  $p=0,01$ ).

	Ohne Claret (n=37)	Mit Claret (n=26)	P
<b>Klinische Daten</b>			
Alter, Jahre $\pm$ SD	80 $\pm$ 9	81 $\pm$ 6	0,57
Männlich, n (%)	21 (57)	14 (54)	0,82
Body-mass-Index, kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD	26 $\pm$ 5	26 $\pm$ 4	0,94
Log. EuroSCORE, % $\pm$ SD	29 $\pm$ 18	29 $\pm$ 18	0,98
STS - score <i>mortality</i> , % $\pm$ SD	9 $\pm$ 6	10 $\pm$ 9	0,61
STS - score <i>permanent stroke</i> , % $\pm$ SD	3 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	0,22
Peak-to-peak-gradient, mmHg	40 $\pm$ 19	43 $\pm$ 19	0,54
Ejektionsfraktion, %	51 $\pm$ 18	47 $\pm$ 16	0,30
NYHA-Klasse $\pm$ SD	3 $\pm$ 0,3	3 $\pm$ 0,2	0,50
<b>Vorerkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie, n (%)	32 (87)	25 (96)	0,20
Diabetes mellitus, n (%)	10 (27)	4 (15)	0,27
(Ehemaliger) Raucher, n (%)	8 (22)	2 (8)	0,14
Hyperlipoproteinämie, n (%)	25 (68)	21 (81)	0,25
Kreatinin, mg/dl $\pm$ SD	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0,4	0,05
Haemodialyse, n (%)	2 (5)	3 (12)	0,38
CHADS <sub>2</sub> -Wert $\pm$ SD	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1	0,92
Vorhofflimmern oder -Flattern, n (%)	14 (38)	11 (42)	0,72
Stattgehabter Apoplex oder TIA, n (%)	3 (8)	9 (35)	<b>0,01</b>
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	14 (38)	7 (27)	0,37
Aortenplaque > 4 mm, n (%)	19 (51)	14 (54)	0,85
Koronare Herzkrankheit, n (%)	31 (84)	16 (62)	0,05
Stattgehabter Herzinfarkt, n (%)	10 (27)	6 (23)	0,72
Vorherige Koronarintervention, n (%)	16 (43)	6 (23)	0,10
Aortokoronarer Bypass, n (%)	2 (5)	2 (8)	0,71
<b>Peri-prozedurale Charakteristika</b>			
Prozedurdauer, Minuten $\pm$ SD	90 $\pm$ 38	105 $\pm$ 58	0,22
CoreValve™ 26/29/31 mm, n	11/ 12/ 14	7/ 13/ 6	
<b>Post-prozedurale Charakteristika</b>			
Relevante Nachblutung (TIMI <i>minor</i> ), n (%)	6 (16)	7 (27)	0,30
Lebensbedrohliche Nachblutung (TIMI <i>major</i> ), n(%)	2 (5)	3 (12)	0,38
Apoplex, n (%)	0 (0)	3 (12)	<b>0,03</b>
<b>Lebensqualität und funktioneller Status</b>			
Funktioneller Status (ADCS-MCI-ADL), MW $\pm$ SD (Gr. 2 n=13)	43 $\pm$ 10	38 $\pm$ 10	0,19
Gebrechlichkeit (Edmonton Frailty Score), MW $\pm$ SD (Gr. 2: n=14)	6 $\pm$ 3	7 $\pm$ 3	0,82
Depression (Geriatrische Depressionsskala), MW $\pm$ SD (Gr. 2: n=14)	3 $\pm$ 2	2 $\pm$ 1	0,40
Physische Lebensqualität (Sf12v2), MW $\pm$ SD (1: n=35; 2: n=14)	31 $\pm$ 10	27 $\pm$ 10	0,19
Psychische Lebensqualität (Sf12v2), MW $\pm$ SD (1: n=35; 2: n=14)	56 $\pm$ 8	51 $\pm$ 10	0,05
Mentale Leistungsfähigkeit (MMSE), MW $\pm$ SD (Gr.2: n=14)	26 $\pm$ 3	27 $\pm$ 3	0,19

**Tab.3:** Patientencharakteristika aufgeteilt nach ihren Gruppen; Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), *Thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI), 1 (ohne Filtersystem), 2 (Mit Filtersystem)

## 3.2 Untersuchungsergebnisse

### 3.2.1 Technische Durchführbarkeit des Claret CE Pro™-Systems

Die Intervention und das Einbringen der Aortenklappenprothese birgt das Risiko der Entstehung von zerebralen Mikroembolien. Dieses Risiko soll mithilfe des Claret CE Pro™-Systems reduziert und damit minimiert werden. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die technische Durchführbarkeit und der Erfolg des Claret CE Pro™-Systems während der TAVI. Definiert wurde der technische Erfolg über das richtige Vorbringen, Einsetzen und Zurückziehen des Systems. Besonders das Einbringen und Implantieren beider Filter, sowohl in den *Truncus brachiocephalicus* als auch in die linke *A. carotis communis*, war von Interesse. Bei allen 26 Patienten, die in Gruppe 2 eingeschlossen wurden, wurde der Zugang über die *A. brachialis* gewählt. Für die linke *A. carotis communis* wurde ein kommerzieller SpiderFX Karotisfilter verwendet.

Bei 1 von 26 Patienten (4 %) konnte aufgrund einer schwierigen Anatomie der linken *A. carotis communis* nur der proximale Filter im *Truncus brachiocephalicus* platziert werden. Bei 1 von 26 Patienten (4 %) gelang aufgrund einer stark ausgeprägten Krümmung des *Truncus brachiocephalicus* nur die Platzierung des distalen Filtersystems in die linke *A. carotis communis*. Das erfolgreiche Einbringen beider Filter gelang bei 92 % der Patienten (24 von 26).

### 3.2.2 Komplikationen des Claret CE Pro™-Systems

Der Sicherheits-Endpunkt der Studie bezog sich auf die Komplikationen, die durch die Intervention mit Claret CE Pro™ im Vergleich zu der Intervention ohne Claret CE Pro™ aufgetreten sind. Hier wurden beide Gruppen in Bezug auf die nachfolgenden Komplikationen untersucht und verglichen.

Die Komplikationsdefinition umfasste:

- Relevante Nachblutung (TIMI minor), definiert als ein Hämoglobin-Abfall von  $\geq 3$  g/dl und  $< 5$  g/dl, bzw. einem absoluten Abfall des Hämatokrits von  $\geq 10$  %
- Lebensbedrohliche Nachblutung (TIMI major), definiert als ein Hämoglobin-Abfall von  $\geq 5$  g/dl bzw. einem absoluten Abfall des Hämatokrits von  $\geq 15$  % (Rao et al., 2006).
- Ausbildung eines Pseudoaneurysmas an der Punktionsstelle
- Prozeduraler Hirninfarkt

Durch das Einbringen des Claret CE Pro<sup>TM</sup>-Systems kam es bei 2 von 26 Patienten (8 %) zu lebensbedrohlichen Blutungen in der *A. brachialis* mit einem deutlichen Hb-Abfall und der Notwendigkeit einer Bluttransfusion. Bei beiden Patienten entstand als weitere Komplikation ein Aneurysma spurium, welches operativ revidiert wurde.

Post-interventionell konnten 3 fokal-neurologische Defizite objektiviert werden. Alle drei Patienten stammten aus Gruppe 2 (mit Filtersystem) ( $p = 0,03$ ). Dabei erlitt ein Patient einen Infarkt hochparietal rechts (NIHSS = 8), ein weiterer zeigte Läsionen im Posterior-, Media- und Vertebralisstromgebiet links (NIHSS = 4). Der dritte Patient erlitt einen Mediainsult rechts mit spastischer Hemiparese links (NIHSS = 10). Alle drei Patienten waren peri-prozedural mit einem bilateral platzierten Filtersystem versorgt. Im Modified Rankin Scale an E3 erreichten die Patienten mit NIHSS 8 und 10 den Grad 5 und der Patient mit NIHSS 4 Grad 4 (vgl. Tab. 1).

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

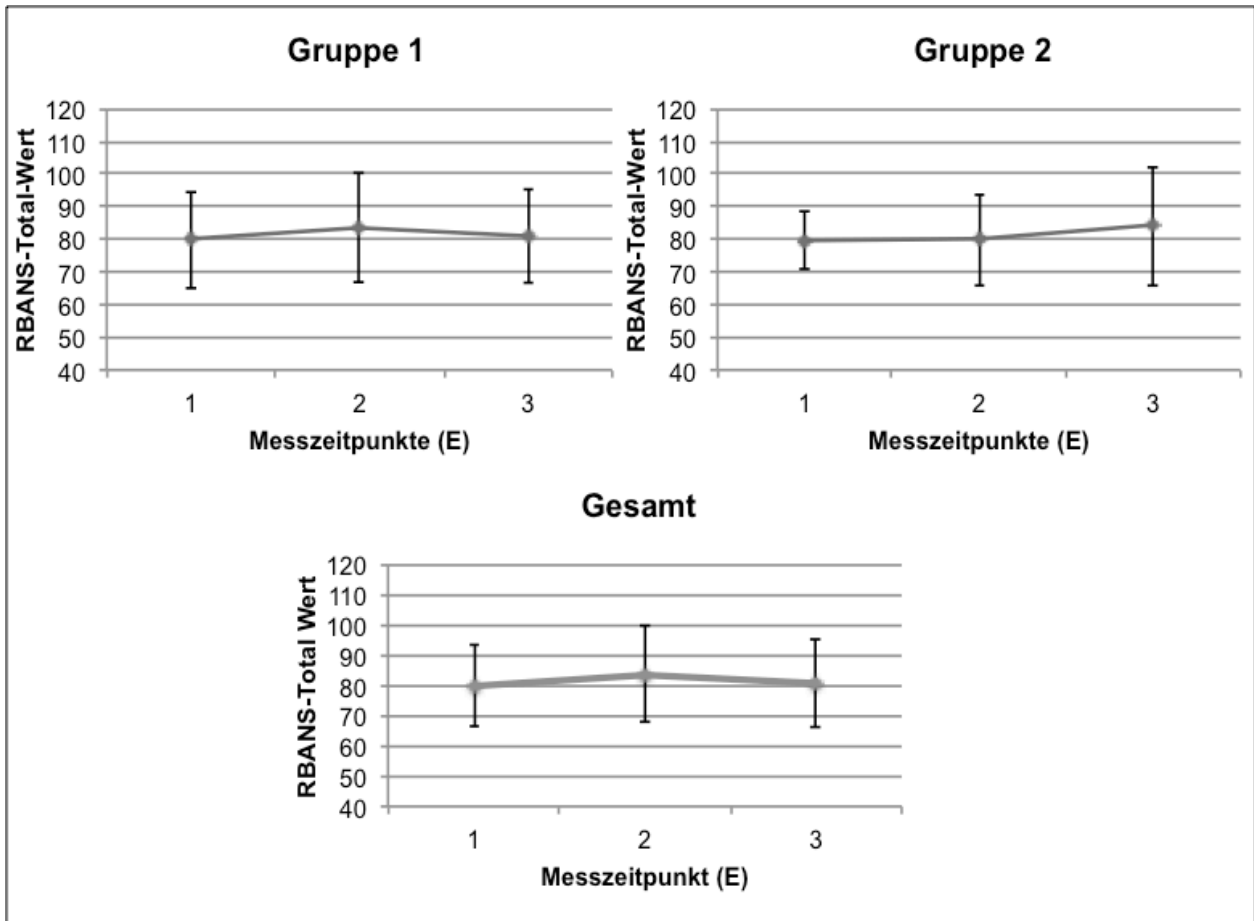
#### **3.2.3.1 Fokal-neurologische Leistungsfähigkeit anhand des NIHSS**

