

**Prospektive Langzeituntersuchung
der kognitiven Funktion nach transvaskulärer
Aortenklappenimplantation (TAVI)**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Viola Görtz

aus Bergisch Gladbach

2020

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Alexander Ghanem
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Hendrik Treede

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.03.2020

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Innere Medizin –
Kardiologie/Pneumologie/Angiologie/ Internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
1.1 Übersicht Aortenklappenstenose	9
1.2 Ätiologie und Epidemiologie der Aortenklappenstenose	11
1.3 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	11
1.4 Klinik und Diagnostik der Aortenklappenstenose	12
1.5 Management und Therapie der Aortenklappenstenose.....	15
1.5.1 Medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose	15
1.5.2 Operative Therapie der Aortenklappenstenose	15
1.5.3 Interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose	17
1.5.3.1 Ballonvalvuloplastie der Aortenklappenstenose	17
1.5.3.2 Perkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation	18
1.5.3.3 Indikation zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation	20
1.5.3.4 Komplikationen der kathetergestützten Aortenklappenimplantation	23
2. Material und Methoden	26
2.1 Studienprotokoll	26
2.2 Neuropsychologische Diagnostik.....	29
2.2.1 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status.....	29
2.2.2 Minimental-State-Examination (MMSE).....	32
2.3 Lebensqualität und alltägliche Leistungsfähigkeit.....	33
2.3.1 Funktioneller Status	33
2.3.2 Körperliche Leistungsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden	33
2.3.3 Gebrechlichkeit	34
2.3.4 Depression.....	34
2.4 Zerebrale Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie.....	35
2.5 Transkatheter-Aortenklappen-Implantation	36
2.6 Statistische Analyse.....	39
3. Ergebnisse	40
3.1 Patientenkollektiv	40

3.2 Untersuchungsergebnisse	43
3.2.1 Kognitive Leistungsfähigkeit	43
3.2.2 Frühes kognitives Defizit.....	47
3.2.3 Risikofaktoren für ein frühes kognitives Defizit	51
3.2.4 Zerebrale Mikroembolien in der Diffusionsbildgebung.....	54
4. Diskussion	58
4.1 Kognitive Funktion	59
4.2 Potenzielle Risikofaktoren für ein frühes kognitives Defizit	61
4.3 Vorbestehende milde kognitive Einschränkung.....	62
4.4 Zerebrale Mikroembolien	63
4.5 Studienlimitierende Faktoren	67
5. Zusammenfassung.....	68
6. Tabellenverzeichnis	71
7. Abbildungsverzeichnis	72
8. Literaturverzeichnis	73
9. Danksagung.....	93

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADC	Apparent diffusion coefficient
ADCS-MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study - Mild cognitive impairment – Activities of Daily Living
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ACT	Activated Clotting Time
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
AV	Atrioventrikular
BMI	Body mass index
DWI	Diffusion weighted imaging
Dw-MRT	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GARY	German Aortic Valve Registry
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator

KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini-mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association
PARTNER-Studie	Placement of Aortic Transcatheter Valves-Studie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RBANS	Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TE	Echo time
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TR	Repetition time
TSE	Turbo Spin Echo
TTE	Transthorakale Echokardiographie
T2-TSE	T2 gewichtetes Turbo Spin-Echo

1. Einleitung

1.1 Übersicht Aortenklappenstenose

In der westlichen Welt ist die degenerative Aortenklappenstenose das Klappenvitium mit der höchsten Prävalenz. Mit einer Inzidenz von zwei bis sieben Prozent der über 65-Jährigen ist die Aortenklappenstenose die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit. Männer sind mit einem Anteil von 80 % deutlich häufiger betroffen (Daniel et al., 2006; lung et al., 2003). Aufgrund der demographischen Entwicklung hin zu einer immer älter werdenden Gesellschaft wird die Inzidenz in den nächsten Jahren stetig zunehmen (Daniel et al., 2006). Die schlechte Prognose und zunehmende Prävalenz aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung machen die Aortenklappenstenose zu einem wichtigen Problem des öffentlichen Gesundheitswesens (Nkomo et al., 2006).

Eine geeignete medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose steht derzeit nicht zur Verfügung (Rosenhek et al., 2004; Rossebø et al., 2008). Daher stellt der chirurgische Aortenklappenersatz nach Einführung der Herz-Lungen-Maschine 1953 derzeit für geeignete Patienten die beste Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose dar (Vahanian et al., 2012). Die Operation führt zu einer Verlängerung der Lebenszeit und Verbesserung der Lebensqualität, auch bei Patienten über 80 Jahren (Smith et al., 2011). Bei sorgfältig ausgewählten Patienten ist die Mortalität trotz des hohen Alters sehr niedrig (Kolh et al., 2007; Melby et al., 2007). Dennoch geht das hohe Alter der Patienten mit Aortenklappenstenose mit Komorbiditäten einher, die das Operationsrisiko erhöhen. Nach Daten eines europaweiten Registers (Euro Heart Survey) wird bei mindestens einem Drittel der Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die von einem chirurgischen Aortenklappenersatz profitieren würden, die Operation aufgrund eines zu hohen perioperativen Risikos abgelehnt (lung et al., 2005).

2002 wurde von Alain Cribier et al. erstmals eine ballonexpandierbare Aortenklappe über einen perkutanen kathetergeführten Zugangsweg implantiert (TAVI). Über die Vena femoralis wurde ein spezieller Katheter über den rechten Vorhof transseptal in den linken Vor-

hof und anschließend über die Mitralklappe antegrad in die Ebene der nativen Aortenklappe eingebracht (Cribier et al., 2002). Im weiteren Verlauf wurde ein retrograder Zugangsweg über die Femoralarterie etabliert. Grube et al. implantierten daraufhin erstmals eine selbstexpandierende Aortenklappenprothese retrograd über die Arteria femoralis (Grube et al., 2005). Für die Implantation einer perkutanen kathetergestützten Aortenklappenprothese ist keine extrakorporale Zirkulation und keine Kardioplegie notwendig. Mit Einführung der TAVI etablierte sich eine alternative Therapiemöglichkeit der hochgradigen Aortenklappenstenose für Patienten mit hohem operativem Risiko, die für den konventionellen operativen Aortenklappenersatz (AKE) mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine nicht in Frage kommen. In großen randomisierten Studien konnte zum einen gezeigt werden, dass inoperable Patienten von einer TAVI im Vergleich zur konservativen Therapie, inklusive einer Ballonvalvuloplastie, mit einem signifikanten Überlebensvorteil profitieren (Leon et al., 2010) und zum anderen, dass die TAVI auch bei operablen Patienten mit hohem operativem Risiko (STS-Score >8) dem chirurgischen Klappenersatz nicht unterlegen ist (Smith et al., 2011).

Trotz der vielen Vorteile einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation zeigte die PARTNER-Studie sowohl für inoperablen Patienten der Kohorte B als auch für die operablen Patienten der Kohorte A in 6,7 und 5,5 % neurologische Events innerhalb des ersten postinterventionellen Jahres und traten damit häufiger auf, als bei Patienten die konservativ (1,7 %) oder mit chirurgischem Aortenklappenersatz (2,4 %) behandelt wurden (Leon et al., 2010; Smith et al., 2011). Neben klinisch apparenten neurologischen Ereignissen, wurde bei dem Großteil der Patienten (>70 %) in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (dw-MRT) eine hohe Rate an klinisch stummen mikroembolischen zerebralen Läsionen nachgewiesen (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodés-Cabau et al., 2010). Die periprozedural entstandenen Mikroembolien werden für eine zweizeitige kognitive Verschlechterung im postoperativen Verlauf gefürchtet (Ghanem et al., 2013a). Die klinische Relevanz der hohen Zahl an periprozeduralen Mikroembolien bleibt weiterhin unklar, bedarf allerdings besonderer Aufmerksamkeit, da die Indikation für eine TAVI auf jüngere Patienten mit einem geringeren perioperativen Risiko ausgeweitet wird und die stummen Infarkte mit einer Verschlechterung der neurokognitiven Funktion und einer Demenz assoziiert sind (Vermeer et al., 2003). Die vorliegende

Studie verfolgt die funktionellen Konsequenzen der zerebralen Mikroembolien im langfristigen Intervall (3,5 Jahre) nach TAVI.

1.2 Ätiologie und Epidemiologie der Aortenklappenstenose

Die häufigste Ursache der Aortenklappenstenose ist mit 25 % der über 65-Jährigen und 48 % der über 75-Jährigen die Kalzifizierung der Aortenklappentaschen. Diese Form der Aortenklappenstenose findet sich demnach überwiegend im hohen Alter mit einer steigender Inzidenz (Otto, 2008; Otto et al., 1999). Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Rauchen begünstigen solche kalzifizierenden Veränderungen (Aronow et al., 1987; Pohle et al., 2001; Stewart et al., 1997). In den letzten Jahren konnte nachgewiesen werden, dass es sich bei der Kalzifizierung der Aortenklappe um einen aktiven Prozess mit Ähnlichkeit zur Atherosklerose und nicht wie bisher angenommen um einen degenerativen Prozess handelt. Es können eine chronische Entzündung, Lipidinfiltration, Kalzifizierung und eine Verknöcherung der Klappensegel beobachtet werden (Mohler et al., 2001; O'Brien et al., 1996). Bei jüngeren Erwachsenen liegt häufig eine angeborene (kongenitale) Aortenklappenstenose vor. Die kongenital veränderte Klappe kann schon von Geburt an stenosiert sein oder liegt als bikuspidale Aortenklappe ohne relevante Stenose vor. Patienten mit einer bikuspiden Klappe entwickeln meist früher eine Aortenklappenstenose (50.-70. Lebensjahr). Die erworbene Form entsteht durch entzündliche Prozesse im Rahmen eines rheumatischen Fiebers, welches in Ländern mit modernem Gesundheitssystem dank konsequenter antibiotischer Therapie der Streptokokkeninfektion selten geworden ist (Daniel et al., 2006).

1.3 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Die zunehmende Stenosierung der Aortenklappe induziert hämodynamische und strukturelle Veränderungen am Herzen. Die Behinderung des Blutflusses durch eine verminderte Klappenöffnungsfläche führt zu einem erhöhten systolischen Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta. Die chronische Druckbelastung des linken Ventrikels induziert eine konzentrische Hypertrophie des Herzmuskels, um den Gradienten an der Klappe zu

überwinden und das Herzzeitvolumen aufrecht erhalten zu können. Durch diesen Kompensationsmechanismus kann eine Aortenklappenstenose jahrelang asymptomatisch bleiben. Erst wenn der Kompensationsmechanismus erschöpft ist, kommt es durch einen verminderten Blutfluss zu klinischen Symptomen. Folge der linksventrikulären Hypertrophie sind eine diastolische Dysfunktion mit konsekutiver Lungenstauung, ein erhöhter myokardialer Sauerstoffverbrauch, sowie die Beeinträchtigung des koronaren Blutflusses auch ohne Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit. Es entwickelt sich sowohl ein Vorwärtsversagen mit den Symptomen Angina pectoris, Leistungsminderung und Synkopen, als auch ein Rückwärtsversagen mit Luftnot durch Lungenstauung. Solange die Patienten asymptomatisch bleiben, haben sie eine relativ gute Prognose und der plötzliche Herztod ist ein seltenes Ereignis (<1 % pro Jahr). Nach Symptombeginn beträgt die durchschnittliche Überlebensdauer nur noch 2-3 Jahre (Daniel et al., 2006; Otto et al., 1997; Pellikka et al., 1990).

1.4 Klinik und Diagnostik der Aortenklappenstenose

Nach einer symptomfreien Latenzphase ist das häufigste initiale Symptom der Aortenklappenstenose die Belastungsdyspnoe oder Abgeschlagenheit. Die Belastungsdyspnoe ist meist mit einem erhöhten enddiastolischen Druck durch die linksventrikuläre Hypertrophie oder systolische Dysfunktion verbunden. Der erhöhte Sauerstoffbedarf des hypertrophierten Myokards, der sich durch den verringerten Blutfluss über der Aortenklappe verschlimmert, führt zu einer belastungsinduzierten Angina Pectoris. Auch Schwindel oder Synkopen können unter Belastung auftreten. In fortgeschrittenen Stadien kann eine sekundäre pulmonale Hypertonie in einem Rechtsherzversagen resultieren (Baumgartner et al., 2017). Die Symptome treten meist erst ab einer Klappenöffnungsfläche von <1 cm² auf, wobei kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Symptome und dem Grad der Stenose bestehen muss (Otto et al., 1997). Klinisch fällt ein spindelförmiges, raues Systolikum mit Punktum maximum im zweiten Interkostalraum parasternal rechts mit Fortleitung in die Karotiden auf (Daniel et al., 2006). Im EKG zeigen sich häufig unspezifische Zeichen als Folge einer Vergrößerung des linken Vorhofs, ein durch die linksventrikuläre Hypertrophie bedingter Linkslagetyp oder ein Linksschenkelblock. In der Röntgen-Thorax Untersuchung ein verbreiteter linker Ventrikel zu sehen sein oder bei Vorliegen einer

kardialen Dekompensation eine poststenotische Erweiterung der Aorta ascendens (O'Gara und Braunwald, 2008).

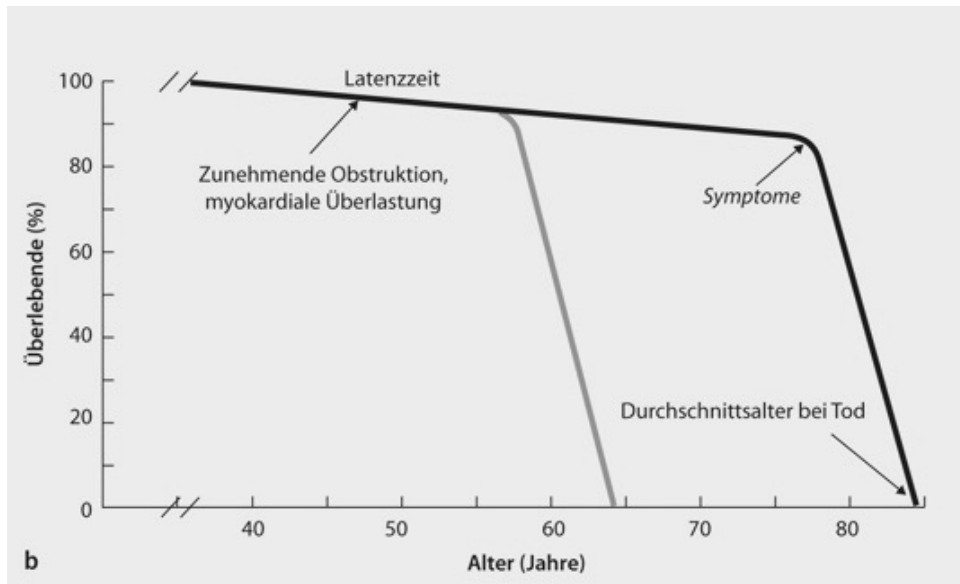


Abb. 1: Progression der Aortenklappenstenose
Modifizierte Überlebenskurve für Patienten mit Aortenklappenstenose nach Ross und Braunwald (Ross und Braunwald, 1968).