Der NIHSS gilt als ein valides Testinstrument zur Erfassung des Schweregrads eines akuten Apoplexes (Muir et al., 1996). Prä-interventionell zeigte sich bei keinem der Patienten ein neurologisches Defizit (NIHSS=0). Post-interventionell konnten bei jeweils 3 Patienten aus beiden Gruppen erhöhte NIHSS-Werte detektiert werden, die sich jedoch nur in Gruppe 2 (mit Filter) mit einem fokal-neurologischen Defizit begründen ließen. Alle anderen Patienten ( $n=57$ , 90 %) hatten keine fokal-neurologischen Einschränkungen während der Follow-up Periode. Insgesamt verstarben 8 Patienten (13 %) innerhalb von 3 Monaten nach TAVI.

#### **3.2.3.2 Kognitive Leistungsfähigkeit anhand der RBANS-Testbatterie**

Die RBANS-Testbatterie diente dazu, vorhandene bzw. durch die Intervention hervorgerufene kognitive Einschränkungen zu erfassen und zu objektivieren. Es konnten insgesamt 51 der 63 Patienten (81 %) mithilfe des RBANS getestet werden. Davon stammten 37 aus Gruppe 1 (ohne Claret) und 14 aus Gruppe 2 (mit Claret). Post-interventionell konnten 8 Patienten nicht wiederholt getestet werden (16 %; Delir ( $n=2$ ), Tod ( $n=2$ ), akutes Nierenversagen ( $n=1$ ), fehlende Compliance ( $n=3$ )).

Bei einem alters-, geschlechts- und bildungskorrigiertem Ergebnis von  $100 \pm 15$  Punkten, wies der RBANS-Total-Score in beiden Gruppen prä-interventionell ein unterdurchschnittliches Ergebnis auf (Gruppe 1 (E1):  $79,8 \pm 14,7$ ; Gruppe 2 (E1):  $79,6 \pm 8,8$ ; Gesamt (E1):  $79,7 \pm 13,3$ ) (vgl. Abb.6).



**Abb.6:** Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichung der RBANS-Total-Werte zu den Zeitpunkten E1 (prä-interventionell), E2 (post-interventionell) und E3 (3 Monate nach der Intervention). Aufgeteilt in Gruppe 1 (ohne Filter) und Gruppe 2 (mit Filter). Zum einen weisen die TAVI-Patienten einen stark unterdurchschnittlichen Ausgangswert auf, zum anderen sind die kognitiven Fähigkeiten im kurz- (E2) und mittelfristigen Verlauf (E3) nach TAVI konstant. Ein systematisches kognitives Defizit fällt nach TAVI nicht auf. Dieses Ergebnis ist unabhängig vom Einsatz des Filtersystems.

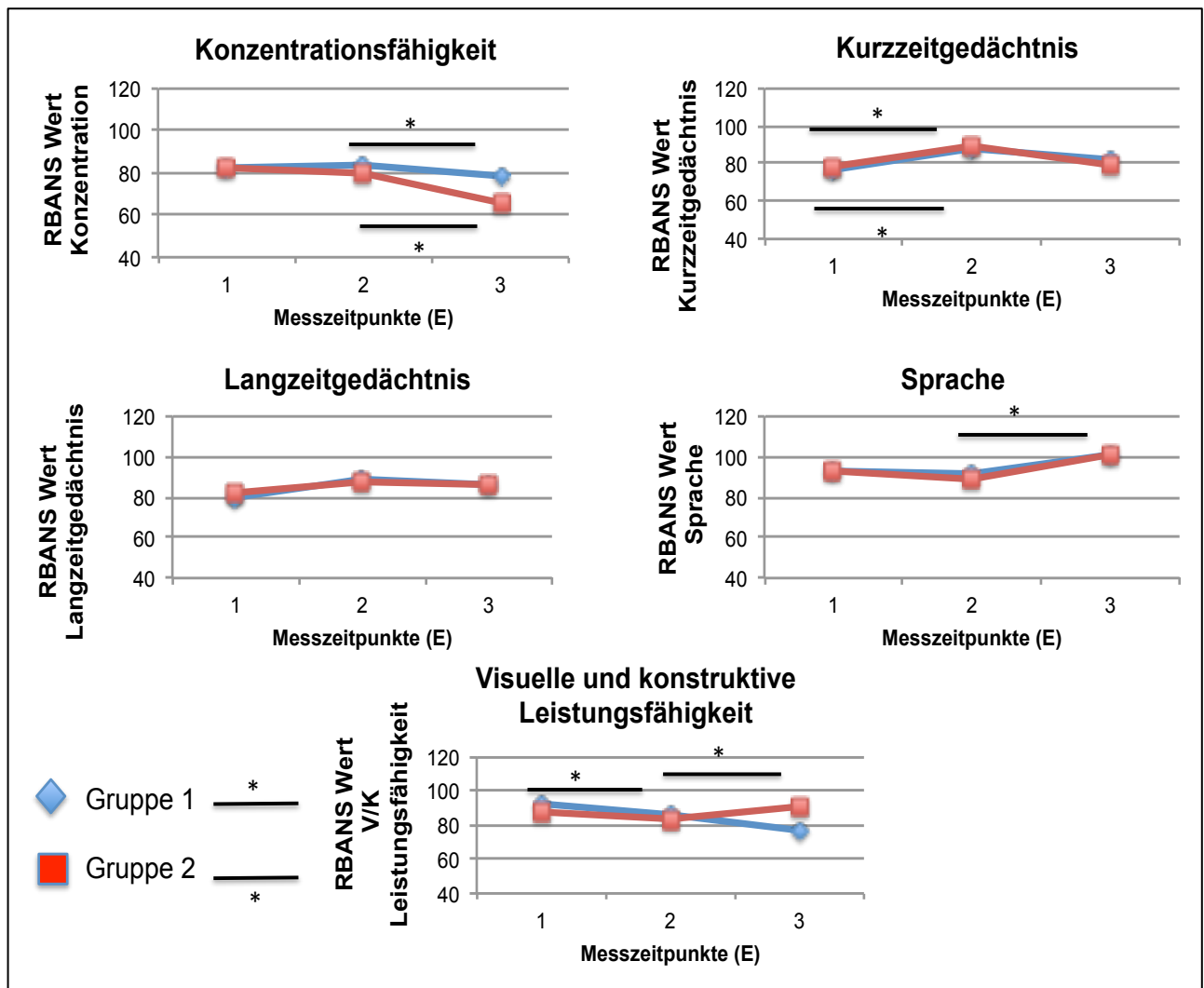
Die ermittelten Werte an E1 verdeutlichen die komplexe Morbidität beider Gruppen, die sich auch schon anhand des hohen logarithmischen EuroSCORE ( $29 \pm 18$ ) zeigte.

Insgesamt erfüllten 21 Patienten (41 %) bereits prä-prozedural die Kriterien eines milden kognitiven Defizits (MCI, mittlerer RBANS-Total-Score :  $66 \pm 8$ ). Im Vergleich zu

den Patienten ohne MCI wiesen die Patienten auch post-interventionell unterdurchschnittliche Ergebnisse im RBANS-Total-Wert auf ( $67 \pm 9$  vs.  $90 \pm 13$ ;  $p < 0,0001$ ). Interessanterweise ließ sich jedoch auch in der MCI-Subgruppe weder früh an E2, noch mittelfristig an E3 ein kognitives Defizit nach TAVI objektivieren.

Innerhalb der fünf kognitiven Domänen des RBANS wiesen beide Gruppen durchweg homogene Ergebnisse ohne signifikante Unterschiede im Vergleich auf.