Zur Diagnosesicherung einer Aortenklappenstenose stellt die transthorakale Echokardiographie den Goldstandard dar. Leitbefunde der Aortenklappenstenose in der transthorakalen Echokardiographie sind die Verkalkung der Aortenklappe mit verminderter Klappen-separation und ein erhöhter Druckgradient über der Stenose. In fortgeschrittenen Stadien können sowohl ein hypertrophierter linker Ventrikel und eine poststenotische Erweiterung der Aorta erfasst werden, als auch eine linksventrikuläre Dilatation und eingeschränkte Ejektionsfraktion im Spätstadium. Der Schweregrad der Aortenklappenstenose wird durch die dopplersonographische Bestimmung verschiedener Parameter bestimmt: maximale Ausstromgeschwindigkeit (m/s), mittlerer Druckgradient (mmHg) und Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF; cm^2) (Vahanian et al., 2012). Eine schwere Aortenklappenstenose wird über folgende Messergebnisse definiert: 1. maximale Aortenklappengeschwindigkeit >4 m/s und mittlerer Druckgradient >40 mmHg bei normaler linksventrikulärer Funktion und 2. Aortenklappenöffnungsfläche $<1,0$ cm^2 bzw. $<0,6$ cm^2 / m^2 Körperoberfläche (Vahanian et al., 2012).

Tab. 1: Schweregrade der Aortenklappenstenose

Einteilung der Schweregrade der Aortenklappenstenose nach der European Society of Cardiology (ESC) (Vahanian et al., 2012).

Schweregrad	Leicht	Mittel	Schwer
Ausstromgeschwindigkeit (m/s)	< 3,0	3,0 - 4,0	> 4
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	< 25	25 - 50	> 40
Klappenöffnungsfläche (cm ²)	> 1,5	1,0 - 1,5	< 1,0
Klappenöffnungsflächenindex (cm ² KÖF / m ² KOF)	> 1	0,6 - 1	< 0,6

Bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion und niedrigem transvalvulären Schlagvolumen kann bei niedrigem Druckgradienten eine kleine Aortenklappenöffnungsfläche berechnet werden, die für eine schwere Aortenklappenstenose sprechen würde. Dieses Phänomen der paradoxen „low flow - low gradient“ Aortenklappenstenose stellt eine Besonderheit dar und bedarf einer weiteren Abklärung, da eine Aortenklappenstenose mit normalem transvalvulärem Schlagvolumen und normalem mittleren Druckgradienten unwahrscheinlich ist. Mit Hilfe der Dobutamin-Stressechokardiographie zur Kontraktilitätssteigerung kann zwischen einer fixierten schweren Aortenklappenstenose, bei der sich unter Belastung die Klappenöffnungsfläche nicht verändert und einer pseudo-schweren Aortenklappenstenose, bei der es zu einer signifikant größeren Öffnungsfläche der Klappe kommt, differenziert werden (Daniel et al., 2006; deFilippi et al., 1995).

1.5 Management und Therapie der Aortenklappenstenose

1.5.1 Medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose

Eine kausale medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose existiert nicht und ist keine wirksame Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz (Rosenhek et al., 2004; Rossebø et al., 2008). Patienten, die für eine Operation nicht in Frage kommen, aber unter den Symptomen einer Herzinsuffizienz leiden, können von einer symptomatischen Therapie mit ACE-Hemmern, Diuretika oder Digitalis profitieren. Bei Herzinsuffizienz als Folge einer Aortenklappenstenose sollte allerdings auf Betablocker verzichtet werden. Allgemein sollte mit einer niedrigen Dosierung begonnen werden, um eine hypotensive Blutdrucksituation zu vermeiden (Daniel et al., 2006). Der Progress der degenerativen Aortenklappenstenose ist ein aktiver Prozess mit Ähnlichkeiten zur Entstehung der Atherosklerose. Obwohl retrospektive Studien positive Effekte von Statinen und ACE-Hemmern gezeigt haben (Bellamy et al., 2002; Rosenhek et al., 2004), wurde in randomisierten Studien nachgewiesen, dass Statine keine Auswirkung auf den Progress einer Aortenklappenstenose haben (Chan et al., 2010; Rossebø et al., 2008).

1.5.2 Operative Therapie der Aortenklappenstenose

Der frühzeitige operative Aortenklappenersatz sollte allen Patienten mit einer symptomatischen hochgradigen Aortenklappenstenose empfohlen werden, sofern diese für eine Operation in Frage kommen. Es gibt keine untere Grenze der Ejektionsfraktion, die gegen eine Operation spricht, solange der mittlere Druckgradient über der Klappe über 40 mmHg liegt. Denn in der symptomatischen Krankheitsphase haben Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod (Vahanian et al., 2012). Das Management von Patienten mit klassischer „low flow - low gradient Aortenklappenstenose“ (KÖF $<1 \text{ cm}^2$, EF $<40 \%$, mittlerer Druckgradient $<40 \text{ mmHg}$) ist dagegen deutlich schwieriger. Ist die eingeschränkte Ejektionsfraktion (EF) vorwiegend durch eine erhöhte Nachlast bedingt, wie sie bei einer Aortenklappenstenose vorliegt, verbessert sich die linksventrikuläre Funktion normalerweise nach der Operation (Jander et al., 2011; Tribouilloy et al., 2009). Umgekehrt ist nicht sicher, ob sich die linksventrikuläre

Funktion verbessert, wenn die vorherrschende Ursache ausgedehnte myokardiale Infarkte oder eine Kardiomyopathie sind. Für die endgültige Entscheidung sollte der Allgemeinzustand des Patienten, der Grad der Klappenverkalkung, die Ausdehnung einer koronaren Herzkrankheit und die Durchführbarkeit einer Revaskularisation miteinbezogen werden (Vahanian et al., 2012).

Das Vorgehen bei Patienten mit asymptomatischer, schwerer Aortenklappenstenose wird dagegen kontrovers diskutiert (Rosenhek et al., 2002). Aktuelle Studien können keine überzeugenden Daten liefern, die eine generelle Empfehlung eines frühen Aortenklappenersatzes bei Patienten mit asymptomatischer schwerer Aortenklappenstenose unterstützen würden (Brown et al., 2008; Kang et al., 2010; Otto et al., 1997; Pellikka et al., 2005; Rosenhek et al., 2000). Nach den aktuellen Leitlinien (Baumgartner et al., 2017) besteht bei Patienten mit asymptomatischer schwerer Aortenklappenstenose die Indikation zum operativen Aortenklappenersatz bei einer EF < 50 % und dem Auftreten von Symptomen unter Belastung bedingt durch die stenosierte Aortenklappe (Empfehlungsgrad I, Evidenzniveau C). Desweiteren besteht die Indikation zur Operation bei schwerer asymptomatischer Aortenklappenstenose und einem raschen hämodynamischen Progress im Sinne einer Zunahme der Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe von über 0,3 m/s/Jahr (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzniveau C) (Baumgartner et al., 2017).

Die perioperative Mortalität eines Aortenklappenersatzes liegt je nach Alter und Begleiterkrankungen der Patienten bei zwei bis acht Prozent und die 30-Tage-Mortalität bei 6,5 % (Smith et al., 2011). Die deutschen Zentren verzeichneten 2016 eine perioperative Mortalität bei isoliertem Herzklappenersatz von 4,3 % (Beckmann et al., 2017). Mehrere Faktoren gelten als Prädiktoren einer erhöhten perioperativen Mortalität: hohes Alter, Komorbiditäten, das weibliche Geschlecht, Notfalloperation, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, höhere NYHA-Klasse, koronare Herzkrankheit und vorangegangene Bypass- oder Klappenoperationen (Vahanian et al., 2012).

Nach erfolgreichem Aortenklappenersatz verbessern sich die Symptome und die Lebensqualität der Patienten deutlich. Das Langzeitüberleben entspricht nahezu dem der Normalbevölkerung im entsprechenden Alter. Sogar bei ausgewählten Patienten >80 Jahre führt die Operation zu einer Lebenszeitverlängerung und einer Verbesserung der Lebensqualität (Brown et al., 2009; Chukwuemeka et al., 2006; Smith et al., 2011). Das Alter per

se sollte demnach keine Kontraindikation für eine Operation darstellen. Dennoch entscheiden sich die Chirurgen bei bis zu einem Drittel der Patienten mit Indikation zum Aortenklappenersatz gegen eine Operation. Gründe für eine Ablehnung waren hohes Alter, eine Ejektionsfraktion <50 % und Komorbiditäten, insbesondere die neurologische Dysfunktion (Lung et al., 2005).

1.5.3 Interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose

1.5.3.1 Ballonvalvuloplastie der Aortenklappenstenose

Die von Alain Cribier 1986 entwickelte Methode der kathetergestützten Dilatation der verengten Aortenklappe mit Hilfe eines Ballonkatheters stellte lange Zeit die einzige interventionelle Option zur Therapie der Aortenklappenstenose dar (Cribier et al., 1986). Nach der Dilatation der stenosierten Aortenklappe war die Klappenöffnungsfläche vergrößert und der transvalvuläre Druckgradient gesenkt (Cribier et al., 1986). Trotz sofortiger hämodynamischer und symptomatischer Verbesserung, tritt eine Re-Stenose im Mittel bereits nach einem halben Jahr ein und die Ballonvalvuloplastie muss wiederholt werden (Block und Palacios, 1988). Aufgrund der nur kurzzeitigen Symptomverbesserung ist sie ausgewählten Hochrisikopatienten oder Notfallsituationen vorbehalten (Block und Palacios, 1988; Feldman, 2006; Otto et al., 1994). In den aktuellen Leitlinien der ESC wird die Ballonvalvuloplastie als Überbrückung bis zur Operation oder TAVI bei hämodynamisch instabilen Patienten oder für Patienten mit symptomatischer schwerer Aortenklappenstenose, die dringlich eine nichtkardiale Operation benötigen, sowie als palliative Option für Hochrisikopatienten, die weder für einen operativen noch für einen interventionellen Eingriff in Frage kommen, empfohlen (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzniveau C) (Vahanian et al., 2012). In der randomisierten Placement of Aortic Transcatheter Valves-Studie (PARTNER-Studie) war die Ballonvalvuloplastie, als ein palliativer Therapieansatz der Aortenklappenstenose, mit einer 1-Jahres-Mortalität von bis zu 50 % verbunden und zeigte sich der TAVI damit signifikant unterlegen (Leon et al., 2010).

1.5.3.2 Perkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Die perkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation ist eine minimalinvasive Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose, denen der konventionelle chirurgische Aortenklappenersatz aufgrund eines erhöhten operativen Risikos verwehrt bleibt (Kuck et al., 2015). Laut Umfrage der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) betrifft dies 33 % der Patienten mit Indikation zum operativen Aortenklappenersatz (Iung et al., 2003). Für diese Patienten wurde mit Etablierung der TAVI durch Alain Cribier 2002 eine weitere Therapiemöglichkeit entwickelt, dessen Überlegenheit gegenüber einem konservativem Vorgehen bereits in großen, randomisierten Studien belegt wurde (Leon et al., 2010). Des Weiteren zeigte sich, dass die TAVI auch bei operablen Patienten einen gleichwertiger Therapieansatz zum operativen Aortenklappenersatz darstellt (Smith et al., 2011). Vier große prospektiv randomisierte Studien belegen die Sicherheit und Effektivität der TAVI-Prozedur und sollen an dieser Stelle kurz aufgeführt werden.

Die 2010 veröffentlichte PARTNER-B-Studie randomisierte 358 Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose (Alter: 83,2 Jahre, log. EuroSCORE: 26,4, STS-Score: 11,2), die nach Einschätzung von zwei Herzchirurgen als inoperabel eingeschätzt wurden und verglich TAVI mit einer konservativen Therapie. Die Studie konnte belegen, dass die Ein-, bzw. Zweijahressterblichkeitsrate der Standardtherapiegruppe, inklusive Ballonvalvuloplastie, (50,7 bzw. 68 %) signifikant höher ist als bei der TAVI - Gruppe (30,7 bzw. 43,3 %; $p < 0,001$). Demnach ist TAVI der konservativen Therapie bei inoperablen Patienten deutlich überlegen (Kapadia et al., 2014; Leon et al., 2010).

Die 2011 darauffolgende PARTNER A-Studie umfasste 699 operable Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und hohem perioperativem Risiko (Alter: 84,1 Jahre, log. EuroSCORE: 29,3, STS-Score: 11,8), die in die Gruppen TAVI und konventioneller Aortenklappenersatz randomisiert wurden. Hinsichtlich der 30-Tage-Sterblichkeit zeigte die TAVI (3,4 %) keinen signifikanten Unterschied zum operativen Aortenklappenersatz (6,4 %; $p = 0,07$). Auch die Ein-, bzw. Zweijahressterblichkeitsrate der TAVI-Patienten war mit 24,2 vs. 26,8 %, bzw. 33,9 vs. 35,0 % der OP-Gruppe nicht unterlegen ($p < 0,001$ für

Nichtunterlegenheit). Für Patienten mit hohem operativen Risiko zeigte sich die TAVI dem chirurgischen Aortenklappenersatz mindestens ebenbürtig (Kodali et al., 2012; Smith et al., 2011).

Die 2014 veröffentlichte U.S. CoreValve High Risk-Studie zeigte erstmals, dass die TAVI im Vergleich zum operativen Aortenklappenersatz sogar mit einer geringeren Sterblichkeit einhergeht (Kuck et al., 2015). Die Studie umfasste 795 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und einer durch zwei Herzchirurgen und einen interventionellen Kardiologen bewertete Hochrisikokonstellation für eine Operation. Die Patienten waren durchschnittlich 83,3 Jahre alt und stellten anhand der Bewertung des log. EuroSCORE von 18, bzw. dem STS-Score von 7,4 nur ein mittleres Risikokollektiv dar. Nach einem Jahr lag die Sterblichkeitsrate der TAVI-Gruppe mit 14,2 % signifikant unterhalb der OP-Gruppe mit 19,1 % ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Folglich ist TAVI dem chirurgischen Aortenklappenersatz bei Patienten mit hohem operativen Risiko hinsichtlich der Sterblichkeit sogar überlegen (Adams et al., 2014; Leon et al., 2010).

Die aktuelle PARTNER 2A-Studie aus dem Jahr 2016 umfasst 2032 Patienten (Durchschnittsalter: 81 Jahre) mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose und intermediärem Operationsrisiko (STS-Score: 5,8 %), welche in die Gruppen konventioneller Aortenklappenersatz und TAVI randomisiert wurden (Leon et al., 2016). Hinsichtlich des primären Endpunkts, definiert als Tod oder schwerer Schlaganfall innerhalb der ersten beiden Jahre, zeigte sich deutlich, dass die TAVI dem AKE nicht unterlegen ist (19,3 % vs. 21,1 %, $p = 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Für eine transfemorale TAVI zeigte sich sogar ein signifikanter Überlebensvorteil, der primäre Endpunkt wurde in dieser Subgruppe seltener erreicht als nach AKE (16,3 % vs. 20 %, $p = 0,04$).

Zusammenfassend lässt sich auf Grundlage der oben genannten randomisierten Studien sagen, dass die Rate der vaskulären Komplikationen, Schrittmacherimplantationen und paravalvulären Insuffizienzen bei einer TAVI signifikant höher ist, wobei sich das Ausmaß je nach Prothesentyp deutlich voneinander unterscheidet (Reardon et al., 2017; Siontis et al., 2016). Auf der anderen Seite traten schwere Blutungen, akutes Nierenversagen und

neu auftretendes Vorhofflimmern deutlich häufiger nach chirurgischem Aortenklappenersatz auf. Unterschiede in der Rate an zerebrovaskulären Komplikationen konnten nicht festgestellt werden (Leon et al., 2016; Siontis et al., 2016).