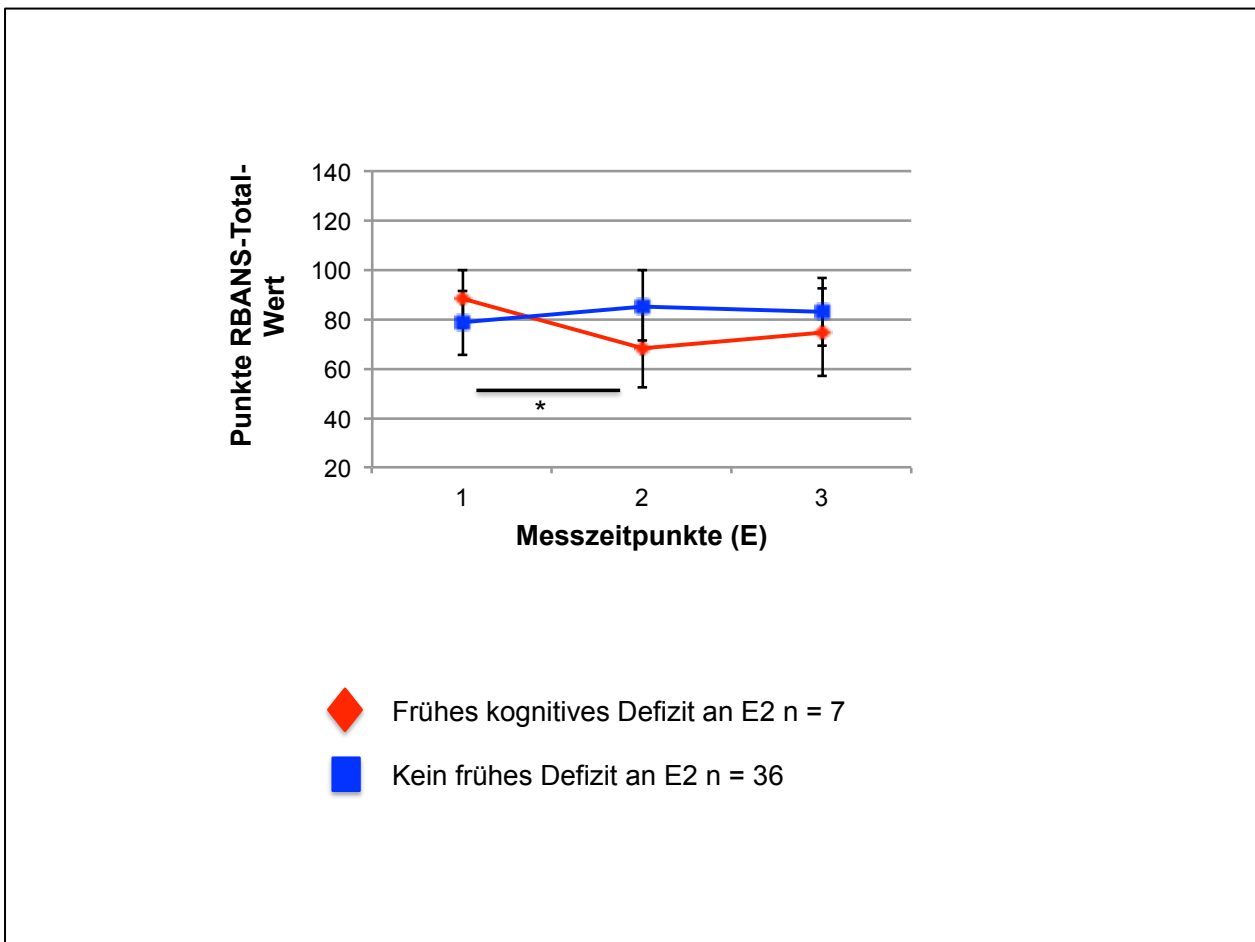
Innerhalb der Gruppen konnten jedoch signifikante Veränderungen wahrgenommen werden (vgl. Abb.7). Gruppe 1 (ohne Filter) zeigte in den Bereichen der Sprache und visuellen/konstruktiven Leistungsfähigkeit eine Verbesserung von E1 zu E3. Die Konzentrationsfähigkeit blieb zunächst konstant und verschlechterte sich signifikant an E3. Das Kurzzeitgedächtnis verbesserte sich an E2, erreichte wiederum an E3 das Ausgangsniveau. Gruppe 2 (mit Filter) zeigte in ihren Ergebnissen sehr ähnliche Verläufe wie Gruppe 1 (ohne Filter). Unterschiede zeigten sich in dem Bereich der visuellen/ konstruktiven Leistungsfähigkeit. Während die ungefilterten Patienten an E3 schlechtere Ergebnisse als an E1 erzielten, verbesserten sich die gefilterten Patienten an E3. Signifikante Ergebnisse konnte in den Bereichen der Konzentrationsfähigkeit und des Kurzzeitgedächtnisses erzielt werden. Abbildung 7 fasst die Ergebnisse im Überblick zusammen.



**Abb.7:** Ergebnisse beider Gruppen innerhalb der fünf RBANS-Domänen. Statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) innerhalb Gruppe 1 sind mit einem \* oberhalb der Linie gekennzeichnet. Signifikante Ergebnisse innerhalb Gruppe 2 unterhalb der Linie. Gruppe 1 (ohne Filtersystem), Gruppe 2 (mit Filtersystem)

### 3.2.4 Kognitives Defizit

Post-interventionell konnte bei 7 Patienten (16 %) ein frühes kognitives Defizit nach TAVI festgestellt werden (RBANS-Total Wert E2  $66 \pm 14$  vs.  $84 \pm 13$  an E1 ;  $p = 0,02$ ).



**Abb.8:** Aufgetragen sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der RBANS-Total Werte von den Patienten ohne kognitives Defizit (blau) gegen die Ergebnisse der Patienten mit frühem kognitiven Defizit (rot). Das neu aufgetretene kognitive Defizit wird definiert als Verschlechterung des RBANS-Total Werts um eine Standardabweichung zum prä-interventionell gemessenen Wert. Patienten mit einem frühem kognitiven Defizit wiesen keine persistierenden Defizite nach 3 Monaten auf. \*  $p < 0,05$

### 3.2.5 Potentielle Risikofaktoren für neurologische und kognitive Defizite

Um mögliche Risikofaktoren für ein fokal-neurologisches bzw. kognitives Defizit zu erkennen, wurden mehrere Faktoren gegeneinander aufgetragen und die verschiedenen Kollektive dahingehend verglichen (vgl. Tabelle 4 und 5).

#### 3.2.5.1 Potentielle Risikofaktoren für fokal neurologische Defizite

Folgende denkbaren Risikofaktoren für ein fokal neurologisches Defizit wurden geprüft (vgl. Tabelle 4):



	Fokales Defizit E2 -	Fokales Defizit E2 +	P
<b>Klinische Daten E1</b>			
N	60	3	
Alter, Jahre $\pm$ SD	80 $\pm$ 8	82 $\pm$ 6	0,80
Männlich, n (%)	33 (55)	2 (67)	0,69
Body-mass-Index, kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD	26 $\pm$ 5	24 $\pm$ 4	0,48
Log. EuroSCORE, % $\pm$ SD	29 $\pm$ 18	19 $\pm$ 20	0,36
STS - score <i>mortality</i> , % $\pm$ SD	10 $\pm$ 7	15 $\pm$ 16	0,24
STS - score <i>permanent stroke</i> , % $\pm$ SD	4 $\pm$ 2	5 $\pm$ 4	0,13
Peak-to-peak-gradient, mmHg	42 $\pm$ 20	38 $\pm$ 10	0,77
Ejektionsfraktion, %	47 $\pm$ 24	49 $\pm$ 22	0,81
NYHA-Klasse $\pm$ SD	3 $\pm$ 0	3 $\pm$ 0,3	0,81
Mild cognitive impairment (MCI) n (%)	20 (33)	1 (33)	1,00
<b>Vorerkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie, n (%)	54 (90)	3 (100)	0,57
Diabetes mellitus, n (%)	13 (22)	1 (33)	0,64
(Ehemaliger) Raucher, n (%)	10 (17)	0 (0)	0,44
Hyperlipoproteinämie, n (%)	44 (73)	2 (67)	0,80
Kreatinin, mg/dl $\pm$ SD	1,4 $\pm$ 0,7	1,2 $\pm$ 0,3	0,56
Haemodialyse, n (%)	4 (7)	1 (33)	0,10
CHADS <sub>2</sub> -Wert $\pm$ SD	3 $\pm$ 1	4 $\pm$ 2	0,29
Vorhofflimmern oder -Flattern, n (%)	24 (40)	1 (33)	0,82
Stattgehabter Apoplex oder TIA, n (%)	10 (17)	2 (67)	<b>0,03</b>
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	19 (63)	2 (67)	0,21
Aortenplaque > 4 mm, n (%)	32 (53)	1 (33)	0,50
Koronare Herzkrankheit, n (%)	45 (75)	2 (67)	0,75
Stattgehabter Herzinfarkt, n (%)	15 (25)	1 (33)	0,75
Vorherige Koronarintervention, n (%)	22 (37)	0 (0)	0,19
Aortokoronarer Bypass, n (%)	4 (7)	0 (0)	0,64
<b>Peri-prozedurale Charakteristika</b>			
Prozedurdauer, Minuten $\pm$ SD	96 $\pm$ 48	94 $\pm$ 27	0,95
CoreValve <sup>IM</sup> 26/29/31 mm, n	17/ 23/ 20	1/ 2/ 0	
Postdilatation, n (%)	30 (50)	0 (0)	0,09
Claret CE Pro <sup>IM</sup> System, n (%)	23 (38)	3 (100)	<b>0,03</b>
<b>Post-prozedurale Charakteristika</b>			
Relevante Nachblutung (TIMI <i>minor</i> ), n (%)	12 (20)	1 (33)	0,58
Lebensbedrohliche Nachblutung (TIMI <i>major</i> ), n(%)	4 (7)	1 (33)	0,10

**Tab.4:** Univariate statistische Analyse der Patientencharakteristika mit und ohne Auftreten eines frühen, fokal-neurologischen Defizits.

Die Patienten mit post-prozeduralem fokal-neurologischem Defizit waren tendenziell etwas älter und morbider. Als möglicher Risikofaktor prozeduraler Hirninfarkte ließen sich stattgehabte zerebrovaskuläre Events herausstellen. So hatten 67 % der Patienten mit prozeduralem FND bereits vor TAVI einen Hirninfarkt bzw. TIA erlitten, während es in der Gruppe ohne neuem FND nur 17 % waren ( $p=0,03$ ). Mit 33 % war der Anteil der Patienten mit MCI bei beiden Gruppen identisch ( $p=1,0$ ), somit schied eine vorbestehende MCI als Risikofaktor für ein prozedurales FND aus. Ein weiterer signifikanter Unterschied lag im Bereich der peri-prozeduralen Charakteristika vor. Die drei Patienten mit FND gehörten zu der Gruppe mit peri-interventionellem Einsatz des Emboliefilters ( $p=0,03$ ). Sowohl die relevanten als auch die lebensbedrohlichen Nachblutungen waren nicht mit einem FND assoziiert.

### **3.2.5.2 Potentielle Risikofaktoren für ein kognitives Defizit**

Um eventuelle Risikofaktoren für ein KD herauszufiltern, wurden verschiedene Charakteristika zum Zeitpunkt E1 gegeneinander aufgetragen (vgl. Tabelle 5).

Auch hier waren die Patienten mit KD tendenziell älter und morbider. Interessanterweise war der Anteil der Patienten mit MCI in der Gruppe ohne KD höher als bei denjenigen mit KD ( $p=0,05$ ). Ein signifikanter Unterschied konnte im Bereich der post-prozeduralen Charakteristika ermittelt werden. 29 % der Patienten mit KD gegenüber 3 % ohne KD entwickelten lebensbedrohliche Nachblutungen nach der Intervention ( $p=0,01$ ). Die vaskulären Komplikationen sind bekanntermaßen mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Lebensbedrohliche Blutungen sind meist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet.

Erstaunlicherweise zeigten die Patienten mit KD ( $88 \pm 12$ ) zum Zeitpunkt E1 einen um 7 Punkte erhöhten RBANS-Total Wert gegenüber denen ohne KD ( $81 \pm 13$ ) ( $p= 0,17$ ). Die zerebrale Embolierate stellte keinen potentiellen Risikofaktor für ein KD dar. Interessanterweise wiesen 86 % der Patienten mit KD keine zerebralen Läsionen in der dw-MRT auf.

	KD an E2 -	KD an E2 +	P
<b>Klinische Daten E1</b>			
N	36	7	
Alter, Jahre $\pm$ SD	79,3 $\pm$ 8,4	84 $\pm$ 3,6	0,16
Männlich, n (%)	25 (69)	4 (57)	0,53
Body-mass-Index, kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD	26 $\pm$ 5	24 $\pm$ 4	0,50
Log. EuroSCORE, % $\pm$ SD	28 $\pm$ 18	25 $\pm$ 14	0,60
STS - score <i>mortality</i> , % $\pm$ SD	10 $\pm$ 8	10 $\pm$ 2	0,90
STS - score <i>permanent stroke</i> , % $\pm$ SD	3 $\pm$ 2	4 $\pm$ 1	0,90
Peak-to-peak-gradient, mmHg	43 $\pm$ 21	38 $\pm$ 14	0,60
Ejektionsfraktion, %	49 $\pm$ 17	49 $\pm$ 22	1,00
NYHA-Klasse $\pm$ SD	3 $\pm$ 0,2	3 $\pm$ 0,4	0,20
<b>Vorerkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie, n (%)	33 (92)	7 (100)	0,43
Diabetes mellitus, n (%)	9 (25)	2 (29)	0,84
(Ehemaliger) Raucher, n (%)	9 (25)	0 (0)	<b>0,001</b>
Hyperlipoproteinämie, n (%)	25 (69)	5 (71)	0,92
Kreatinin, mg/dl $\pm$ SD	1,5 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,9	0,54
Haemodialyse, n (%)	2 (6)	1 (14)	0,41
CHADS <sub>2</sub> -Wert $\pm$ SD	3 $\pm$ 1	3 $\pm$ 2	0,41
Vorhofflimmern oder -Flattern, n (%)	14 (39)	2 (29)	0,61
Stattgehabter Apoplex oder TIA, n (%)	5 (14)	1 (14)	0,98
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	13 (36)	4 (57)	0,30
Aortenplaque > 4 mm, n (%)	22 (61)	4 (57)	0,84
Koronare Herzkrankheit, n (%)	27 (75)	6 (86)	0,54
Stattgehabter Herzinfarkt, n (%)	9 (25)	1 (14)	0,54
Vorherige Koronarintervention, n (%)	10 (28)	4 (57)	0,13
Aortokoronarer Bypass, n (%)	1 (3)	1 (14)	0,19
<b>Peri-prozedurale Charakteristika</b>			
Prozedurdauer, Minuten $\pm$ SD	94 $\pm$ 38	103 $\pm$ 42	0,58
CoreValve™ 26/29/31 mm, n	11/ 13/ 12	2/ 3/ 2	
Postdilatation, n (%)	19 (53)	1 (14)	0,06
Claret CE Pro™ System, n (%)	10 (28)	2 (29)	1,00
<b>Post-prozedurale Charakteristika</b>			
Relevante Nachblutung (TIMI <i>minor</i> ), n (%)	8 (22)	2 (29)	0,72
Lebensbedrohliche Nachblutung (TIMI <i>major</i> ), n(%)	1 (3)	2 (29)	<b>0,01</b>
Fehlende zerebrale Läsionen in dw-MRT, n (%)	25 (69)	6 (86)	0,38
Apoplex, n (%)	2 (5)	1 (14)	0,41
<b>Lebensqualität und funktioneller Status</b>			
RBANS Total Wert	81 $\pm$ 13	88 $\pm$ 12	0,17
Mild cognitive impairment (MCI), n (%)	20 (56)	1 (14)	0,05
Funktioneller Status (ADCS-MCI-ADL), MW $\pm$ SD	43 $\pm$ 10	39 $\pm$ 7	0,39
Gebrechlichkeit (Edmonton Frailty Score), MW $\pm$ SD	6 $\pm$ 3	6 $\pm$ 2	0,93
Depression (Geriatrische Depressionsskala), MW $\pm$ SD	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	0,44
Physische Lebensqualität (Sf12v2), MW $\pm$ SD	29 $\pm$ 10	27 $\pm$ 9	0,66
Psychische Lebensqualität (Sf12v2), MW $\pm$ SD	54 $\pm$ 9	61 $\pm$ 8	0,08
Mentale Leistungsfähigkeit (MMSE), MW $\pm$ SD	26 $\pm$ 3	25 $\pm$ 3	0,47

**Tab.5:** Statistische Analyse der Patientencharakteristika mit und ohne Auftreten eines kognitiven Defizits (KD). Das Auftreten einer frühen post-prozeduralen kognitiven Leistungseinschränkung ist mit dem Auftreten einer lebensbedrohlichen Blutung vergesellschaftet.

### 3.2.6 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Schon frühere Studien konnten zeigen, dass post-interventionell neu aufgetretene zerebrale Läsionen mit der Klappenimplantation in Zusammenhang stehen (Ghanem et al., 2010; Ghanem et al., 2012; Kahlert et al., 2010).

Daher wurden auch in der vorliegenden Studie ein Großteil der Patienten (n=34) mittels zerebraler diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie untersucht. 22 Patienten waren aus der ungefilterten Gruppe und 12 Patienten aus der gefilterten Gruppe.

Prä-interventionell zeigten sich altersentsprechende zerebrale Atrophien und teilweise alte Infarktnarben, jedoch ohne klinische Defizite bzw. Residuen. Es konnten keine akuten ischämischen Läsionen ermittelt werden.

Innerhalb Gruppe 1 zeigten sich zum Zeitpunkt E2 bei 9 von 22 Patienten (41 %) bzw. bei 5 von 12 Patienten (41 %) aus Gruppe 2 neu aufgetretene zerebrale Läsionen. Die Anzahl der Läsionen variierte in Gruppe 1 zwischen 1 und 8 (M=4,5) und in Gruppe 2 zwischen 2 und 8 (M=5) (vgl. Abb.9). Alle übrigen Patienten zeigten keine neu aufgetretenen Läsionen in der diffusionsgewichteten Bildgebung nach TAVI.

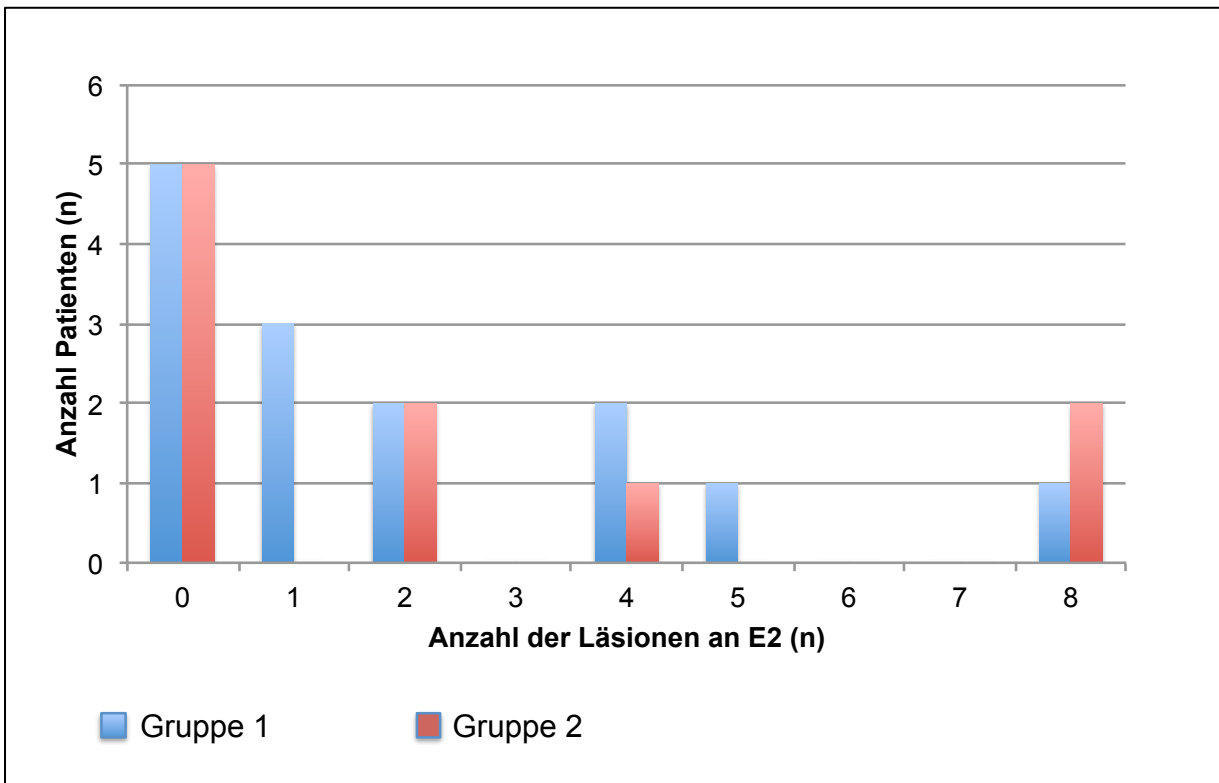
Das Bildgebungsprotokoll umfasste aus folgenden Gründen nur einen Teil der Studienpopulation:

Insgesamt 6 Patienten erhielten nach der Intervention einen Schrittmacher aufgrund eines neu aufgetretenen AV-Blocks und konnten deshalb nicht in die MRT. Weitere 6 Patienten konnten aufgrund eines zuvor implantierten SM bzw. ICD keine MRT bekommen. Ein Patient verstarb vor der MRT. Eine Patientin konnte aufgrund einer schweren Niereninsuffizienz kein MRT mit Kontrastmittel bekommen. Aus logistischen Gründen konnte bei einem Patienten kein MRT an E2 durchgeführt werden.