1.5.3.3 Indikation zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation

Neben den bestehenden Leitlinien ist sowohl die Verbesserung der Prognose und Lebensqualität der Patienten als auch die Vermeidung schwerwiegender Komplikationen der Aortenklappenstenose ein wichtiger Grundsatz. Entscheidend für die Differenzialindikation zwischen operativem Aortenklappenersatz und TAVI ist die Beurteilung des perioperativen Risikos, welches im Einzelfall schlecht vorauszusagen ist (Kuck et al., 2015). Vor Erscheinen der oben beschriebenen Studien vor einigen Jahren wurde für die Beurteilung des perioperativen Risikos der STS- bzw. log. EuroSCORE verwendet (Figulla et al., 2009). Inzwischen ist man der Meinung, dass diese Score-Systeme nicht mehr alleinige Grundlage zur Beurteilung des peri- und postoperativen Risikos und damit der Indikationsstellung für oder gegen eine bestimmte Therapie sein können (Kuck et al., 2015). Der STS-Score wird lediglich als Teil eines integrierten Ansatzes zusammen mit der klinisch-ärztlichen Beurteilung der Gesamtsituation, begleitender Erkrankungen und dem expliziten Willen des Patienten und seiner Angehörigen herangezogen. Die interdisziplinäre, klinische Beurteilung hat als wesentliche Entscheidungsgrundlage für die individualisierte Indikationsstellung Vorrang (Kuck et al., 2015).

Tab. 2: Empfehlungen für die Therapieoptionen bei symptomatischer Aortenklappenstenose nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (Baumgartner et al., 2017). EG= Empfehlungsgrad, EN= Evidenzniveau.

Empfehlungen	EG	EN
Der chirurgische Aortenklappenersatz wird für Patienten mit niedrigem operativem Risiko empfohlen (STS- oder EuroSCORE II < 4 % oder log. EuroSCORE I <10 % und keine weiteren Risikofaktoren wie Gebrechlichkeit, Porzellanaorta, Strahlenschäden).	I	B
TAVI wird für Patienten empfohlen, die im Herz-Team als inoperabel eingestuft wurden.	I	B
Bei Patienten mit einem erhöhten operativen Risiko (STS- oder EuroSCORE II \geq 4 oder log. EuroSCORE \geq 10 und anderen Risikofaktoren wie Gebrechlichkeit, Porzellanaorta, Strahlenschäden), sollte die Entscheidung zwischen SAVR und TAVI unter Berücksichtigung individueller Patientencharakteristika im Herz-Team getroffen werden, mit Bevorzugung der TAVI bei älteren Patienten mit geeignetem transfemoralem Zugang.	I	B

In der vorliegenden Studie erfolgte die Evaluation der Patienten für eine TAVI unter der Berücksichtigung der Empfehlungen der European Society of Cardiology, die zum Zeitpunkt der Studie den kathetergeführten Aortenklappenersatz für Patienten mit einem hohen operativen Risiko beziehungsweise einem STS-Score \geq 10 oder einem log. EuroScore \geq 20 empfahl (Evidenz- und Empfehlungsgrad IA) (Vahanian et al., 2012).

Nach den aktuellen europäischen Leitlinien für TAVI gibt es zwei eindeutige Empfehlungen: ein operativer Aortenklappenersatz sollte primär bei Patienten mit einem niedrigen operativen Risiko (STS-Score <4,0 oder einem log. EuroSCORE <10,0) und ohne begleitende Risikofaktoren durchgeführt werden (Evidenz- und Empfehlungsgrad IB). Alle inoperablen Patienten, die für einen chirurgischen Klappenersatz nicht in Frage kommen,

sind potentielle Kandidaten für eine TAVI, es sei denn, eine Verbesserung von Lebensqualität und Lebenserwartung ist wegen schwerer Komorbiditäten unwahrscheinlich. Primär geeignet für einen perkutanen kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI), vorzugsweise über einen transfemorale Zugangsweg, sind ältere Patienten mit einem mittleren bis erhöhten operativen Risiko (STS-Score ≥ 4 oder einem log. EuroScore ≥ 10 oder anderen Risikofaktoren) (Evidenz- und Empfehlungsgrad IB). Außerdem wird nach den deutschen Empfehlungen die TAVI generell bei Patienten >85 Jahren empfohlen, da sie sich schneller von der Intervention erholen und früher wieder mobil sind. Bei allen anderen Patienten sollte eine individuelle Entscheidung unter sorgfältiger Abwägung von Risiko und Nutzen der beiden Therapieoptionen im interdisziplinären Rahmen von interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen getroffen werden (Baumgartner et al., 2017).

Tab. 3: Aspekte, die bei der Entscheidung zwischen konventionellem Aortenklappenersatz (SAVR) und TAVI berücksichtigt werden sollten

Klinische Charakteristika	TAVI	SAVR
STS-Score <4 (log. EuroSCORE <10)		+
STS-Score ≥4 (log. EuroSCORE ≥10)	+	
Vorhandensein schwerer Komorbiditäten	+	
Alter < 75 Jahre		+
Alter ≥ 75 Jahre	+	
Vorausgegangene kardiochirurgische Operation	+	
Gebrechlichkeit	+	
Eingeschränkte Mobilität und Bedingungen, die den postprozeduralen Erholungsprozess negativ beeinflussen	+	
Verdacht auf Endokarditis		+

1.5.3.4 Komplikationen der kathetergestützten Aortenklappenimplantation

Zu den häufigsten Komplikationen der TAVI-Prozedur zählen paravalvuläre Insuffizienzen sowie höhergradige AV-Blockierungen mit der Notwendigkeit der Implantation eines permanenten Herzschrittmachers (Martinez-Selles et al., 2015; Sinning et al., 2013) und vaskuläre Komplikationen. Peri-interventionelle neurologische Ereignisse sowie schwere intraprozedurale Komplikationen kommen vergleichsweise selten vor (Hamm et al., 2014). Bei Klappenprothesen der ersten Generation treten mehr als leichtgradige Aortenklappeninsuffizienzen in ca. 15-20 % der Fälle auf, welche mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen (Sinning et al., 2013). Moderate, bzw. schwerwiegende Klappeninsuffizienzen nach transfemorale TAVI treten bei 7,0 bzw. 0,3 % der Patienten auf (Hamm et al., 2014). Ursachen für eine paravalvuläre Insuffizienz sind starke Verkalkungen der

nativen Aortenklappe, die suboptimale Platzierung der TAVI-Prothese und ein Missverhältnis zwischen Anulus- und Prothesendiameter (Sinning et al., 2013). Intraoperativ müssen die korrekte Position und Funktion der Klappe mittels Echokardiographie und Angiographie dokumentiert werden (Kuck et al., 2015). Durch Weiterentwicklung und Optimierung der Klappenprothesen treten paravalvuläre Insuffizienzen bei den neusten Generationen seltener auf. Neue atrioventrikuläre (AV-) Überleitungsstörungen treten bei 2 - 65 % der Patienten nach TAVI auf, von denen 6 - 27 % mit einem permanenten Herzschrittmacher versorgt werden müssen (Khatri et al., 2013; Martinez-Selles et al., 2015; Siontis et al., 2014). Vor allem die Implantationstiefe der TAVI-Prothese im linksventrikulären Ausflusstrakt, ein Missverhältnis zwischen Ausflusstrakt und Anulusdiameter sowie ein vorbestehender Rechtsschenkelblock sind unabhängige Prädiktoren für eine post-interventionelle Schrittmacherabhängigkeit (Erkopic et al. 2012; Siontis et al. 2014). Weder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock noch die Implantation eines Herzschrittmachers nach TAVI beeinflussen das Überleben der Patienten negativ (Martinez-Selles et al., 2015). Zu den spezifischen Komplikationen der TAVI-Prozedur gehören zudem vaskuläre Komplikationen wie Rupturen, Perforationen, Dissektionen oder Verschlüsse der Leisten- oder Beckengefäße, bzw. Aorta und vor allem die Blutung aus dem arteriellen Zugang (Kuck et al., 2015). Die Angaben zu der vaskulären Komplikationsrate unterscheiden sich in der Literatur deutlich voneinander. Für den transfemorale Zugang wird nach dem deutschen GARY-Register (German Aortic Valve Register) eine Komplikationsrate von 15,9 % angegeben (Hamm et al., 2014), wobei durch immer kleiner werdende Kathetersysteme die Rate schwerwiegender vaskulärer Komplikationen auf 5,9 % gesenkt werden konnte (Adams et al., 2014).

Neurologische Ereignisse nach TAVI stellen eine relativ seltene Komplikation dar, treten aber innerhalb von 30 Tagen nach TAVI signifikant häufiger auf als nach chirurgischem Aortenklappenersatz (5,5 vs. 2,4 %, $p=0,046$) (Smith et al., 2011). Neuere Studien zeigen vergleichbare Schlaganfallraten für TAVI und die konventionelle Operation von 4,9 vs. 6,2 % in der CoreValve High Risk-Studie (Adams et al., 2014) und laut des deutschen GARY-Registers sogar nur 1,7 % für die TAVI (Hamm et al., 2014). Für die erhöhten Schlaganfallraten nach TAVI wurden zwei Hauptquellen eruiert: zum einen die Positionierung und zum anderen die Ballonvalvuloplastie der Aortenklappenprothese im nativen Aortenklap-

penanulus führen zu Ablösung und zerebraler Embolisierung arteriosklerotischen Materials (Kahlert et al., 2012). Neben den seltenen symptomatischen und nicht-symptomatischen Schlaganfällen, demonstrieren 63-84 % der Patienten klinisch stumme zerebrale Mikroembolien in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie, die ohne ein fokales neurologisches Defizit einhergehen (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2012; Kahlert et al., 2010). Die erhöhte Rate an zerebralen Mikroembolien innerhalb des ersten postoperativen Jahres nach TAVI steht vermutlich im Zusammenhang mit der Thrombogenität der neu implantierten Aortenklappe und einem postoperativ neu aufgetretenem Vorhofflimmern (Nombela-Franco et al. 2012; Pache et al. 2015).

Die im Zusammenhang mit einem kathetergestützten Aortenklappenersatz nachgewiesenen zerebralen Mikroembolien in der dw-MRT waren im mittelfristigen Verlauf von zwei Jahren weder mit negativen Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten noch auf die Lebensqualität oder Mortalität assoziiert (Ghanem et al., 2013b; Ghanem et al., 2013a). Auch in einer aktuellen Metaanalyse bestätigte sich trotz der hohen zerebralen Embolie-rate ein niedriges Risiko für das Auftreten einer kognitiven Verschlechterung nach kardiovaskulären Eingriffen (Fink et al., 2015). Dennoch bleiben die klinische Relevanz und die langfristigen Auswirkungen der stummen zerebralen Mikroembolien auf die kognitive Funktion weiterhin unklar. Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Verlauf und die langfristigen Auswirkungen der in der Magnetresonanztomographie objektivierten und quantifizierten zerebralen Mikroembolien auf die kognitive Funktion zu eruieren. Durch Langzeitbeobachtungen nach durchschnittlich 3,5 Jahren soll diese Frage mit Hilfe einer neurokognitiven Testbatterie (RBANS) sowie der magnetresonanztomographischen Untersuchung des Gehirns geklärt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

Im Zeitraum von Mai 2014 bis Dezember 2015 wurden alle Patienten, die vor mindestens 18 Monaten eine TAVI in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn erhalten haben, zur jährlichen kardiologischen Nachsorgeuntersuchung vorgestellt. Im Rahmen dieser Kontrolluntersuchung erfolgte zusätzlich eine Langzeituntersuchung (E3) der klinischen und kognitiven Parameter. Das in dieser prospektiven klinischen Studie vorliegende Patientenkollektiv entstammt aus einem Pool von insgesamt 111 Patienten, bei denen im Zeitraum von März 2010 bis Juli 2012 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II eine TAVI durchgeführt wurde. Neben der Langzeituntersuchung E3 (durchschnittlich 42 Monate nach TAVI) wurden bei jedem Patienten zu den Zeitpunkten E1 (3-7 Tage vor TAVI) und E2 (2-14 Tage nach TAVI) außerdem eine ausführlichen Anamneseerhebung sowie zahlreiche diagnostische Maßnahmen wie eine 12-Kanal-Echokardiographie, transthorakale und transösophageale Echokardiographie, farbko-dierte Duplex-Sonographie der extrakraniellen Arteriae carotides, eine Koronarangiogra- phie und die Bestimmung serologischer Parameter durchgeführt. Ergänzend zu den klini- schen Untersuchungen wurde zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit eine neu-ropsycho-logische Test-Batterie, der RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) angewendet, welcher bereits in vielen klinischen und be- obachtenden Studien verwendet wurde (Wagle et al., 2011). Für den Vergleich mit ande- ren Studien wurde die Minimental-State-Untersuchung zur Abschätzung der globalen kog- nitiven Funktion eingesetzt. Zusätzlich wurden die Lebensqualität (ADL) und die Fähig- keiten des täglichen Lebens (Barthel-Test) bewertet. Die Evaluation der mentalen und physischen Gesundheit erfolgte mithilfe einer Kurzform des SF12 Test Version 2 (SF 12v2) sowie die Beurteilung neurologischer Defizite anhand der NIHSS (National Institu- tes of Health Stroke Scale). Mittels einer diffusionsgewichteten Magnetresonanztomogra- phie wurden postprozedurale Läsionen erfasst.

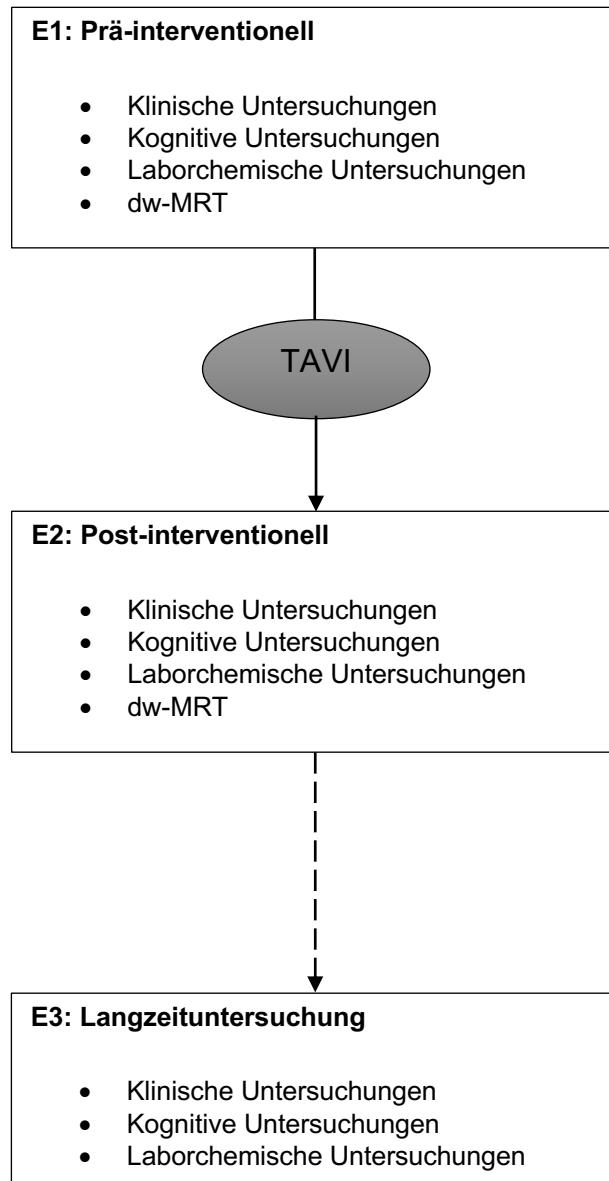


Abb. 2: Studienprotokoll

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden klinische, neurologische (NIHSS), kognitive (RBANS) sowie laborchemische Untersuchungen durchgeführt (E1). Zur Erfassung zentraler Läsionen durchliefen die Patienten vor und nach der Intervention eine diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung des Gehirns. Die klinischen und kognitiven Untersuchungen wurden kurz nach TAVI (E2) und im Langzeitverlauf nach durchschnittlich 42 Monaten wiederholt (E3). Die Analyse umfasst insgesamt 32 Patienten.