Innerhalb von Gruppe 2 konnten 12 Patienten aufgrund von Klaustrophobie (n=2) und implantiertem SM bzw. ICD (n=10) nicht in das Bildgebungsprotokoll aufgenommen werden.

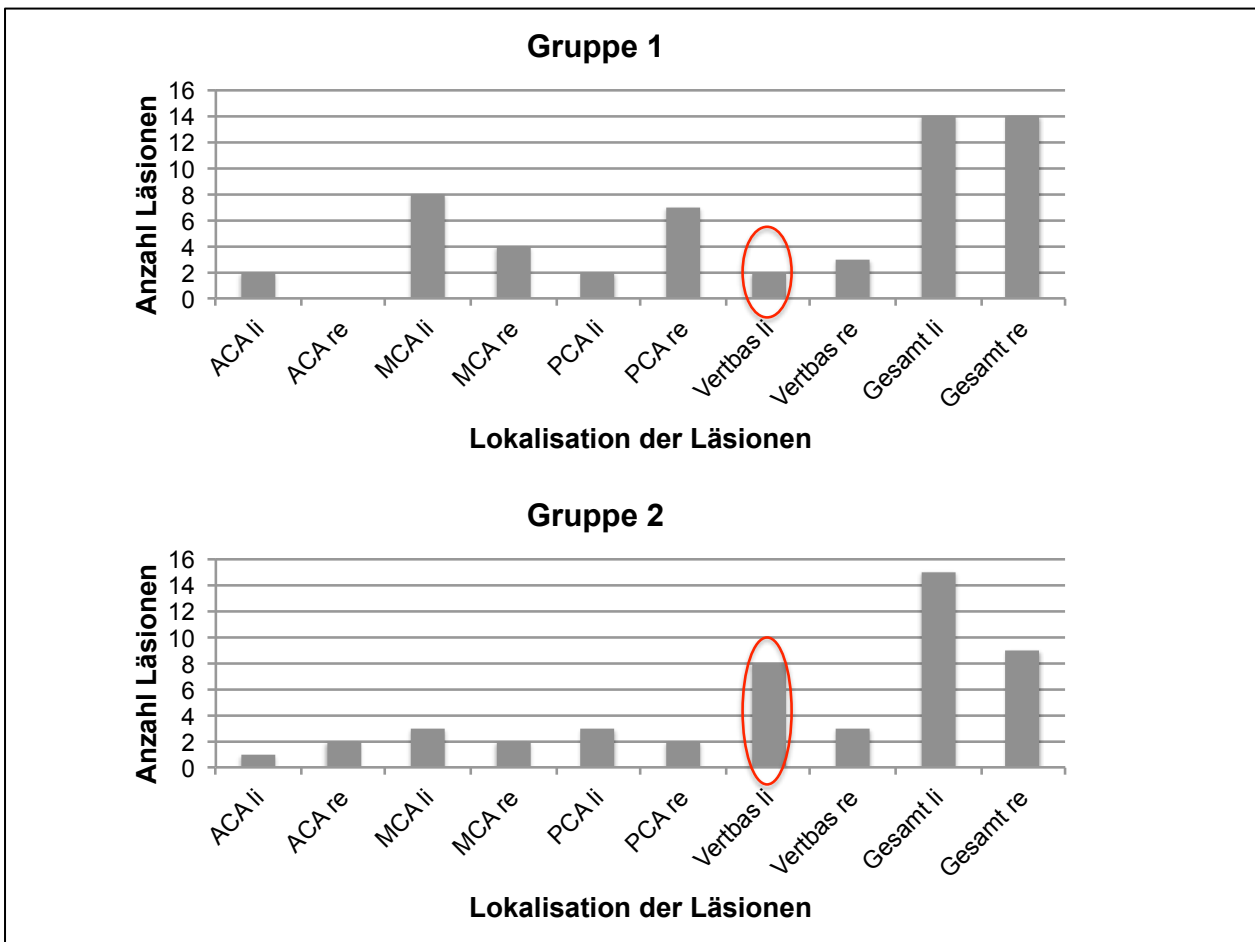
Bei 2 Patienten aus Gruppe 2 mit einem NIHSS von 8 und 10 Punkten wurde leitliniengerecht schnellstmöglich das CT als Bildgebung eingesetzt. Dort zeigten sich ein Infarkt im Mediastromgebiet rechts mit resultierender Hemiparese links und ein Infarkt hochparietal rechts. 2 Patienten erhielten post-interventionell aufgrund eines neu aufgetretenen AV-Blocks einen Schrittmacher.

Abbildung 9 gibt einen Überblick über die Anzahl der Läsionen der einzelnen Patienten.



**Abb.9:** Aufgetragen sind die Anzahl der Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt E2. Die Läsionen wurden mittels MRT detektiert. Aus jeder Gruppe wurden bei mehr als der Hälfte der mittels dw-MRT untersuchten Patienten zerebrale Läsionen festgestellt. Gruppe 1 (ohne Filter), Gruppe 2 (mit Filter)

In Abbildung 10 wurden die zerebralen Läsionen dem jeweiligen arteriellen Versorgungsgebiet zugeteilt.

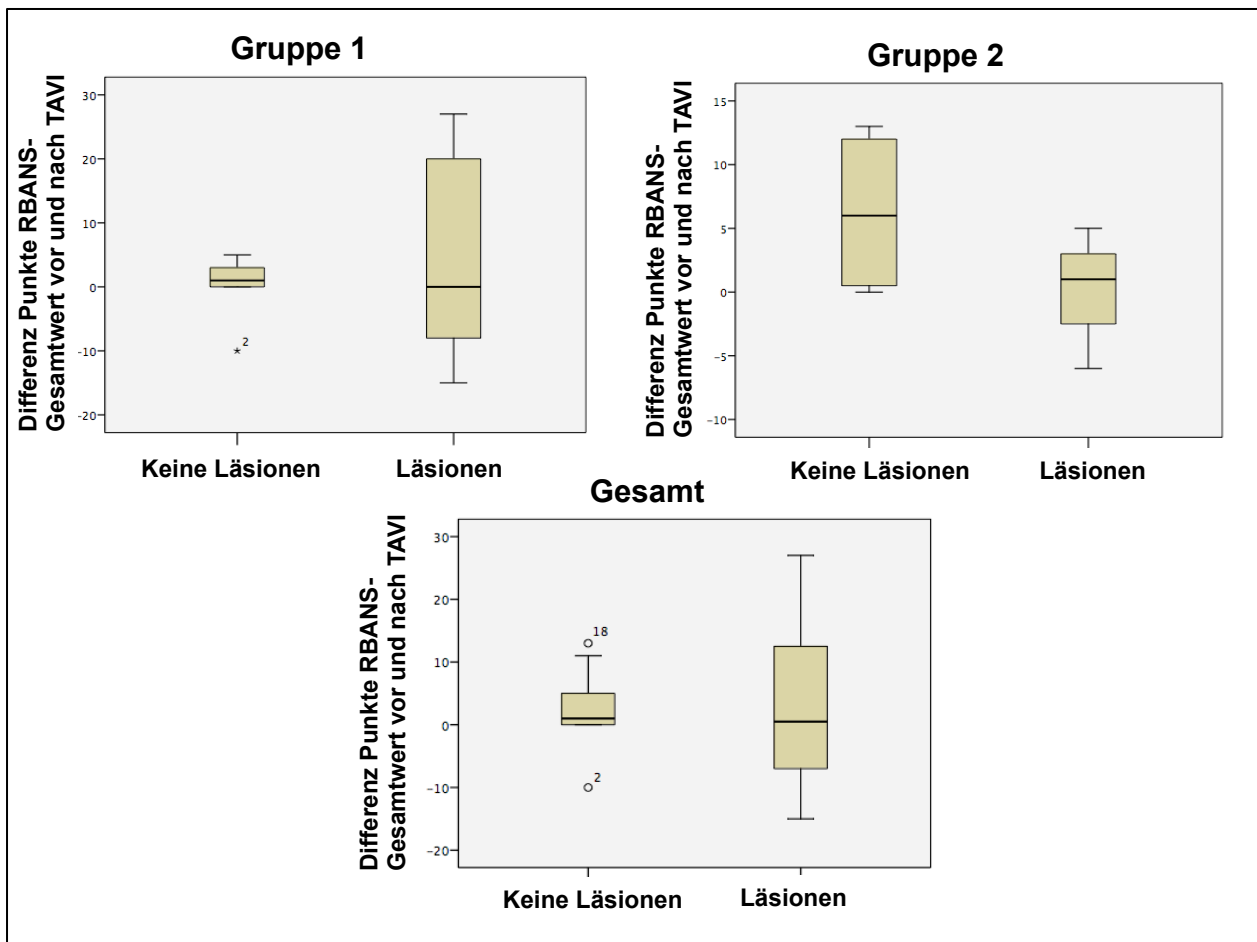


**Abb.10:** Läsionen aufgeteilt nach dem jeweiligen arteriellen Versorgungsgebiet und der unterschiedlichen Gruppen. Legende: ACA: *A. cerebri anterior*, MCA: *A. cerebri media*, PCA: *A. cerebri posterior*, VERTBAS: *A.vertebrobasilaris*. Hervorgehoben (rot eingekreist) ist die Embolierate im Versorgungsgebiet der *A. vertebrobasilaris links*, da diese nicht durch das Claret CE Pro™-System geschützt werden kann, da diese aus der linken *A.subclavia* entspringt. Diese Daten weisen in Gruppe 2 eine ca. 4-fach erhöhte Embolielast im Vergleich zu Gruppe 1 auf.

In Gruppe 1 (ohne Filter) wurden die meisten Läsionen im Stromgebiet der *A. cerebri media links* und der *A. cerebri posterior rechts* erfasst. In Gruppe 2 (mit Filter) konnten die meisten Läsionen im Stromgebiet der *A. vertebrobasilaris links* detektiert werden. Signifikant mehr Läsionen in Gruppe 2 als in Gruppe 1 konnten im Versorgungsgebiet der *A. cerebri anterior rechts* ( $p=0,04$ ) und annähernd signifikant im Gebiet der *A. vertebrobasilaris links* ( $p=0,06$ ) erfasst werden.

Ferner wurde der Zusammenhang von stattgehabter bzw. ausgeschlossener zerebraler Embolie und kognitiver Leistungsfähigkeit untersucht. Sowohl die Patienten mit

Läsionen, als auch diejenigen ohne, zeigten keine signifikanten Veränderungen im RBANS-Total Wert (vgl. Abb.11).



**Abb.11:** Zu sehen sind die Differenzen des RBANS-Gesamt-Werts von E1 zu E2 aufgeteilt nach Gruppen und Gesamtkollektiv. Innerhalb der Gruppen wurde nochmals in Patientengruppen mit und ohne zerebrale Läsionen nach TAVI unterteilt. Zwischen den Kohorten ließen sich keine signifikanten Assoziationen von Läsionen und kognitiver Leistungsfähigkeit feststellen.

Die Patienten mit Läsionen zeigten geringfügig erhöhte Differenzwerte von E1 zu E2 und damit ein annähernd gleiches Endergebnis im RBANS-Total Wert. Bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit schienen die zerebralen Läsionen in der vorliegenden Studie „stumm“ zu bleiben.

## 4. Diskussion

Die TAVI hat sich als eine neue evidenzbasierte Therapieoption für Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose und hohem Operationsrisiko etabliert (Cribier et al., 2002; Grube et al., 2006). Die Ausweitung der Indikationsstellung für Patienten mit geringem Operationsrisiko wird aufgrund peri- bzw. post-interventioneller Risikofaktoren, wie das Auftreten zerebraler Mikroembolien und dem damit erhöhten Hirninfarkttrisiko, bisher zurückhaltend gestellt, obwohl das Patientenkollektiv ein besseres Outcome erzielen konnte (Lange et al., 2012). Die post-interventionelle Hirninfarkttrate wird in der Literatur mit 0,6 % bis 10 % beziffert (Grube et al., 2007; Webb et al., 2009). Die Inzidenz klinisch „stummer“ zerebraler Läsionen variiert zwischen 60 % und 84 % je nach Komorbiditäten der Patienten (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodés-Cabau et al., 2010).

Es werden verschiedene Gründe und Ursachen für den inter- bzw. post-interventionellen Hirninfarkt diskutiert. Interessanterweise fand die PARTNER-Studie heraus, dass nur etwa 50 % der neurologischen Events durch die TAVI selbst verursacht wurden (Leon et al., 2010; Smith et al., 2011). Die anderen 50 % traten in der mittel- und langfristigen Nachverfolgung auf. Tay et al. (2011) wiesen eine „Hoch-Risiko-Phase“ für zerebrovaskuläre Embolien innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI nach. Es lässt sich vermuten, dass eine potentielle Ursache die Bioprothese an sich sein kann, da sie nicht endothelialisiert und daher thrombogen wirkt. Dies wiederum ist eine Gefahrenquelle für zerebrale Embolien (Tay et al., 2011).

Mikroembolien können zudem durch die mechanische Manipulation am Aortenbogen und der kalzifizierten Aortenklappe während der Kathetereinführung, der Ballonangioplastie oder der Klappenimplantation entstehen. Mithilfe von transkraniellen Doppler Studien konnte gezeigt werden, dass zu jeder Zeit während der TAVI zerebrale Embolien entstehen. Besonders hohe Frequenzen sind während der Klappenpositionierung und Implantation zu sehen (Drews et al., 2011; Erdoes et al., 2012; Kahlert et al., 2012; Szeto et al., 2011).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass mechanische Faktoren wie die Ballonpostdilatation oder eine Klappendislokation Auslöser für einen akuten (<24 h) Hirninfarkt



sind, während ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern Risiko und Ursache für einen später manifesten Hirninfarkt zu sein scheint (Nombela-Franco et al., 2012).

In der vorliegenden Studie konnte der Zusammenhang von einer Ballondilatation bzw. Klappendislokation und einem Hirninfarkt nicht bestätigt werden. Bei keinem der Patienten mit fokal-neurologischem Defizit wurde eine Ballondilatation durchgeführt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines neurologischen Defizits und Vorhofflimmern konnte in unserer Kohorte nicht bestätigt werden. Durch die geringe Patientenzahl (n=3) sind diese Analysen eher stochastischer Natur. Es bleibt somit weiterhin die Frage, welche Faktoren noch eine Rolle in der Entstehung von Mikroembolien spielen und wie diese erfolgreich behoben werden können. Um die Embolie-rate während der Intervention zu minimieren, wurden bislang 3 verschiedene Protektionssysteme entwickelt. In klinischer Erprobung sind zur Zeit der Edwards Embrella Embolic Deflector (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), das Keystone Heart TriGard™ Embolic Deflection Device (Caesarea Business Park, Caesarea, Israel) und das Claret CE Pro™-System (Claret Medical, Santa Rosa, CA, USA).

Das vorrangige Ziel der vorgelegten Studie war die klinische Durchführbarkeit und Sicherheit des bilateralen Protektionssystems Claret CE Pro™ während der TAVI zu prüfen. Ferner wurde untersucht, inwieweit die zerebralen Embolien in Zusammenhang mit fokal-neurologischen Defiziten und Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit stehen und ob die Anwendung eines Filtersystems die Rate an zerebralen Embolien reduzieren kann.

### **Klinische Durchführbarkeit und Sicherheit des Claret CE Pro™-Systems**

Die vorliegende Studie zeigte die Durchführbarkeit und Sicherheit bei dem Gebrauch des Claret CE Pro™-Systems während des transvaskulären Aortenklappenersatzes. Der zerebrale Schutz gelang durch die Einführung eines temporären Filtersystems (Claret CE Pro System, Claret Medical, Santa Rosa, CA, USA) in das arterielle Gefäßsystem über die rechte *A. brachialis*. Das Claret CE Pro™-System konnte bei 92 % der Patienten erfolgreich platziert werden. Aufgrund einer schwierigen Anatomie der Gefäße konnte bei einem Patienten der Carotis Filter, bei einem anderen das Truncus-Schirmchen nicht platziert werden. Vergleichbare Zahlen fanden sich bei Naber et al.

(2012). Eine weitere Modifizierung des Claret Devices, damit sich das Filtersystem auch an schwierige Anatomieverhältnisse anpassen und implantiert werden kann, bleibt nicht aus. Die hohe Erfolgsrate verdeutlicht eine gute und einfache Durchführbarkeit des Systems mit einer nur gering erhöhten Prozedurdauer von durchschnittlich 15 min ( $p=0,22$ ).

Komplikationen traten bei 8 % der Patienten während der Einführung des Filtersystems auf. Dabei entwickelten 2 Patienten nach der Prozedur ein Aneurysma der *A. brachialis*, der Punktionsstelle des Protektionssystems. Um diese Komplikationen zu beheben, empfiehlt sich die Punktion der *A. radialis* mit einer anscheinend geringeren Komplikationsrate und die Nutzung eines Führungsdrahtes mit einem kleineren Durchmesser (Naber et al., 2012). Im Vergleich dazu kam es zu solch hohen Komplikationsraten bei dem Claret CE Pro™ der 1. Generation (Naber et al., 2012). Auch in der PROTAVI-C Pilot Study entwickelte ein Patient an der Punktionsstelle des Embrella Device ein Aneurysma mit nachfolgender operativer Revision (Rodés-Cabau et al., 2014).

Die Studie zeigt, dass die peri-interventionelle Embolierate bzw. Hirninfarktrate durch ein vaskuläres Filtersystem nicht vollständig verhindert werden kann. Innerhalb der Gruppe von gefilterten Patienten konnte eine Hirninfarktrate von 12 % verzeichnet werden (3 von 26). Je nach TAVI-Studie variiert die Inzidenz von klinisch apparenten zerebralen Ischämien bei Patienten ohne Filtersystem zwischen 0,6 % und 10 % (Grube et al., 2008; Rodés-Cabau et al., 2011). Im Vergleich dazu traten bei Naber et al. (2012) keine peri-prozeduralen TIA oder Hirninfarkte auf. Fokal-neurologische Defizite zeigten sich erst im 30-Tages Follow up. Die Patientenzahl war statistisch ausreichend für eine Aussage bezüglich der Endpunkte Durchführbarkeit und Sicherheit. Eine Aussage bezüglich der Hirninfarktrate ist aufgrund der geringen Ereignisrate nicht möglich und in dieser Untersuchung am ehesten stochastischer Natur.

Als mögliche Faktoren, die zu der erhöhten Hirninfarktrate dieser Studie beigetragen haben, konnte zum einen das Auftreten früherer Hirninfarkte bzw. TIAs ( $p=0,03$ ) und zum anderen ein schon vorab anhand des STS-Stroke Scale ermitteltes, erhöhtes Risiko für einen permanenten Apoplex von 5 %  $\pm$  4 % nachgewiesen werden. Darüber hinaus waren die Patienten mit fokal-neurologischem Defizit geringfügig älter als die-

jenigen ohne FND (82 J. vs. 80 J.). Als weiterer und größter Risikofaktor innerhalb dieser Studie zeigte sich das Filtersystem selbst. Alle 3 Hirninfarktpatienten wurden während der TAVI mit einem Claret CE Pro<sup>TM</sup>-System versorgt. Bei zwei Patienten konnten die Läsionen in zerebralen Bereichen detektiert werden, die nicht durch das Filtersystem geschützt wurden: Hochparietal rechts und Vertebralis links (s.u.). Durch die geringe Patientenzahl muss dieses Ergebnis allerdings am ehesten als Zufall gewertet werden, da Gruppe 1, obwohl auch ungeschützt, keine vermehrten Läsionen in diesem Bereich zeigte. Ein weiterer Grund für die erhöhte Hirninfarktrate in Gruppe 2 ist die 4-fach höhere, TAVI-immanente Embolielast in dieser Gruppe (s. Abb.10). Dass diese nicht durch die Einbringung des Filtersystems bedingt ist, beweist die Lokalisation im Stromgebiet der linken *A. subclavia*, welches durch das Einbringen des Claret-Filtersystems nicht beeinträchtigt werden kann.