Die Indikationsstellung für eine TAVI erfolgte individualisiert für jeden Patienten in einer interdisziplinären Herzkonferenz aus interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen anhand der aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Vahanian et al., 2012). Für die Abschätzung des operativen Risikos, insbesondere der Mortalität, wurden der EuroSCORE und der STS-Score verwendet (Anderson, 1994; Nashef et al., 1999). Das Risiko für einen post-interventionell auftretenden Schlaganfall wurde anhand des STS-Score permanent stroke abgeschätzt.

Einschlusskriterien:

- a) hochgradige, symptomatische Aortenklappenstenose mit oder ohne Insuffizienz und hohes perioperatives Risiko
- b) echokardiographischer Aortenklappendurchmesser von >20 mm und <27 mm
- c) Aorta ascendens Durchmesser von <45 mm

Ausschlusskriterien:

Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (permanenter Schrittmacher, Klaustrophobie, hämodynamische Instabilität, die den Transport zum MRT unmöglich machte), Unverträglichkeit oder Kontraindikation für eine post-interventionelle duale Thrombozytenaggregationshemmung, Sepsis oder akute Endokarditis, Blutungsneigung oder Koagulopathie, stattgehabte thromboembolische Ereignisse, Mitral- oder Trikuspidalinsuffizienz (>Grad II), atriale- oder linksventrikuläre Thromben, vorangegangener Aortenklappenersatz, Lebenserwartung von unter einem Jahr aufgrund einer progressiven Erkrankung und fehlende Einwilligung/Einwilligungsfähigkeit. Darüber hinaus wurden Patienten mit einem nicht-autarken Lebensstil, sowie Patienten mit Erkrankungen des psychiatrischen Formkreises ausgeschlossen.

Die diagnostischen Maßnahmen, die TAVI-Implantation und die Erhebung des kognitiven Status erfolgten bis auf einen Fall zum Zeitpunkt E3 (n=1) an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn. Die Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie fanden ohne Ausnahme an der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn statt.

Die Durchführung des Studienprotokolls erfolgte nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt (AZ 255/08).

2.2 Neuropsychologische Diagnostik

2.2.1 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

Die neuropsychologische Testbatterie RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) wurde entwickelt, um kognitive Leistungsminderungen bei älteren Patienten zu identifizieren und weiter zu charakterisieren. Mit einem moderaten Zeitaufwand von 30 Minuten und einem angemessenen Schwierigkeitsgrad ist es möglich einen neurokognitiven Status zu erheben und zu einem späteren Zeitpunkt zu reproduzieren, da für den RBANS äquivalente Formen vorliegen, die einen Lerneffekt vermeiden sollen. Insbesondere der RBANS-Total-Wert zeigt sich stabil bei wiederholter Durchführung. Zudem ist es mit dieser Testbatterie möglich zwischen verschiedenen Formen der kognitiven Leistungsminderung zu unterscheiden (Gold et al., 2002; Randolph et al., 1998).

Der RBANS besteht aus fünf Indices: Kurzzeitgedächtnis, visuelle/konstruktive Fähigkeiten, Sprache, Aufmerksamkeit und Langzeitgedächtnis mit insgesamt 12 Subtests. Die Punktwerte der einzelnen Indices ergeben nach einer alters- und geschlechtskorrigierten Auswertung einen Index-Wert, dessen Mittelwert in der gesunden Normalbevölkerung bei 100 ± 15 Punkten liegt (Randolph et al., 1998). Um Lerneffekte zu vermeiden, wurden zwei verschiedene Formen des RBANS verwendet: eine A- und eine B-Form, die sich vom Inhalt der einzelnen Subtests unterscheiden, vom Aufbau und der Durchführung her aber identisch sind. Die A-Form wurde zum Zeitpunkt E1 (prä-interventionell) und die B-Form zum Zeitpunkt E2 (post-interventionell) sowie im Langzeitlauf zum Zeitpunkt E3 (nach durchschnittlich 42 Monaten) verwendet.

Zum Zeitpunkt E3 wurde die RBANS-B-Form wie folgt durchgeführt:

1) Kurzzeitgedächtnis

Das Kurzzeitgedächtnis ("Immediate Memory") wird mithilfe von zwei verschiedenen Subtests, der a) Wortliste ("List Learning") und b) Geschichte erinnern ("Story Memory") getestet. Zuerst wird eine Wortliste, bestehend aus zehn deutschen Worten des alltäglichen Lebens, viermal hintereinander vorgelesen, wobei der Patient nach jedem Vorlesen so viele wie möglich der zuvor vorgelesenen Wörter in beliebiger Reihenfolge wiedergeben soll. Im zweiten Teil „Geschichte erinnern“ wird dem Patienten eine kurze Geschichte, bestehend aus zwölf Begriffen, jeweils zweimal vorgelesen. Nach jedem Vorlesen soll der Patient versuchen, so viele der zwölf Begriffe wie möglich wiederzugeben. Aus den richtig genannten Nomen aus dem Teil Wortliste und Begriffen aus dem Teil Geschichte ergibt sich ein Gesamtpunktwert für den Index Kurzzeitgedächtnis.

2) Visuelle und konstruktive Fähigkeiten

Die visuelle und konstruktive Leistungsfähigkeit („Visuospatial/Constructional“) wird auch in Form von zwei Subtests geprüft: Im Teil a) Figur abzeichnen („Figure Copy“) wird dem Patienten eine geometrische Figur vorgelegt, die wiederum aus zehn einzelnen Komponenten besteht. Der Patient hat vier Minuten Zeit diese so exakt wie möglich abzuzeichnen. In der Bewertung der Zeichnung werden Punkte für das jeweilige Element und die korrekte Platzierung vergeben. Anschließend werden dem Patienten im Test b) Linien („Line Orientation“) insgesamt zehn verschiedene Anordnungen zweier Linien sowie eine Schablone bestehend aus 13 Linien auf 180° verteilt, vorgelegt, mit Hilfe dessen der Patient die zwei Linien den Positionen 1 bis 13 auf der Schablone zuordnen soll. Für jede richtig genannte Position wird ein Punkt vergeben. Diese werden zu den Punkten aus Teil 2a) addiert.

3) Sprache

Auch die sprachliche Fähigkeit („Language“) wird mit Hilfe von zwei Subtests geprüft: a) dem richtigen Benennen von zehn verschiedenen Bildern („Picture Naming“), wobei für jedes richtig benannte Bild ein Punkt vergeben wird und anschließend b) der Prüfung des Wortschatzes („Semantic Fluency“) indem der Patient aufgefordert wird innerhalb von 60

Sekunden so viele Begriffe wie möglich zu einer bestimmten semantischen Kategorie zu nennen. Die Anzahl der genannten Begriffe wird in Form von Punkten zum ersten Teil des Index Sprachliche Fähigkeit addiert.

4) Konzentrationsfähigkeit

Die Konzentrationsfähigkeit („Attention“) wird ebenfalls durch zwei verschiedene Subtests geprüft: a) als erstes werden dem Patienten insgesamt acht Zahlenreihen vorgelesen, die an Länge von mindestens zwei bis maximal neun Ziffern zunehmen und anschließend wiederholt werden sollen. Schafft es der Patient im ersten Durchgang nicht, hat er die Möglichkeit eine zweite Zahlenreihe der gleichen Länge zu wiederholen. Wird auch die zweite Zahlenreihe falsch wiederholt, ist der Test beendet. Für den ersten oder zweiten Durchgang werden unterschiedlich viele Punkte berechnet. B) Beim darauffolgenden Zahlen-Symbol-Test („Coding“) hat der Patient 90 Sekunden Zeit, so viele von neun verschiedenen Symbolen wie möglich der Reihe nach in Zahlen zu übersetzen. Die Legende dazu befindet sich oberhalb der ersten Symbolreihe.

5) Langzeitgedächtnis

Als letzter Index wird das Langzeitgedächtnis („Delayed Memory“) getestet, indem Inhalte aus dem ersten Index, der Prüfung des Kurzzeitgedächtnisses und dem zweiten Index, der Prüfung der visuellen und konstruktiven Leistungsfähigkeit, aufgegriffen werden. Insgesamt besteht der Index des Langzeitgedächtnisses aus vier Subtests: a) als erstes soll der Patient die unter 1) gelernten Begriffe aus dem Gedächtnis abrufen („List Recall“), dabei gibt es für jeden richtig genannten Begriff einen Punkt. B) Im zweiten Subtest wird dem Patienten eine Liste von Worten vorgelesen, die Begriffe der gelernten Wortliste enthält, welche identifiziert werden sollen („List Recognition“). Für jedes richtig erkannte Wort wird ein Punkt vergeben. C) Anschließend soll sich der Patient an die Geschichte aus 1) erinnern und so viele Begriffe wie möglich nennen, für die jeweils ein Punkt vergeben wird. D) Zum Schluss soll der Patient noch die geometrische Figur aus 2) mit allen dazugehörigen Elementen aus dem Gedächtnis zeichnen, die dann genauso bewertet wird wie beim ersten Mal, wobei der Patient dieses Mal unbegrenzt Zeit dafür hat („Figure Recall“) (Randolph et al., 1998).

Zum Schluss liegen für jeden Index jeweils zwei Punktwerte vor, die zusammen auf einer alters- und geschlechtskorrigierten Tabelle fünf Index Scores ergeben, die wiederum zusammen den Totalwert (Total Scale) des RBANS bilden. In der gesunden Normalbevölkerung liegt der Totalwert bei 100 und einer Standardabweichung von 15 Punkten (Randolph et al., 1998). Liegt das kognitive Leistungsvermögen vor der Intervention deutlich unterhalb dem der Gesamtbevölkerung (mehr als anderthalb Standardabweichungen), wird von dem Vorliegen eines „mild cognitive impairment“, einer leichten kognitiven Beeinträchtigung, ausgegangen. Verschlechtert sich das Ergebnis des RBANS kurz nach der Intervention im Vergleich zum präprozeduralen Ergebnis um mehr als eine Standardabweichung, wird dies als „frühes kognitives Defizit“ definiert (Duff et al., 2008).

2.2.2 Minimental-State-Examination (MMSE)

Der MMSE ist ein kurzer standardisierter Test, anhand dessen die globale kognitive Funktion von Patienten im klinischen Umfeld eingeschätzt werden kann. Er wurde als ein kurzer Screening-Test entwickelt, um quantitative Informationen über eine mögliche kognitive Beeinträchtigung und dessen zeitlichen Verlauf zu erfassen (Folstein et al., 1975). Ursprünglich sollte er bei psychiatrischen Patienten eine Demenz erkennen, entwickelte sich aber zu einem weit verbreiteten und einfachen Messverfahren der globalen kognitiven Funktion (Börjesson-Hanson et al., 2007) sowie zur Erfassung einer postoperativen kognitiven Dysfunktion nach koronararterieller Bypass-Operation (Gottesman et al., 2007). Er ist ein valider Test, der anhand der Gesamtpunktzahl den Schweregrad der Gedächtnisstörung darstellt. Er eignet sich sowohl für eine initiale Einschätzung des kognitiven Status als auch für wiederholte Messungen, um Verbesserungen oder Verschlechterungen im Verlauf zu demonstrieren. Der Test besteht aus 30 Fragen, die auf zwei Teile aufgeteilt und innerhalb von 10-15 Minuten zu beantworten sind. Im ersten Teil werden Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit geprüft, im zweiten Teil das Benennen, Lesen und Schreiben sowie visuelle Fähigkeiten. Für Patienten ohne kognitives Defizit sind diese Fragen in der Regel ohne Probleme zu beantworten. Es kann eine maximale Punktzahl von 30 erreicht werden. Im Bereich von 25-30 Punkten ist das Vorliegen einer kognitiven Einschränkung unwahrscheinlich, unterhalb von 25 erreichten Punkten muss von einer

leichten und unterhalb von 20 sogar von einer schweren bis schwersten kognitiven Einschränkung im Sinne einer ausgeprägten Demenz ausgegangen werden (Folstein et al., 1975).

2.3 Lebensqualität und alltägliche Leistungsfähigkeit

2.3.1 Funktioneller Status

Um Verbesserungen der täglichen Leistungsfähigkeiten der Patienten nach TAVI zu objektivieren, wurden die Aktivitäten des täglichen Lebens vor und nach TAVI sowie zu jedem weiteren Untersuchungszeitpunkt anhand standardisierter Tests und Fragebögen (ADCS-MCI-ADL) abgefragt. Die Angaben von einer begleitenden Bezugsperson oder eigenanamnestische Angaben haben dabei ebenfalls Eingang in den Test gefunden. Der Fragebogen erfasst insgesamt 18 alltägliche Aktivitäten der letzten vier Wochen wie zum Beispiel das Ankleiden, Putzen, Wäsche waschen, Kochen, Einkaufen und Telefonieren als auch das Auseinandersetzen mit aktuellen Geschehnissen oder das Nachgehen von Freizeitaktivitäten. Jede Aktivität wird abhängig von der Selbstständigkeit mit Gradzahlen bewertet und ergibt eine maximal zu erreichende Punktzahl von 54 (Galasko et al., 1997). Das Erreichen von weniger als 44 Punkten wird als eine eingeschränkte selbstständige Lebensführung bewertet (Pedrosa et al., 2010).

2.3.2 Körperliche Leistungsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden

Zur Erfassung der subjektiv beurteilten physischen und psychischen Leistungsfähigkeit der letzten vier Wochen wurde zu allen Untersuchungszeitpunkten Monaten der SF12v2-Test verwendet. Der Patient soll mit Hilfe dieses Tests zum einen seine physische Beeinträchtigung bei zum Beispiel moderaten und schweren körperlichen Aktivitäten, als auch die Beeinträchtigung von alltäglichen Aktivitäten durch emotionale Probleme einschätzen. In der gesunden Normalbevölkerung kann ein mittlerer Wert von 50 ± 10 Punkten beobachtet werden (Montazeri et al., 2011). Der SF12v2 ist im Vergleich zu seiner ausführlicheren Form, dem SF12v36, innerhalb von zwei Minuten zu erheben und besitzt dennoch

eine ähnlich hohe Aussagekraft und bei wiederholter Testung eine hohe Retest-Reliabilität (Ware et al., 1996).