Die Rate der „stummen“ Embolien lag mit 41 % unterhalb der in der Literatur beschriebenen Zahlen von 60 % und 84 % (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodés-Cabau et al., 2010). Interessanterweise gab es keinen Unterschied zwischen den „geschützten“ und „ungeschützten“ Patienten. Bei beiden ließ sich eine Gesamtprozentzahl von 41 % nachweisen. Dies lässt vermuten, dass die Rate an Embolien durch das Claret Device nicht verhindert werden kann. Auch Rodés-Cabau (2014) konnte verdeutlichen, dass ein mechanischer Schutz nicht mit einer 100 %igen Sicherheit vor Embolien einhergeht.

In der PROTAVI-C Studie von Rodes-Cabau et al. (2014) zeigte sich eine 100 %ige Embolierate sowohl bei den ungeschützten als auch bei den geschützten Patienten, die sich gleichmäßig auf beide Gehirnhälften verteilten. Innerhalb der vorliegenden Studie war die Verteilung in Gruppe 1 sehr gleichmäßig auf beide Hälften, Gruppe 2 zeigte mehr Läsionen in der linken Hemisphäre.

In der PROTAVI-C-Studie konnte mittels transkraniellen Dopplers festgestellt werden, dass durch das Einbringen des Filtersystems eine 50 % höhere Rate an HITS bei den gefilterten Patienten objektiviert werden kann. Als mögliche ursächliche Schritte wurden das Öffnen des Filters und das Entfalten an der Gefäßwand vermutet. Auffällig ist jedoch, dass das Läsionsvolumen bei den Patienten mit Filter geringer war als bei den-

jenigen ohne Filter. Dies lässt vermuten, dass die 100 µ großen Poren größeres Zellmaterial abfangen und einen gewissen Schutz bieten (Rodés-Cabau et al., 2014). Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse von Naber et al. (2012) bestätigt. Dort konnten nach der TAVI größere makroskopische Ablagerungen (0,15 - 4 mm) im Claret detektiert werden. Dies deutet darauf hin, dass ein Großteil der Mikroembolien ab einer gewissen Größe abgefangen wird und nur kleinere Embolien von den Poren durchgelassen werden. Daraus resultiert wiederum eine Reduzierung des Läsionsvolumens und ein positiver Effekt auf die Rückbildung der Embolien im Follow-up (Rodés-Cabau et al., 2014). Die Minimierung des Läsionsvolumens ist von besonderem Interesse, da sie als ein Risikofaktor für die Entstehung eines klinischen Infarkts gesehen wird (Liggins et al., 2013; Vogt et al., 2012).

Aufgrund der hohen Hirninfarktrate wird deutlich, dass ein peri-interventioneller Schutz vor Embolien von hoher Wichtigkeit für die Patienten ist. Durch das Claret CE Pro<sup>TM</sup>-System konnten Hirninfarkte nicht verhindert werden. Das geringe Läsionsvolumen und das damit verbundene geringere Risiko der Entstehung von klinisch relevanten Hirninfarkten bestätigt damit die Aussage einiger Autoren, die darüber berichten, dass die Anzahl der im MRT sichtbaren Läsionen die Anzahl der klinisch relevanten Hirninfarkte deutlich überschreitet (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodés-Cabau et al., 2011).

Neben der quantitativen Messung der zerebralen Läsionen, bleibt die Beurteilung der kognitiven Folgesymptomatik von klinisch „stummen“ Embolien. Es herrscht weiterhin Unklarheit über die Beziehung zwischen zerebralen Läsionen und deren Auswirkungen auf die neurologisch/kognitiven Fähigkeiten (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodes-Cabau et al., 2011).

In der Literatur wird das Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen in Verbindung mit klinisch apparenten neurologischen Defiziten mit 3 % beziffert (Omran et al., 2003). Diese werden durch z.B. Hemiparesen, Sensibilitätsstörungen oder Sehstörungen deutlich.

Eine kognitive Einschränkung durch „stumme“ Embolien, welche sich klinisch nicht durch oben genannte offensichtliche neurologische Defizite äußern, konnte im kurzen und langen Intervall noch nicht ausreichend eruiert werden. Knipp et al. (2012) fand

keinen Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungseinbußen und postoperativen zerebralen Ischämien in einem Follow-up Zeitraum von 3 Monaten. Weitere Studien konnten keinen Zusammenhang von „stummen“ Embolien und einem kognitiven Defizit bis zu 2 Jahren nach TAVI feststellen (Ghanem et al., 2013).

Dass die radiologisch detektierten „stummen“ Embolien jedoch ein Risiko in der Entstehung von dementiellen Erkrankungen darstellen, wurde von Vermeer et al. (2003) veröffentlicht und betont dahingehend die Wichtigkeit von weiteren Untersuchungen.

In der vorliegenden Studie konnten bei 7 Patienten (16 %) kognitive Defizite verzeichnet werden. Die Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgte mittels der Testbatterie RBANS, die eine alters-, bildungs- und geschlechtsnormierte Objektivierung des Kollektivs ermöglicht. Ein Lerneffekt wurde durch die wechselnde Anwendung zweier gleichwertiger Versionen vermieden. Von den 7 Patienten zeigten 6 direkt post-interventionell die kognitiven Einbrüche, während bei einem Patienten an E3 ein KD erfasst wurde. Als Risikofaktor für das KD konnte das Alter ( $p=0,16$ ) und die post-interventionellen Komplikationen in Form von schweren Nachblutungen ( $p=0,01$ ) detektiert werden, nicht aber das Auftreten von zerebralen Läsionen. 86 % der Patienten mit KD zeigten keine zerebralen Mikroembolien.

Zukünftige Studien sollten durch die Betrachtung eines größeren Patientenkollektivs über einen längeren Zeitraum untersuchen, ob sich diese Vermutung bestätigen lässt.

Durch die immer wieder aufkommende Frage, ob die TAVI in Zukunft an jüngeren Patienten mit einem generell niedrigeren Operationsrisiko durchgeführt werden kann, ist die weitere Modifizierung der Emboliefiltersysteme von hoher Bedeutung. Die hohe Hirninfarktrate ist bisher der größte Limitierungsfaktor für die Indikationsstellung. Auch die Betrachtung der kognitiven Fähigkeiten über einen längeren Zeitraum ist von Interesse, da diese ein wichtiger Bestandteil des alltäglichen und selbständigen Lebens sind.

Zur Reduzierung des kognitiven Defizits sollte daher verstärkt auf das Nachblutungsrisiko geachtet werden, zum Beispiel durch die Einführung kleinerlumigen Materials mit geringerem Verletzungsrisiko an den Gefäßen.

In Bezug auf die Implantation und die damit verbundenen Risikoschritte, die zu zerebralen Embolien führen, könnten zukünftig Verfahren wie die „direct-TAVI“ (Grube et al., 2011) und neue Prothesengenerationen mit Endothelialisierung erwogen werden.

Durch die Entwicklung von weiteren Emboliefiltersystemen, die alle Versorgungsgebiete durch den Schutz der *A. carotis communis links*, den *Truncus brachiocephalicus* und die *A. vertebralis links* bzw. *A. subclavia links* abdecken, wie zum Beispiel das Keystone Heart TriGard™ Embolic Deflection Device, besteht die Möglichkeit der weiteren Reduzierung der Embolierate.

#### **4.1 Studienlimitierende Faktoren**

Die Aussagekraft dieser Studie wird durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt. Dazu zählen vorwiegend die Begrenzung auf nur ein Zentrum, der geringe Stichprobenumfang von nur 63 Patienten und der kurze Untersuchungszeitraum von 3 Monaten. Die dadurch entstehenden stochastischen Effekte schränken die Beurteilung stark ein. Besonders deutlich wird dies bei der Korrelation von verschiedenen Gruppen mit geringen Patientenzahlen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Durchführung weiterer Studien mit größeren Patientenzahlen und die Kooperation von mehreren Studien über einen längeren Zeitraum.

In der vorliegenden Studie kam es durch die Implantation von post-interventionellen Schrittmachersystemen zu Einschränkungen in der Durchführung eines dw-MRT. Des Weiteren konnte das Bildgebungsprotokoll nicht vollständig durchgeführt werden. Es sollte in zukünftigen Studien darauf geachtet werden, dass MRT-gängige Schrittmacher implantiert werden, um dies zu verhindern.

## 5. Zusammenfassung

Durch die demographisch bedingt zunehmende Anzahl der Patienten mit Aortenklappenstenose nimmt auch die Therapie der AKS mittels transvaskulärer Aortenklappenimplantation zu. Der steigende Einsatz der TAVI resultiert durch das hohe Alter der Patienten, die häufige Multimorbidität und das dadurch erhöhte Operationsrisiko. Das lässt die TAVI an erste Stelle der Therapieoptionen treten. Danach folgen der konventionelle Aortenklappenersatz und die konservativ-medikamentöse Therapie. Durch das hohe Embolie- und Hirninfarktrisiko während und nach TAVI sind seit kurzem Embolieprotektionssysteme verfügbar, um dieses Risiko zu minimieren.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der peri-prozedurale Einsatz des Claret CE Pro<sup>TM</sup>-Systems technisch gut durchführbar und sicher in der Anwendung ist. Komplikationen wie z.B. eine Aneurysmabildung an der Punktionsstelle können durch den Einsatz kleinerlumiger Systeme und Punktion einer Arterie mit geringerem Risiko (z.B. A. *radialis*) minimiert werden.

Ein weiteres Ziel der Studie war es zu prüfen, in wieweit die zerebralen Embolien in Zusammenhang mit fokal-neurologischen Defiziten bzw. Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit stehen und ob der Einsatz eines Protektionssystems dahingehend durch Reduzierung der zerebralen Embolien einen Nutzen zeigt. Fokal-neurologische Defizite konnten in der vorliegenden Studie bei 12% der Patienten nachgewiesen werden. Zwar waren alle Patienten aus der „geschützten“ Gruppe, die Läsionen waren jedoch in Bereichen nachweisbar, die nicht von einem Protektionssystem erfasst werden.