2.3.3 Gebrechlichkeit

Gebrechlichkeit kann bei älteren Patienten als Verminderung der physiologischen Reserve mehrerer Organsysteme definiert werden und ist ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität, Morbidität und verlängerte Hospitalisierung nach operativen Eingriffen (Partridge et al., 2012). Um den Aspekt der Gebrechlichkeit neben dem häufig verwendeten EuroSCORE und dem STS-Score mit in die Risikoevaluation einzuschließen, wurde die Edmonton-Frailty-Skala verwendet. Die Edmonton-Frailty-Skala ist ein kurzes, valides und reliables Werkzeug zur Erfassung der Gebrechlichkeit insbesondere bei Patienten >65 Jahre, das auch ohne spezielles Training angewendet werden kann (Rolfson et al., 2006). Insgesamt umfasst der Test neun Subtests mit Fragen zu kognitiver und körperlicher Leistungsfähigkeit, Gesundheitszustand, Unabhängigkeit, sozialem Umfeld, Medikamenteneinnahme, Ernährung, Depression und Kontinenz. Eine maximale Punktzahl von 17 Punkten weist dabei auf eine besonders hohe Gebrechlichkeit hin (Rolfson et al., 2006).

2.3.4 Depression

Bei dem vorliegenden hochbetagten und hospitalisierten Patientenkollektiv muss mit dem Vorliegen einer Altersdepression gerechnet werden, welche zu einer Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen würde (Strnad und Bahro, 1999). Mithilfe der deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) nach Yesavage wurde eine eventuell vorliegende Depression vor TAVI und zu allen weiteren Untersuchungszeitpunkten, insbesondere im Langzeitverlauf, erfasst (Yesavage et al., 1983). Die Geriatrische Depressionsskala erwies sich als eine valide und verlässliche Untersuchungsmethode, um bei älteren Patienten Symptome einer Depression zu erkennen (Gauggel und Birkner, 1999). Der Test erfasst insgesamt 15 verschiedene Aspekte einer Depression und bewertet das Vorliegen von 0-5 Punkten als ein normales Ergebnis, 5-10 Punkte als leichte bis

mäßige Depression und 11-15 Punkte als schwere Depression (Yesavage et al., 1983; Zietemann et al., 2007).

2.4 Zerebrale Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Mithilfe der diffusionsgewichteten MRT-Untersuchung konnte in den letzten Jahren die diagnostische Lücke beim akuten Schlaganfall geschlossen werden. Es wurde belegt, dass die Messung der Diffusionsbewegung von Wassermolekülen im Gewebe Aufschluss über pathologische Gewebeveränderungen nach Gefäßverschluss geben kann (Stejskal und Tanner, 1965). Bereits weniger als 45 Minuten nach einem akuten Gefäßverschluss lassen sich in der dw-MRT Signalveränderungen erkennen, während es im T2-gewichteten MRT erst zwei bis drei Stunden später zu einer verstärkten Signalintensität im ischämischen Hirnareal kommt (Moseley et al., 1990). Die Signalveränderungen können durch ein spezielles Sequenzdesign sichtbar gemacht werden: Zwischen Hochfrequenzpuls und Datenauslese wird ein Paar starke Gradientenpulse eingefügt. Diese führen zu einer Dephasierung, die anschließend wieder rückgängig gemacht wird. Durch die Bewegung der Wassermoleküle bleibt immer ein Teil der Dephasierung bestehen, welcher zu einem Signalabfall führt. Die Stärke der Bewegung

der Wassermoleküle und damit der Signalabfall lässt sich mit dem ADC (apparent diffusion coefficient) messen und ist Ausdruck eines ischämisch bedingten zytotoxischen Hirnödems, das besonders früh nach einem Insult auftritt (Heiland und Sartor, 1999; Moseley et al., 1990). Bei den T2-gewichteten Aufnahmen lassen sich Flüssigkeitsansammlungen messen, die neben Liquor auch Darstellung eines ischämisch bedingten vasogenen Ödems sein können (Yuh et al., 1991). Für eine besonders sensitive Darstellung von kortikalen Infarkten wurden Aufnahmen mit stark T2 gewichteter FLAIR-TSE-Sequenz erhoben, die selektiv Liquorsignale unterdrückt und so eine bessere Darstellung von kortikalen Läsionen ermöglicht (Brant-Zawadzki et al., 1996; Heiland und Sartor, 1999).

Die prä- und postprozedurale MRT-Untersuchung des Gehirns fand an einem 1,5-Tesla Gerät (Interna, Philips Healthcare, Best, Niederlande) in der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn statt. Das MRT-Bildgebungsprotokoll umfasste neben der transversalen und koronaren diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI= diffusion weighted

imaging) auch transversale T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (T2-TSE) (Repetition time (TR) / Echo time (TE) 4800/100 ms) und transversale Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery (FLAIR)- Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (Repetition time (TR) / Echo time (TE) 6000/120 ms). Die diffusionsgewichtete MRT wurde mit einer TE von 78 ms, einer TR von 2921 ms, einem echoplanen Bildfaktor von 77, einem Sichtfeld von 240 mm, einer Matrix von 128x256, einer Sektionsdicke von 5 mm, einer Intersektionslücke von 1 mm, einer totalen Aquisitionszeit von 21,4 Sekunden und einem b-Wert von 0,500 und 1000 s/m durchgeführt. Vorbestehende pathologische Veränderungen des Gehirns, sowie neu aufgetretene hyperintense Läsionen in der postinterventionellen dw-MRT wurden beurteilt (Ghanem et al., 2013a). Durch die Ermittlung dieser Sequenzen war es möglich im Verlauf entstandene Läsionen nach TAVI mit bereits präinterventionell beschriebenen Läsionen zu Vergleichen. Dabei wurde jeder fokale Insult vom gesunden Hirngewebe abgegrenzt und der versorgenden Hirnarterie zugeordnet sowie eine genaue Volumenmessung durchgeführt. Die Befundung der MRT-Bilder erfolgte unabhängig durch zwei erfahrene Radiologen der oben genannten Klinik, die bezüglich des klinischen und neurologischen Status der Patienten geblindet waren. Verwendet wurde eine kommerzielle Software zur Bildanalyse (Viewforum, Philips Medical Systems, Niederlande).

2.5 Transkatheter-Aortenklappen-Implantation

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden 31 Aortenklappenprothesen vom Typ CoreValve mit einem Anulusdiameter von 23, 26, 29 oder 31 mm und einer Einbringkathetergröße von 18F, zwei Aortenklappenprothesen vom Typ Edwards-SAPIEN mit einem Anulusdiameter von 23 mm und einer Einbringkathetergröße von 22F, sowie eine Aortenklappenprothese vom Typ Symetis mit einem Anulusdiameter von 23mm und einer Einbringkathetergröße von 18 F verwendet.

Die CoreValve-Aortenklappenprothese ist eine selbstexpandierende Prothese, bestehend aus einer biologischen trikuspiden Klappe aus Schweineperikard, die in das untere Drittel des 50 mm langen Nitinol-Stent eingenäht ist. Der mittlere Teil ist konisch erweitert, um eine Verlegung der Koronarostien zu verhindern, wohingegen der obere Teil durch seine Erweiterung in der Aorta ascendes fixiert wird. Die Edwards-SAPIEN-

Aortenklappenprothese besteht im Gegensatz zur CoreValve-Prothese aus einer in den Stent eingenähten Rinderperikardklappe und einer Polyethylen-Beschichtung um das Risiko paravalvulärer Leckagen zu minimieren (siehe Abbildung 2). Die Expansion der Edwards-SAPIEN-Prothese erfolgt mittels Ballonkatheter unter tachykarder Schrittmacherstimulation. Vor der Aortenklappenimplantation wird zur Beurteilung der Anatomie von Aortenklappe, Aortenklappenannulus und Aorta ascendens eine dreidimensionale (3D)-transthorakale (TTE) und transösophageale Echokardiographie (TEE), sowie eine computertomographische Angiographie durchgeführt. Zudem wird die abdominelle Aorta und die iliofemorale Gefäße als Zugangsweg mittels farbkodierter Doppler-Sonographie im Hinblick auf mögliche Stenose und Verkalkungen dargestellt. Eine Prämedikation bestehend aus 300 mg Clopidogrel, 500 mg ASS und 2 g Ceftriaxon erfolgt am Vortag. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel erfolgt für weitere sechs Monate, gefolgt von einer ASS Monotherapie.

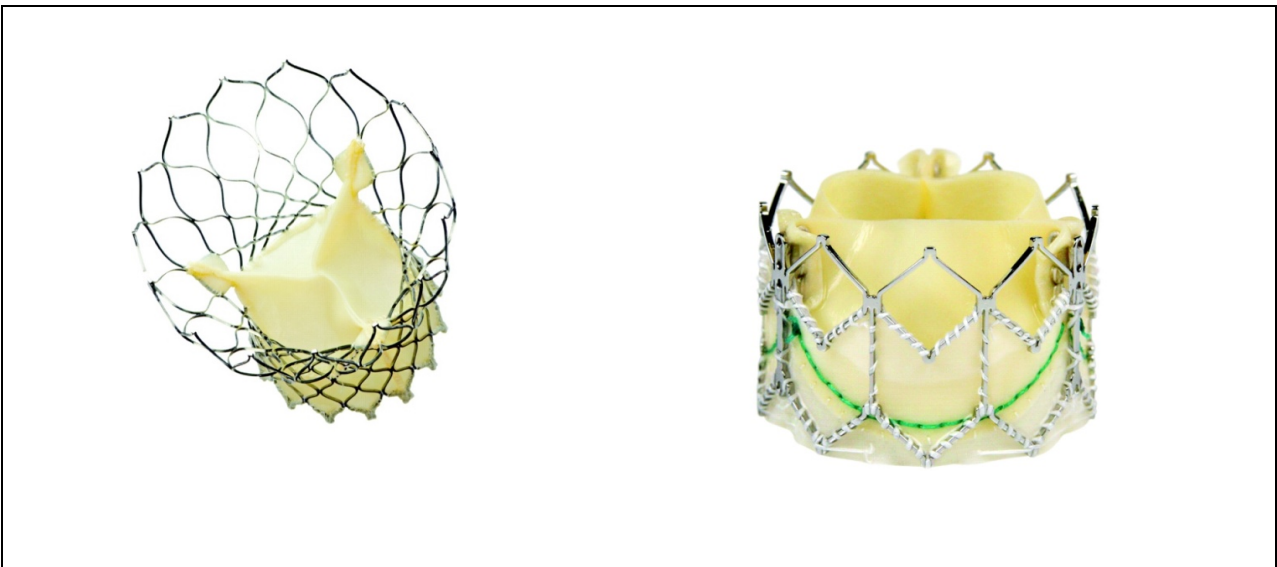


Abb. 3: TAVI- Prothesen im Vergleich

Links ist eine entfaltete selbstexpandierende CoreValve™-Prothese von distal dargestellt. In das untere Drittel des Nitinolgerüst ist eine trikuspidale Schweine-perikardklappe eingenäht (CoreValve™ revalving system, CoreValve Inc. Irvine CA, USA). Das rechte Bild zeigt eine Edwards-SAPIEN™-Aortenklappenprothese von lateral mit einer Rinderperikardklappe und Polyethylenbeschichtung des Stents (Edwards-Lifesciences Inc. Irvine CA, USA). (Abbildung aus Azadani & Tseng 2011).

Die TAVI-Prozedur findet unter lokaler Anästhesie der Punktionsstelle und Analgosedierung bestehend aus Midazolam, Fentanyl und Propofol statt. Während der Prozedur erhält der Patient gewichtadaptiert intravenös unfraktioniertes Heparin mit einer Activated Clotting Time (ACT) von 300 bis 350 s. Zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation wird nach Punktion der rechten und linken Femoralarterie auf beiden Seiten eine Schleuse eingeführt, sowie auf der Seite des geplanten Eingriffs ein perkutanes Nahtverschluss-system (Prostar). Kontralateral zur Seite der Intervention wird für die rechtsventrikuläre Katheterisierung zusätzlich eine venöse Schleuse in der Femoralvene, sowie über den arteriellen Zugang ein Pigtailkatheter zur angiographischen Darstellung der kontralateralen Seite eingeführt. Das Einschwenken eines passageren Schrittmachers erfolgte über einen rechts-jugulären Zugang. Auf der Seite der Intervention wird zur Passage der verengten Aortenklappe ein Amplatzkatheter über einen hydrophil beschichteten Führungsdraht bis in den linken Ventrikel vorgeschoben und anschließend durch einen längeren Führungsdraht ersetzt, über den ein Pigtail-Katheter im linken Ventrikel platziert wird. Der Pigtail-Katheter der kontralateralen Seite wird in der Aorta ascendens platziert, was die gleichzeitige Messung des Blutdrucks möglich macht. Bevor die Aortenklappenprothese implantiert werden kann, wird unter tachykarder Schrittmacherstimulation eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt, um die verkalkte Aortenklappe zu erweitern und die Passage mit den großen Kathetern zu erleichtern. Dafür wird der zuvor eingewechselte längere Draht durch einen steifen Spezialdraht ersetzt. Unter Röntgenkontrolle wird die Klappenprothese in der im Vorfeld evaluierten optimalen Ebene positioniert. Nach der Implantation werden die Aortenwurzel sowie die Koronararterien angiographisch dargestellt, um eine Insuffizienz der neu implantierten Aortenklappe oder eine Verlegung der Koronarostien auszuschließen. Die Schleuse kann anschließend entfernt und mittels des zuvor eingebrachten Prostar-Systems perkutan verschlossen werden. Anschließend wird der Patient für mindestens 48 Stunden intensivmedizinisch überwacht und der passagere Schrittmacher aufgrund des erhöhten Risikos auftretender Herzrhythmusstörungen mindestens ebenso lange belassen.

2.6 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden die kommerziellen Softwareprogramme Microsoft Excel 2016 für Mac, Version 15.40 und IBM SPSS Statistics, Version 25 verwendet. Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten und Prozentwerte angegeben, kontinuierliche Variablen in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen. Die deskriptive Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte ihrer entsprechenden Skalierung, wobei kontinuierliche Variablen mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung geprüft wurden. Normalverteilte Stichproben wurden mittels ungepaartem, zweiseitigem T-Test auf Mittelwertsunterschiede zwischen zwei Gruppen zum selben Untersuchungszeitpunkt und mittels gepaartem, zweiseitigem T-Test auf Mittelwertsunterschiede innerhalb einer Gruppe zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten miteinander verglichen. Nicht-normalverteilte Stichproben wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test untersucht. Für kategorische unabhängige Variablen in einer Kontingenztafel wurde der Exakte Test nach Fisher angewendet sowie die univariate ANOVA für kontinuierliche Variablen. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet und die Nullhypothese damit verworfen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Patienten des vorliegenden Patientenkollektivs durchliefen 3 - 7 Tage vor (E1) und 2 - 14 Tage nach (E2) TAVI klinische und kognitive Untersuchungen sowie ein Teil der Patienten eine MRT-Untersuchung des Gehirns. Die Subgruppe mit vollständiger Hirnbildgebung nach TAVI umfasst 19 Patienten (59 %). Gründe für ein Nicht-Durchlaufen der MRT-Untersuchung waren die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers oder eines Implantierbaren Cardioverter Defibrillators (ICD), hämodynamische Instabilität, neu aufgetretene Klaustrophobie oder logistische Gründe (n=13). Eine Langzeituntersuchung (E3) der klinischen und kognitiven Untersuchungen sowie der MRT erfolgte frühestens nach 18 Monaten und bei dem vorliegenden Patientenkollektiv im Durchschnitt nach 42 Monaten. Die minimale und maximale Untersuchungsperiode lag bei 36 (n=24) und 60 Monate (n=5) mit einem Median von 41 Monaten. Da dieses Untersuchungsintervall für die durchschnittlich 79 Jahre alten Patienten eine sehr lange Zeitspanne darstellte und die Bereitschaft zur weiteren Teilnahme an der Studie bei einem Teil der Patienten aufgrund steigender Immobilität und Multimorbidität nicht mehr gegeben war, konnten aus dem Patientenpool von ursprünglich 111 Patienten noch 32 Patienten für eine Langzeituntersuchung evaluiert werden. Im Zeitraum zwischen der Intervention und der Langzeituntersuchung ergaben sich folgende Ausschlussgründe: Tod (n=35), Immobilität/Multimorbidität (n=44).

Die klinischen Charakteristika des beschriebenen Kollektivs zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie sind in den Tabellen 4 und 5 dargestellt. Vor der Intervention zeigte das Patientenkollektiv im Minimental-State-Examination Ergebnisse, die noch für eine normale globale kognitive Funktion sprechen, allerdings an der Grenze zur leichten kognitiven Einschränkung liegen (MW Punkte MMSE= $26,1 \pm 2,7$) wohingegen das durchschnittliche Ergebnis des RBANS-Test fast eine Standardabweichung unter dem alters- und geschlechtskorrigierten Ergebnis von 100 ± 15 Punkten lag (MW RBANS-Total-Wert= $85,7 \pm 16,8$). Die anhand des Activity of Daily Living-Score objektivierte alltägliche Leistungsfähigkeit des betrachteten Kollektivs präsentierte sich vor der Intervention als gut, wobei

sich die Gebrechlichkeit, gemessen anhand des Edmonton Frailty Score, leicht erhöht war. Die psychische Komponente der Leistungsfähigkeit in den vier Wochen vor Intervention, welche anhand des SF12v2-Tests erhoben wurde, ließ sich ebenfalls als gut einordnen. Die physische Komponente war allerdings passend zum Gebrechlichkeitsstatus des vorliegenden Kollektivs leichtgradig eingeschränkt. Nach durchschnittlich 3,5 Jahren wurden im Rahmen der Langzeituntersuchung keine klinisch apparenten zerebrovaskulären Ereignisse festgestellt.

Tab. 4: Patientencharakteristika bei Studieneinschluss
Standardabweichung (SD); New York Heart Association (NYHA); Transitorische ischämische Attacke (TIA), Koronare Herzkrankheit (KHK); Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI).

Klinische Parameter	
Patienten, n	32
Alter, Jahre \pm SD	79,0 \pm 6,0
Männlich, n (%)	17 (52)
Body mass index, kg/m ² \pm SD	25,9 \pm 5,0
Log. EuroSCORE, % \pm SD	25,0 \pm 18,1
STS-score: mortality, % \pm SD	7,4 \pm 5,0
STS-score: permanent stroke, % \pm SD	2,9 \pm 1,7
Peak-to-peak gradient, mmHg \pm SD	49 \pm 21
Ejektionsfraktion, % \pm SD	52 \pm 19
Klappenöffnungsfläche, cm ² \pm SD	0,7 \pm 0,2
P max, mmHg \pm SD	76 \pm 35
P mean, mmHg \pm SD	44 \pm 22
NYHA Klasse \pm SD	3 \pm 1
Komorbiditäten	
Arterielle Hypertonie, n (%)	29 (91)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (25)
Nikotin, n (%)	7 (22)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	17 (53)
Kreatinin, mg/dl \pm SD	1,2 \pm 0,4
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min \pm SD	56,0 \pm 14,0
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	2 (6)
Hämodialyse, n (%)	0 (0)
Vorhofflimmern/-flattern, n (%)	8 (25)
CHADS-Score \pm SD	2,7 \pm 1,3
Stattgehabter Apoplex oder TIA, n (%)	7 (22)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	16 (50)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	23 (72)
1-Gefäß-KHK, n (%)	7 (22)
2-Gefäß-KHK, n (%)	8 (25)
3-Gefäß-KHK, n (%)	8 (25)
Stattgehabter Myokardinfarkt, n (%)	10 (31)
Stattgehabte Koronarintervention, n (%)	12 (38)
Aortokoronarer Bypass, n (%)	4 (13)
Peri-prozedurale Charakteristika	
Prozedurdauer, min \pm SD	89,0 \pm 49,0
Corevalve 23/26/29/31 mm, n	3/9/14/5
Edwards-Sapien 23/26 mm, n	2/0
Symetis 23mm, n	1
Post-prozedurale Charakteristika	
Relevante Nachblutung (TIMI minor), n (%)	3 (9)
Lebensbedrohliche Nachblutung (TIMI major), n (%)	3 (9)
Apoplex, n (%)	1 (3)

Tab. 5: Fortführung der Patientencharakteristika bei Studieneinschluss
 Minimental State Examination (MMSE); Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological

Neurokognitiver Status	
MMSE score E1 \pm SD	26,1 \pm 2,7
RBANS total-score E1 \pm SD	85,7 \pm 16,8
Lebensqualität und funktioneller Status	
Funktioneller Status (ADCS-MCI-ADL) \pm SD	48,8 \pm 8,9
Gebrechlichkeit (Edmonton Frailty Score) \pm SD	5,5 \pm 2,8
Depression (Geriatrische Depressions-Skala) \pm SD	1,8 \pm 2,3
Physische Lebensqualität (SF12v2) \pm SD	32,3 \pm 10,7
Psychische Lebensqualität (SF12v2) \pm SD	57,2 \pm 9,4

3.2 Untersuchungsergebnisse

3.2.1 Kognitive Leistungsfähigkeit

Mithilfe des RBANS-Tests war es möglich, durch eine wiederholte Durchführung zu den Untersuchungszeitpunkten E1 (prä-interventionell), E2 (post-interventionell) und E3 (42 Monate post-interventionell) die kognitive Leistungsfähigkeit zu objektivieren und den Verlauf zu beurteilen. In Abbildung 3 ist der Verlauf der RBANS-Total-Werte mit Mittelwert und Standardabweichung für den Untersuchungszeitraum von E1 über E2 nach E3 dargestellt. Der Untersuchungszeitpunkt E3 stellt die Untersuchungsergebnisse des RBANS-Total-Werte nach durchschnittlich 42 Monaten dar (Median= 41 Monate) und lässt sich durch den Zusammenschluss unterschiedlicher Untersuchungszeitpunkte in drei Zeitpunkte untergliedern: E3a) 36 Monate (n= 24), E3b) 48 Monate (n= 15) und E3c) 60 Monate (n= 5).

Prä-prozedural zeigte sich das betrachtete Patientenkollektiv mit einem Ergebnis für den RBANS-Total-Wert von durchschnittlich 85,7 \pm 16,8 Punkten fast eine Standardabweichung unter dem alters- und geschlechtskorrigierten Ergebnis von 100 \pm 15 Punkten liegend. Im Langzeitverlauf über 3,5 Jahre verlief das kognitive Leistungsniveau stabil mit einer leichten Verbesserung im Vergleich zum Zeitpunkt kurz nach Intervention (E2=89,3 \pm 17,6 Punkte und E3=89,4 \pm 15,3 Punkte). Dies gilt auch für die einzelnen Domänen des RBANS-Tests. Die Leistungsfähigkeit in der RBANS-Domäne Kurzzeitgedächtnis verbesserte sich nach der Intervention signifikant ($p < 0,001$) um mehr als eine Standardabwei-

chung und wurde als klinisch relevant gewertet. Die Veränderungen in den Domänen visuelle- und konstruktive Fähigkeiten, Sprache, Konzentrationsfähigkeit und Langzeitgedächtnis waren gering und bewegten sich innerhalb einer Standardabweichung. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingeordnet.

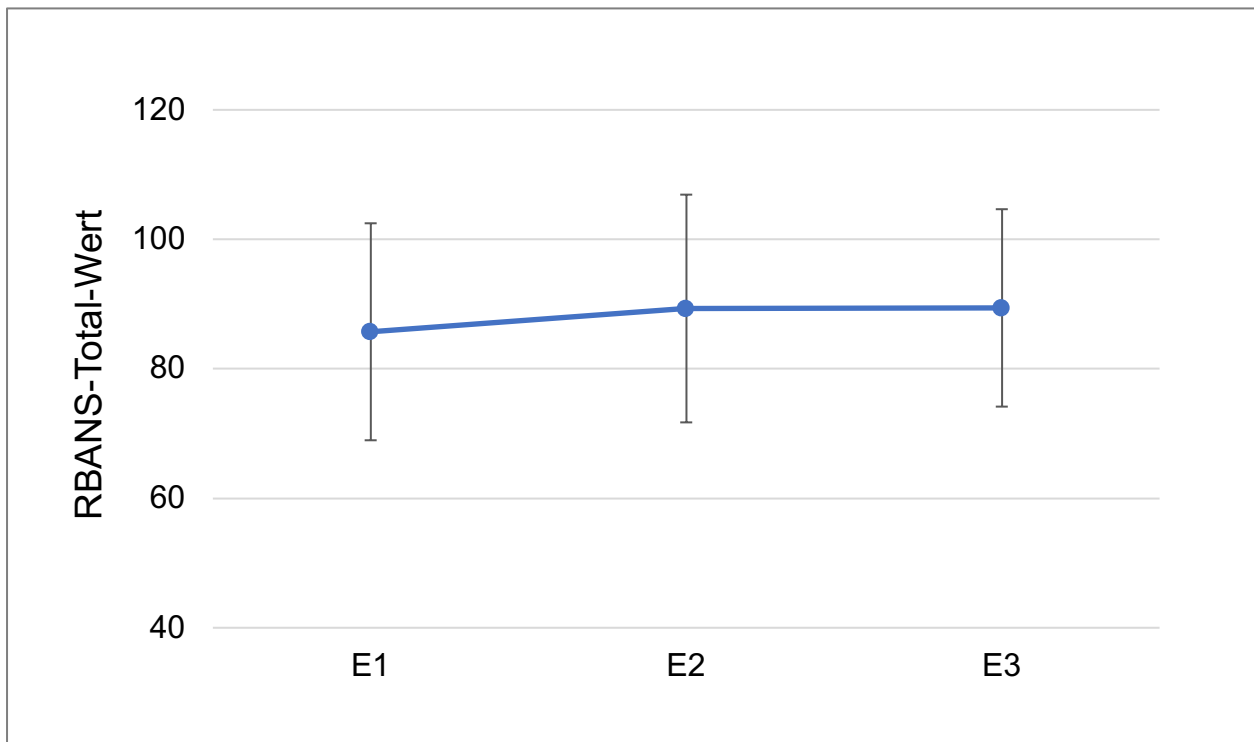


Abb. 4: Ergebnisse des RBANS-Test im Langzeitverlauf

Dargestellt ist der Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen des RBANS-Test zu den Zeitpunkten vor (E1=85,7±16,8), 3 Tage nach (E2=89,3±17,6) und im Langzeitverlauf 42 Monaten nach (E3=89,4 ± 15,3) kathetergestützter Aortenklappenimplantation. Es fällt eine Verbesserung der kognitiven Funktion im Vergleich zum prä-interventionellen Zeitpunkt auf sowie ein stabiler Verlauf der kognitiven Funktion über einen Langzeitverlauf von 3,5 Jahren nach Intervention.

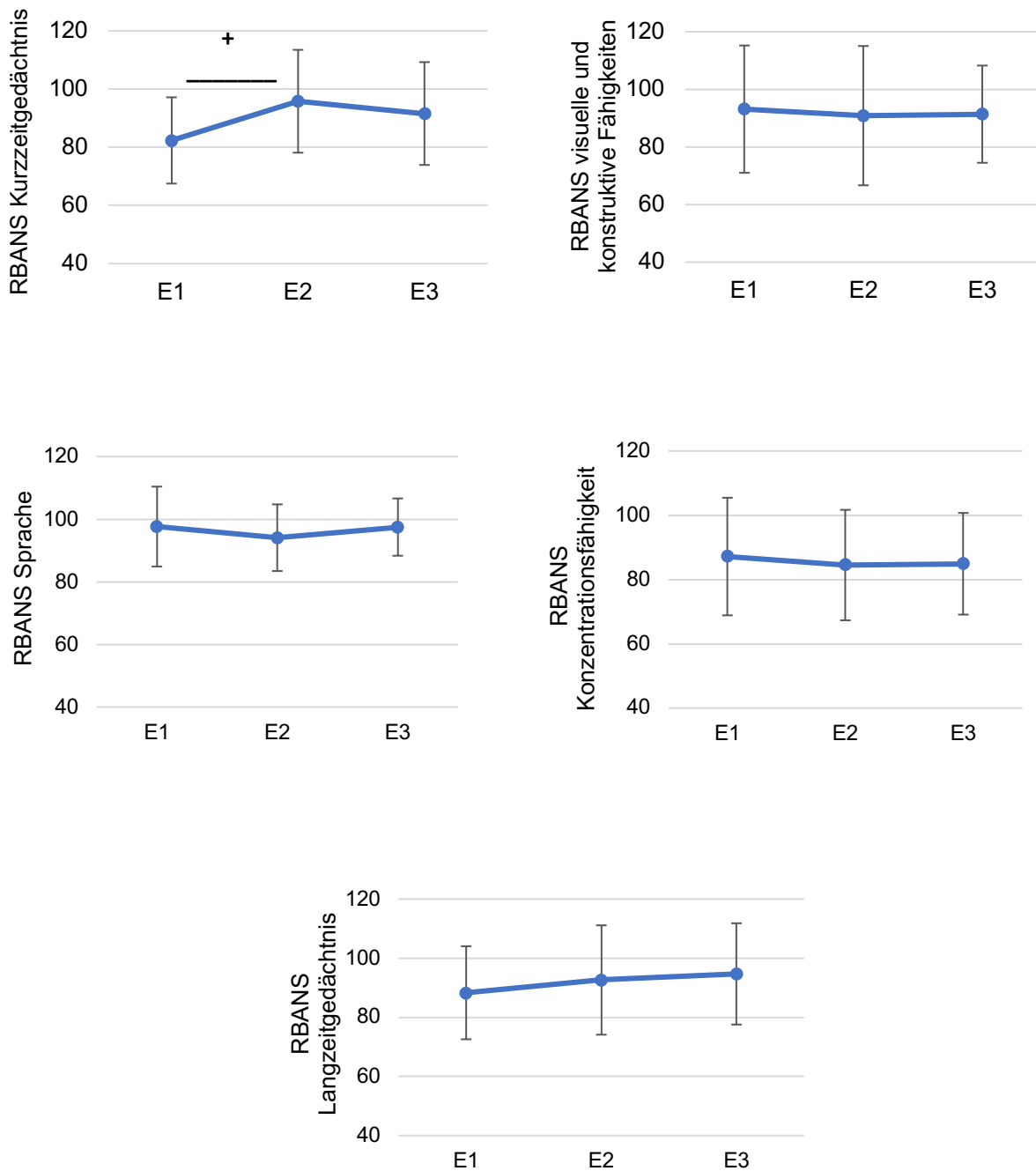


Abb. 5: Ergebnisse der einzelnen RBANS-Domänen im Langzeitverlauf

Ergebnisse der fünf RBANS-Domänen Kurzzeitgedächtnis, visuelle/konstruktive Fähigkeiten, Sprache, Aufmerksamkeit und Langzeitgedächtnis. Dargestellt ist der zeitliche Verlauf zu den Untersuchungszeitpunkten vor (E1), kurz nach (E2) und im Langzeitverlauf 42 Monate (E3) nach TAVI. In der Domäne Kurzzeitgedächtnis konnte direkt nach der Intervention eine signifikante Verbesserung beobachtet werden ($p < 0,001$). (+ = Vergleich innerhalb des Patientenkollektivs im Vergleich zum präinterventionell gemessenen Ergebnis (E1). $p < 0,05$ s.Statistik).