Kognitive Einschränkungen zeigten sich erfreulicherweise nur bei einer Minderheit der TAVI-Patienten (16%). Interessanterweise zeigte sich bei 86% der Patienten kein Korrelat in der zerebralen Bildgebung. Somit besteht kein deutlicher Zusammenhang zwischen zerebralen Embolien und folgender Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Hier müssen andere Risikofaktoren wie z.B. das Auftreten bedrohlicher Nachblutungen (TIMI major) in Betracht gezogen werden.

Eine Verminderung der zerebralen Embolien durch das Protektionssystem konnte mit einer Rate von 42% gezeigt werden, nicht jedoch das vollständige Verhindern dieser. Dies lässt sich u.a. mit dem komplizierenden Potential der Filterplatzierung begründen.

Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass der Einsatz des Filters das Läsionsvolumen reduzieren kann und damit einen Risikofaktor für die Entstehung klinischer Infarkte minimiert.

Direkte randomisierte Vergleiche mit dem konventionellen Aortenklappenersatz sowie Langzeitdaten stehen noch aus und scheinen daher im Hinblick auf die mögliche Ausweitung der Indikationsstellung hin zu einem jüngeren Patientenkollektiv von besonderem Interesse.



## 6. Literaturverzeichnis

Adams H 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

Aregger F, Wenaweser P, Hellige GJ, Kadner A, Carrel T, Windecker S, Frey FJ. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2175-2179

Astor BC, Brad C Astor, Kaczmarek RG, Hefflin B, Daley WR. Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1939-1945

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

Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Waaijer A, Stierli P, Jäger 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). *The Lancet* 2010; 9: 353-362

Bonzel T, Hamm CW. Leitfaden Herzkatheter. Heidelberg: Steinkopff, 2009

Cheak-Zamora NC, Wyrwich KW, McBride TD. Reliability and validity of the SF-12v2 in the medical expenditure panel survey. *Qual Life Res* 2009; 18: 727-735

Dasgupta M, Rolfson DB, Stolee P, Borrie MJ, Speechley M. Frailty is associated with postoperative complications in older adults with medical problems. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48: 78-83

Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysee S, Kukucka M, Mladenow A, Hetzer R. Transcranial Doppler sound detection of cerebral microembolism during transapical aortic valve implantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 237-242

Erdoes G, Basciani R, Huber C, Stortecky S, Wenaweser P, Windecker S, Carrel T, Eberle B. Transcranial Doppler-detected cerebral embolic load during transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 778-784

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

Frank D, Stark S, Lutz M, Weissbrodt A, Freitag-Wolf S, Petzina R, Rosenberg M, Lutter F, Frey N. Preprocedural high-sensitive Troponin strongly predicts survival after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). *Eur Heart J* 2013; 34

Franke A, Kühl HP. Diagnose und Schweregradbeurteilung bei Aortenklappenstenose. *Herz* 2006; 31: 644–6499

Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, Bergamasco L, Boffano C, Valentini MC, Cesarani F, Scaglione M. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1990-1997

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

Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, Lynch TG, Pipinos II. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther* 2009; 16: 412-427

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

Ghanem A, Müller A, Nähle 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, Grube E, Müller A, Nickenig G, Sinning JM. Catch me, if you can! *Eur Heart J* 2012; 33: 2763

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

Ghanem A, Kocurek J, Sinning JM, Wagner M, Becker BV, Vogel M, Schröder T, Wolfgruber S, Vasa-Nicotera M, Hammerstingl C, Schwab JO, Thomas D, Werner N, Grube E, Nickenig G, Müller A. Cognitive trajectory after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 615-624

Gold JM, Queern C, Iannone VN, Buchanan RW: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status as a screening test in schizophrenia, I: sensitivity, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1937-1950

Grube E, Naber C, Abizaid A, Sousa E, Mendiz O, Lemos P, Kalil FR, Mangione J, Buellfeld L. Feasibility of transcatheter aortic valve implantation without balloon predilation: a pilot study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 751-757

Hamon M, Baron JC, Viader F, Hamon M. Periprocedural stroke and cardiac catheterization. *Circulation* 2008; 118: 678-683

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Nolte CH, Hünermund G, Ruf HU, Laumeier I, Meyrer R, Alberti T, Rahmann A, Kurth T, Berger K. Untersuchung der Reliabilität der deutschen Version des Barthel-Index sowie Entwicklung einer postalischen und telefonischen Fassung für den Einsatz bei Schlaganfall-Patienten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2005; 73: 74-82

Hoffmann R, Flachskampf FA, 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, Al-Rashid F, Dottger P, Mori K, Plicht B, Wendt D, Bergmann L, Kottenberg E, Schlamann M, Mummel P, Holle D, Thielmann M, Jakob HG, Konorza T, Heusch G, Erbel R, Eggebrecht H. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study. *Circulation* 2012; 126: 1245-1255

Karantzoulis S., Julia Novitski, Michael Gold, Christopher Randolph. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): utility in detection and characterization of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2013; 28: 837-844

Kempfert J, Walther T. Interventional cardiology: Delayed stroke after TAVI-the role of new-onset AF. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 129-130

Knipp SC, Kahlert P, Jokisch D, Schlamann M, Wendt D, Weimar C, Jakob H, Thielmann M. Cognitive function after transapical aortic valve implantation: a single-centre study with 3-month follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 1-7

Lange R, Bleiziffer S, Mazzietelli D, Elhmidi Y, Opitz A, Krane M, Deutsch MA, Ruge H, Brockmann G, Voss B, Schreiber C, Tassani P, Piazza N. Improvements in transcatheter aortic valve implantation outcomes in lower surgical risk patients a glimpse into the future. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 280-287

Layland JJ, Bell B, Mullany D, Walters DL. Percutaneous management of aortic stenosis in high-risk patients. *Med J* 2010; 192: 520-525

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

Liggins JT, Yoo AJ, Mishra NK, Wheeler HM, Straka M, Leslie-Mazwi TM, Chaudhry ZA, Kemp S, Mlynash M, Bammer R, Albers GW, Lansberg MG. A score based on age and DWI volume predicts poor outcome following endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2013

Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-1225

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

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

Nietlispach F, Wijesinghe N, Gurvitch R, Tay E, Carpenter JP, Burns C, Wood DA, Webb JG. An embolic deflection device for aortic valve interventions. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3: 1133-1138

Nietlispach F. Cerebral protection devices for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovascular Medicine* 2012; 15: 287–292

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 2006; 368: 1005-1011

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 LM, Pérez S, Lopez J, San Roman JA, Doyle D, DeLarochelière R, Urena M, Leipsic J, Dumont E, Rodés-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

Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke P, Fimmers R, Flacke S, Layer G, Pohl C, Lüderitz 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

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

Pernecky R, Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Tosic N, Grimmer T, Heitele S, Kurz A. Impairment of activities of daily living requiring memory or complex reasoning as part of the MCI syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 158-162

Pernecky R., Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Komossa K, Alexopoulos P, Wagenpfeil S, Kurz A. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing* 2006; 35: 240-245

QualityMetric Incorporated, 2014: The SF12® Health Survey: An even shorter Health Survey.

<http://www.qualitymetric.com/WhatWeDo/SFHealthSurveys/SF12v2HealthSurvey/tabid/186/Default.aspx> (Zugriffsdatum: 27.01.2014)

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

Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby K, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Lincoff M, Armstrong PW, Van de Werf F, Califf RM, Harrington RA. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 809-816

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

Rodes-Cabau J, Dumont E, Boone RH, Larose E, Bagur R, Gurvitch R, Bedard F, Doyle D, De Larochelliere 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

Rodes-Cabau J, Kahlert P, Neumann FJ, Schymik G, Webb J, Amarenco P, Brott T, Garami Z, Gerosa G, Lefèvre T, Pflücht B, Pocock SJ, Schlamann M, Thomas M, Diamond B, Merioua I, Beyersdorf F, Vahanian A. Feasibility and exploratory efficacy evaluation of the embrella embolic deflector system for the prevention of cerebral emboli in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: The PROTAVI-C Pilot Study. *JACC Interv*. In press 2014

Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2005; 35: 526-529

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

Schuchlenz H. Evaluierung der valvulären Aortenstenose: ein kritischer Vergleich nichtinvasiver echokardiographischer und invasiver Diagnostik. *Journal Cardiol* 1999; 6: 18-20

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, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic - valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-2198

Stolz E, Gerriets T, Kluge A, Klövekorn 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

Szeto WY, Augoustides JG, Desai ND, Moeller P, McGarvey ML, Walsh E, Bannan A, Herrmann HC, Bavaria JE. Cerebral embolic exposure during transfemoral and transapical transcatheter aortic valve replacement. *J Card Surg* 2011; 26: 348-354



Tschammler A., Landwehr P, Höhmann M, Moll R, Wittenberg G, Lackner K. Farbkodierte Duplexsonographie der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien: diagnostische Aussagekraft und Fehlerquellen im Vergleich zur i. a. DAS. Fortschr Röntgenstr 1991; 155: 452-459

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

Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol 2007; 6: 611-619

Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A; VISTA Collaboration. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. Stroke 2012; 43: 1266-1272

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

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. J Psychiatr Res 1983; 17: 37-49

Yesavage JA, Sheikh JI, Javadi I. 9/16 Geriatric Depression Scale (GDS), Clinical Gerontologist 1986; 5: 1-2, 165-173

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

## 7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und gleichzeitig Betreuer Herrn PD Dr. med. Alexander Ghanem für die Überlassung des hochinteressanten Themas sowie für die allzeitige Erreichbarkeit und die kompetente, engagierte Begleitung. Seine wegweisenden Kommentare, fachliche Expertise und nicht zuletzt seine Geduld ermöglichten erst diese Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Georg Nickenig möchte ich mich herzlich bedanken, da er als Direktor der Medizinischen Klinik II und damit federführend auf dem Gebiet der transkardialen Aortenklappenimplantation diese Arbeit ermöglicht hat.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Andreas Müller aus der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn für die hervorragende Zusammenarbeit und die Befundung der MRT-Sequenzen bedanken.

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

Bei Herrn Benjamin Becker, Frau Rebecca Fistiera und Anne-Catherine Scheer 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 und haben dadurch einen nicht unerheblichen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet.

Zum Schluss gilt mein besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden. Ihre umfassende Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung gaben mir stets den nötigen Halt.