Prä-prozedural präsentierten sich vier Patienten (12,5 %) mit einem Ergebnis für den RBANS-Total-Wert, das 1,5 Standardabweichungen schlechter als das des Vergleichskollektivs war (siehe Abb. 5). Damit erfüllten diese Patienten die Kriterien für das Vorliegen einer milden kognitiven Störung (MCI; MW RBANS-Total-Wert E1 = $59,5 \pm 2,1$). Im langfristigen Verlauf über insgesamt 42 Monate zeigte sich die Tendenz der durchschnittlichen Punktzahl für den RBANS-Total-Wert der Patienten mit MCI steigend auf 77 ± 9 Punkte, erreichte damit allerdings nicht das Niveau der Patienten, bei denen kein MCI nachgewiesen werden konnte ($n= 28$).

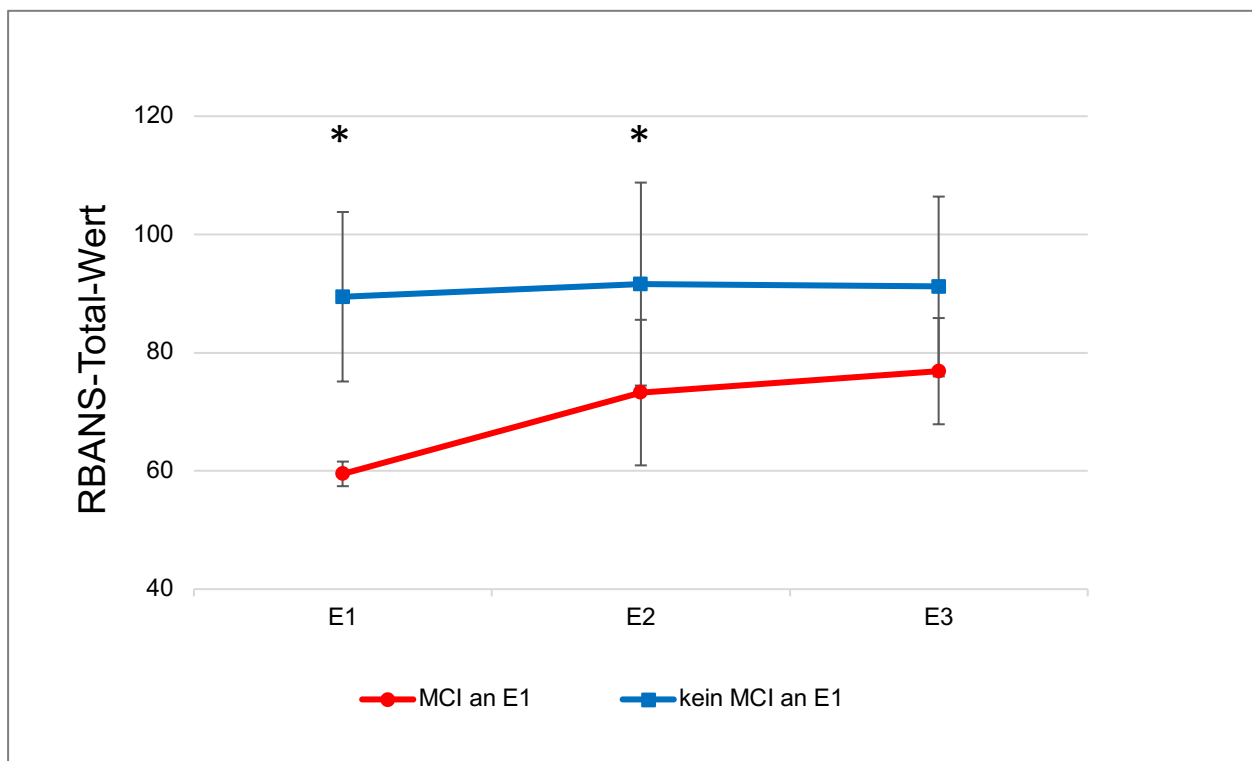


Abb. 6: Ergebnisse des RBANS-Test unter Berücksichtigung des Vorliegens einer milden kognitiven Störung

Darstellung des RBANS-Total-Wert im Vergleich für Patienten mit und ohne milde kognitive Störung (MCI= Mild Cognitive Impairment) vor der Intervention (E1), welche definiert ist als ein RBANS-Total-Wert, der anderthalb Standardabweichungen unterhalb des Ergebnisses des Normalkollektivs liegt. Trotz der signifikanten Unterschiede vor der Intervention, konnten sich die Patienten mit MCI an E1 im Verlauf konstant verbessern. (E1= prä-interventionell, E2= post-interventionell, E3= 42 Monate post-interventionell). * = Vergleich zwischen beiden Patientenkollektiven zu den Untersuchungszeitpunkten E1 und E2. $p < 0,05$; s. Statistik.

3.2.2 Frühes kognitives Defizit

Innerhalb der ersten drei Monate nach der TAVI-Intervention konnte trotz des hohen intrinsischen Risikos nur bei drei Patienten (9 %) eine signifikante Verschlechterung des RBANS-Total-Wert um eine Standardabweichung im Vergleich zu ihrem prä-interventionell gemessenen Ergebnis festgestellt werden. Diese Patienten erfüllten damit die Kriterien eines neuen kognitiven Defizits nach TAVI (MW RBANS-Total-Wert E2= $80,3 \pm 14$, $p= 0,04$). Bei dem Großteil der Patienten ($n= 29$, 91 %) konnte direkt nach der Intervention kein kognitives Defizit eruiert werden. Beachtenswert ist, dass sich die Patienten mit frühem kognitivem Defizit vor der Intervention mit einem überdurchschnittlich guten Ergebnis (MW RBANS-Total-Wert E2= $101,3 \pm 14,6$) präsentierten, das über dem Leistungsniveau der Patienten ohne ein neu aufgetretenes kognitives Defizit (MW RBANS-Total-Wert; $84,1 \pm 16,3$) lag und sich auch im Langzeitverlauf auf einem Niveau oberhalb derer ohne kognitives Defizit bewegte (MW RBANS-Total-Wert E3= $93 \pm 11,4$). Die drei Patienten, bei denen nach TAVI ein neu aufgetretenes kognitives Defizit festgestellt wurde, näherten sich im Langzeitverlauf nach 3,5 Jahren wieder dem prä-interventionell gemessenen Ergebnis an und erreichten damit knapp das Ausgangsniveau ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit. Der kurzzeitige Einbruch der kognitiven Verschlechterung (MW RBANS-Total-Wert E2= $80,3 \pm 14,0$) erschien von vorübergehendem Charakter zu sein. Es fällt auf, dass die Patienten mit frühem kognitivem Defizit im Langzeitverlauf (E3) vom Leistungsniveau her wieder über dem der Patienten ohne frühes kognitives Defizit liegen. Bei einem der Patienten (33 %) mit postprozedural neu aufgetretenem kognitivem Defizit ließ sich dieses über den gesamten Untersuchungszeitraum von 42 Monaten weiterverfolgen, bei den zwei anderen Patienten fand eine *restitutio ad integrum* des kognitiven Defizits statt. Nach dem Auftreten eines neuen kognitiven Defizits innerhalb der ersten drei Monate nach Intervention konnte über den gesamten Untersuchungszeitraum von durchschnittlich 42 Monaten keine erneute signifikante kognitive Leistungsminderung erfasst werden und damit das späte Auftreten eines kognitiven Defizits bei dem Großteil der Patienten (91 %) ausgeschlossen werden.

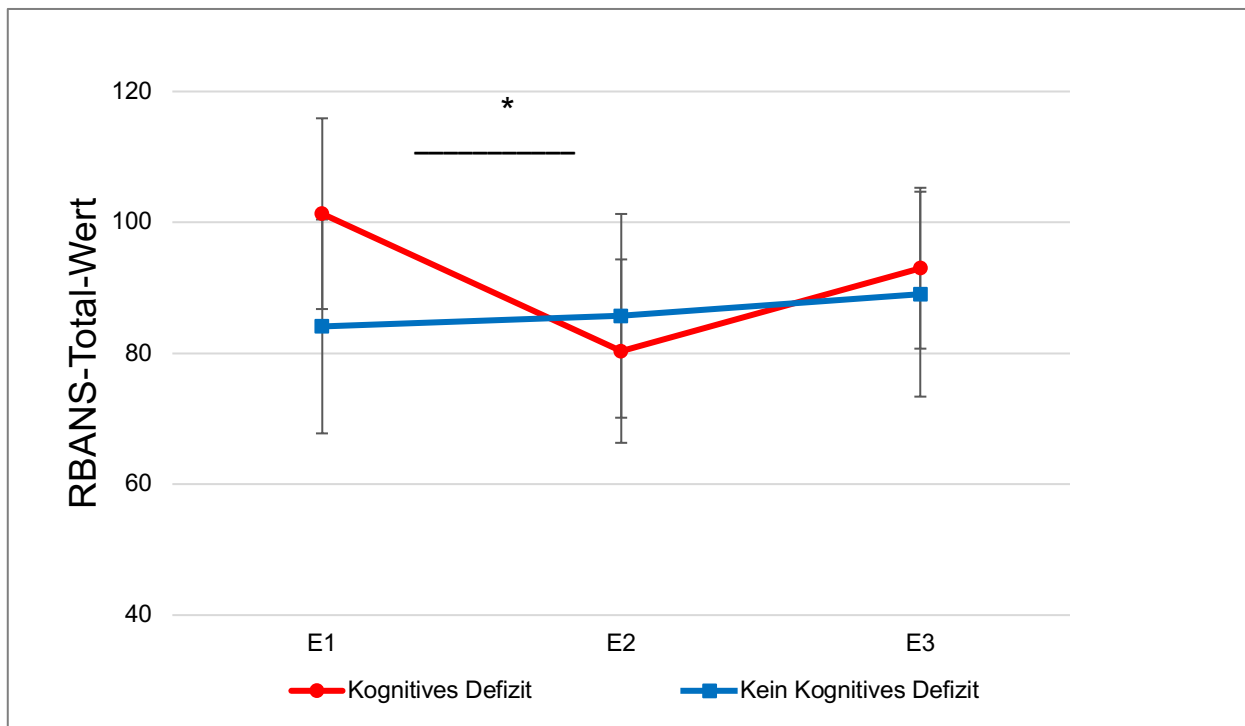


Abb. 7: Frühes kognitives Defizits zum Untersuchungszeitpunkt E2

Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichungen des RBANS-Tests unter Berücksichtigung des Vorliegens eines kognitiven Defizits nach TAVI (E2), definiert als eine Verschlechterung des RBANS-Total-Wert um eine Standardabweichung im Vergleich zu vor TAVI (E1). Der Untersuchungszeitpunkt E2 wurde hier auf einen Zeitraum bis zu drei Monate nach Intervention ausgeweitet. Die Patienten ohne neu aufgetretenes kognitives Defizit verbessern sich im Langzeitverlauf kontinuierlich (blaue Linie; n=3, 9 %). Patienten mit frühem kognitivem Defizit demonstrieren eine signifikante Verschlechterung der kognitiven Funktion nach TAVI mit transientem Charakter (rote Linie, n= 29, 91 %). Nach kurzzeitiger Verschlechterung der kognitiven Funktionen, nähert sich diese im Langzeitverlauf wieder dem Ausgangswert an. (E1= prä-interventionell, E2= 1-3 Monate post-interventionell, E3= 42 Monate post-interventionell).

* $p < 0,05$; s. Statistik.

Die Domänen des Langzeitgedächtnisses und der visuellen/konstruktiven Fähigkeiten imponierten bei der Gruppe mit frühem kognitivem Defizit im Langzeitverlauf nach 42 Monaten mit einer Verbesserung im Vergleich zum prä-interventionell (E1) gemessenen Wert. Gerade diese beiden Domänen sind bei Vorliegen eines frühen kognitiven Defizits in der Regel am stärksten betroffen. Die Ergebnisse in der Domäne des Langzeitgedächtnisses verliefen dabei im Vergleich zu allen anderen Domänen am stabilsten und sind in den Ergebnissen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten nahezu deckungsgleich mit denen der Patienten ohne frühes kognitives Defizit. Auch die Domäne der Sprache erwies sich als stabil im Verlauf. Hier ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne frühes kognitives Defizit zu den Zeitpunkten vor (E1; $p < 0,001$) und nach Intervention (E2; $p = 0,025$) objektivieren, der im Langzeitverlauf (E3) allerdings nicht mehr festgestellt wurde. Eine minimale Verschlechterung wurde in der Domäne des Kurzzeitgedächtnisses verzeichnet, wobei auffällt, dass die Patienten mit kognitivem Defizit nur in dieser Domäne zum Zeitpunkt E3 mit ihrer Punktzahl unter derer der Patienten ohne kognitives Defizit lagen. Die Domäne der Aufmerksamkeit erscheint in dem vorliegenden Patientenkollektiv am stärksten von einer Verschlechterung über den gesamten Untersuchungszeitraum betroffen zu sein, allerdings ohne Signifikanz.

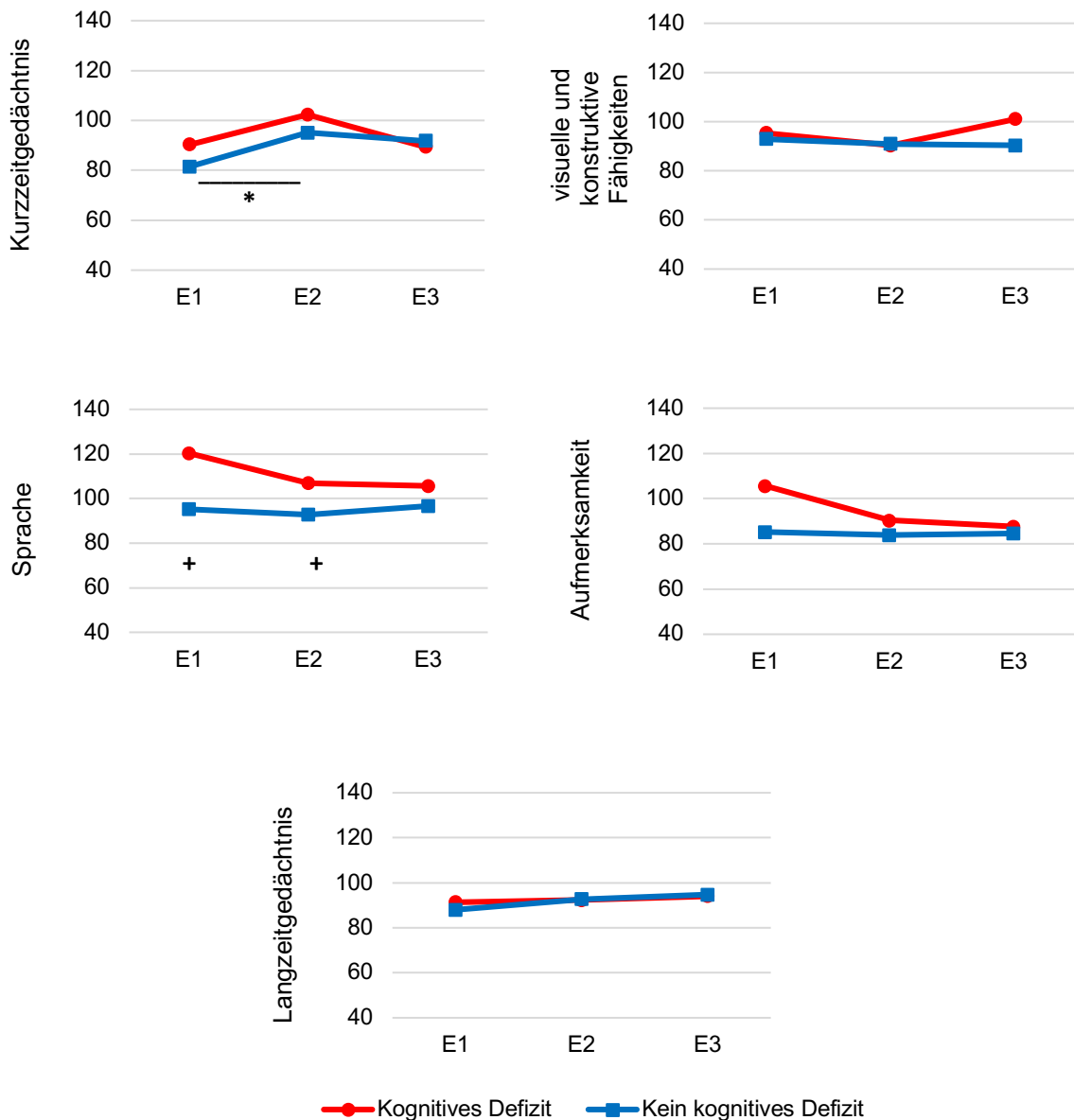


Abb. 8: Ergebnisse der einzelnen RBANS-Domänen im Langzeitverlauf unter Berücksichtigung des Vorliegens eines frühen kognitiven Defizits
 Vergleichende Darstellung der einzelnen Domänen des RBANS-Test: Kurzzeitgedächtnis, visuelle/konstruktive Fähigkeiten, Sprache, Aufmerksamkeit und Langzeitgedächtnis der Patienten mit und ohne neu aufgetretener kognitiver Verschlechterung nach TAVI. Die einzelnen Domänen demonstrieren keine signifikante Verschlechterung der kognitiven Funktion. (E1= prä-interventionell, E2= post-interventionell, E3= 42 Monate post-interventionell). * = Intra-Gruppen-Vergleich im zeitlichen Verlauf. + = Inter-Gruppen-Vergleich beider Patientenkollektive zum selben Untersuchungszeitpunkt. $p < 0,05$; s. Statistik.

3.2.3 Risikofaktoren für ein frühes kognitives Defizit

Die beiden Patientengruppen mit frühem (n=3) und ohne frühes kognitives Defizit (n=29) wurden anhand verschiedener prä- und periinterventioneller Kriterien miteinander verglichen, um potenzielle Risikofaktoren für das Neuauftreten eines frühen kognitiven Defizits nach interventionellem Aortenklappenimplantation zu erfassen (siehe Tabellen 6 und 7). Mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse wurden die verschiedenen Parameter für beide Patientengruppen miteinander verglichen. Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurde auf das Verwenden einer multivariaten Varianzanalyse verzichtet.

Insbesondere das hohe Alter der Patienten mit frühem kognitivem Defizit (88 ± 5 Jahre) zeigte in der einfaktoriellen Varianzanalyse einen signifikanten Einfluss ($p=0,007$) auf das Auftreten einer kognitiven Leistungsminderung nach der Intervention. Im Durchschnitt waren diese Patienten zehn Jahre älter als diejenigen ohne frühes kognitives Defizit (78 ± 6 Jahre). Auch der log. EuroSCORE, der als Maß für die Mortalität des Patientenkollektiv angesehen werden kann, präsentiert sich im Vergleich zu den Patienten ohne frühes kognitives Defizit als fast doppelt so hoch ($p=0,13$). Im Sinne einer hämodynamischen Einschränkung fiel bei den Patienten mit kognitivem Defizit eine schlechte Ejektionsfraktion ($38,3 \pm 25,2\%$) auf. Die Nierenfunktion erschien bei Patienten mit kognitivem Defizit mittelgradig eingeschränkt gewesen zu sein (43 ± 13 ml/min). Interessanterweise waren Risikofaktoren wie eine transitorische ischämische Attacke oder ein stattgehabter Apoplex ohne signifikanten Einfluss für das Auftreten eines frühen kognitiven Defizits ($p=0,63$). Darüber hinaus zeigen die beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied im Ergebnis der präoperativ durchgeführten Neurokognitionstests RBANS und MMSE, wobei auffällt, dass die Patienten mit kognitivem Defizit auf einem überdurchschnittlich guten Niveau von $101,3 \pm 14,6$ Punkten liegen und $p=0,09$ für den RBANS Total-Wert an E1 nah am Signifikanzniveau von $p=0,05$ liegt.

Tab. 6: Patientencharakteristika unter Berücksichtigung des Auftretens eines frühen kognitiven Defizits

Vergleich der klinischen Parameter, Komorbiditäten, peri- und postprozeduralen Charakteristika sowie des neurokognitiven Status der Patienten mit und ohne Auftreten eines frühen kognitiven Defizits nach TAVI mit Hilfe der univariaten Analyse. Die Patienten mit frühem kognitivem Defizit imponieren als signifikant älter. Standardabweichung (SD); New York Heart Association (NYHA); Transitorische ischämische Attacke (TIA).

	Frühes kognitives Defizit (n=3)	Kein frühes kognitives Defizit (n=29)	p
Klinische Parameter			
Alter, Jahre \pm SD	88 \pm 5	78 \pm 6	0,007
Männlich, n (%)	0 (0)	17 (59)	0,06
Body mass index, kg/m ² \pm SD	22,07 \pm 2,23	26,32 \pm 5,03	0,16
Log. EuroSCORE, % \pm SD	40,3 \pm 8,97	23,63 \pm 18,13	0,13
STS-score: mortality, % \pm SD	11,30 \pm 3,86	7,0 \pm 4,92	0,16
STS-score: permanent stroke, % \pm SD	3,89 \pm 0,72	2,8 \pm 1,8	0,30
Peak-to-peak gradient, mmHg \pm SD	41 \pm 17,69	48,5 \pm 19,39	0,52
Ejektionsfraktion, % \pm SD	38,33 \pm 25,17	52,9 \pm 17,94	0,20
Klappenöffnungsfläche, cm ² \pm SD	0,72 \pm 0,29	0,65 \pm 0,2	0,61
P max, mmHg \pm SD	57 \pm 20	78 \pm 35	0,32
P mean, mmHg \pm SD	33 \pm 14	45 \pm 23	0,37
NYHA Klasse \pm SD	3 \pm 0	3 \pm 0,5	0,91
Komorbiditäten			
Arterielle Hypertonie, n (%)	3 (100)	26 (90)	0,57
Diabetes mellitus, n (%)	1 (33)	7 (24)	0,74
Nikotin, n (%)	0 (0)	7 (24)	0,35
Hyperlipoproteinämie, n (%)	1 (33)	16 (55)	0,49
Kreatinin, mg/dl \pm SD	1,3 \pm 0,3	1,2 \pm 0,4	0,59
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min \pm SD	43 \pm 13	58 \pm 13	0,08
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	0 (0)	2 (7)	0,65
Hämodialyse, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Vorhofflimmern/-flattern, n (%)	1 (33)	7 (24)	0,74
CHADS-Score \pm SD	2 \pm 0	3 \pm 1	0,37
Stattgehabter Apoplex oder TIA, n (%)	1 (33)	6 (21)	0,63
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	1 (33)	15 (52)	0,56
Koronare Herzkrankheit, n (%)	3 (100)	21 (72)	0,47
Stattgehabter Myokardinfarkt, n (%)	2 (67)	8 (28)	0,18
Stattgehabte Koronarintervention, n (%)	0 (0)	12 (41)	0,17
Aortokoronarer Bypass, n (%)	0 (0)	4 (14)	0,51

Tab. 7: Fortführung der Patientencharakteristika
Standardabweichung (SD); Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (dw-MRT); Minimental State Examination (MMSE); Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS).

	Frühes kognitives Defizit (n=3)	Kein frühes kognitives Defizit (n=29)	p
Peri-prozedurale Charakteristika			
Prozedurdauer, min ± SD	98 ± 75	88 ± 47	0,73
Corevalve 23/26/29/31 mm, n	1 / 0 / 2 / 0	2/9/12/5	0,14/0,27/0,42/0,45
Edwards-Sapien 23/26 mm, n	0 / 0	2/0	0,65/ -
Symetis 23mm, n	0	1	0,75
Post-prozedurale Charakteristika			
Relevante Nachblutung, n (%)	0(0)	3 (10)	0,57
Lebensbedrohliche Nachblutung, n (%)	1 (33)	2 (7)	0,14
Apoplex, n (%)	1 (33)	2 (7)	0,18
Zerebrale Mikroembolien in dw-MRT, n (%)	1 (33)	12 (41)	0,48
Neurokognitiver Status			
MMSE score E1 ± SD (n)	25,67 ± 2,3	26,1 ± 2,7	0,79
RBANS total-score E1 ± SD (n)	101,33 ± 14,57	84,1 ± 16,34	0,09

Bei keinem der Patienten mit frühem kognitivem Defizit konnte vor der Intervention (E1) das Vorliegen einer milden kognitiven Störung (MCI) nachgewiesen werden. Die vier Patienten (12,5 %), die sich zum Zeitpunkt E1 mit einer milden kognitiven Störung präsentierten, lagen im Ergebnis des RBANS-Total-Wert im Vergleich zu den Patienten ohne MCI auch nach der Intervention zum Zeitpunkt E2 auf einem signifikant schlechteren Leistungsniveau. Das sehr stabil verlaufende Niveau der Patienten ohne MCI konnte nach 42 Monaten nicht erreicht werden, verbesserte sich aber im Vergleich zum Ausgangsniveau deutlich von $67,3 \pm 2,4$ auf $79 \pm 2,1$ Punkte (siehe Abb. 5).

3.2.4 Zerebrale Mikroembolien in der Diffusionsbildgebung

Die in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie nach der Intervention neu aufgetretenen zerebralen Mikroembolien müssen mit der kathetergestützten Klappenimplantation in Zusammenhang gebracht werden und es wird diskutiert, dass diese mit dem Auftreten eines neurokognitiven Defizits im Sinne einer Verschlechterung des mittleren RBANS-Ergebnis von mehr als einer Standardabweichung im Vergleich zum prä-interventionellen Ergebnis oder einer Verschlechterung des MMSE im kurzfristigen Verlauf nach TAVI in Verbindung stehen (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodés-Cabau et al., 2010). Vor der Intervention (E1) wurde bei keinem der Patienten eine akute Ischämie in der dw-MRT festgestellt. Lediglich ein Patient (3,1 %) imponierte mit dem Nachweis eines zurückliegenden Infarkts, der jedoch klinisch nicht mehr relevant war. Von den 32 Patienten des vorliegenden Patientenkollektiv konnte bei insgesamt 19 Patienten (59 %) nach der Intervention innerhalb von 14 Tagen (E2) eine dw-MRT durchgeführt werden. Bei 13 dieser Patienten (68 %) stellten sich in der Hirnbildgebung neu aufgetretene zerebrale Mikroembolien unterschiedlicher Anzahl, Größe und Lokalisation dar. Die Anzahl der neu aufgetretenen Mikroembolien variierte zwischen 1 und 14 Läsionen pro Patient (MW = $4,5 \pm 3,9$; Median= 4). Das Volumen der nachgewiesenen Läsionen variierte zwischen 0,2 und 4,7 ml (MW= $1,1 \pm 1,3$; Median= 0,7 ml) mit einem mittleren Volumen von 0,4 ml rechts und 0,7 ml links. Bei über der Hälfte der Läsionen (53 %) wurde ein Volumen von <2 ml gemessen. Insgesamt konnten 59 einzelne Läsionen detektiert werden, von denen 57,6 % (n=34) in der linken und 42,4 % (n=25) in der rechten Hemisphäre lokalisiert waren. In der rechten Hemisphäre war das Stromgebiet der Arteria cerebri media (ACM) und der Arteria cerebri posterior (ACP) mit jeweils 6 Läsionen (24 %) und in der linken Hemisphäre ebenfalls das Stromgebiet der Arteria cerebri posterior mit 10 Läsionen (29 %) am häufigsten betroffen. Sechs Patienten (32 %) wiesen in der dw-MRT nach TAVI keine neuen zerebralen Mikroembolien auf.

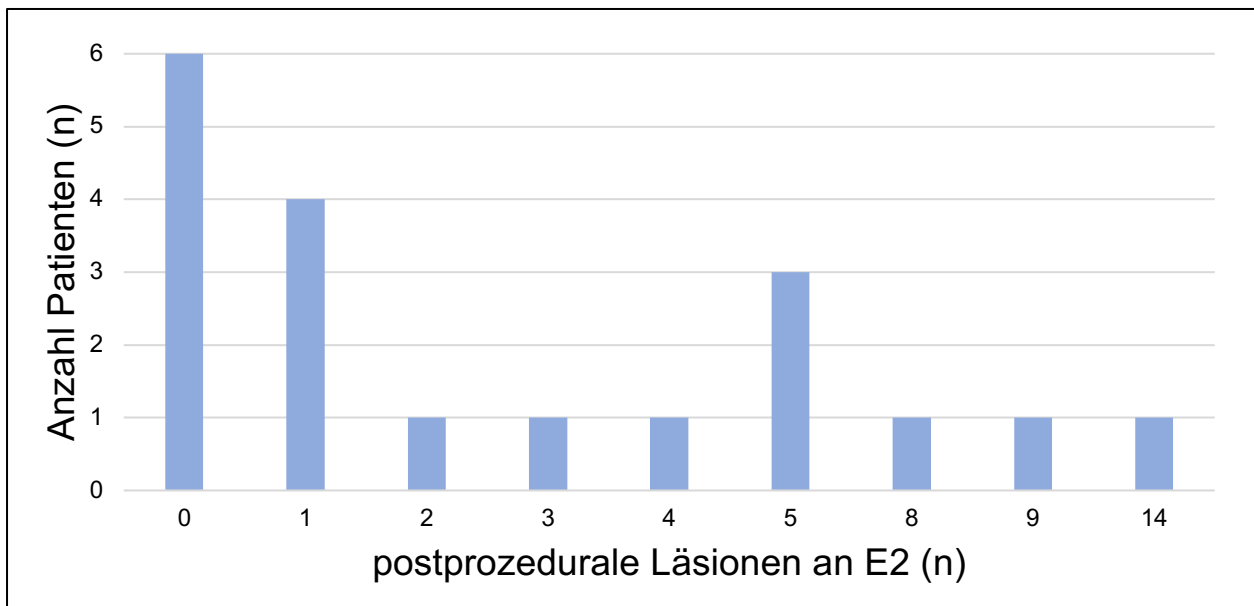


Abb. 9: Anzahl der zerebralen Läsionen pro Patient

Dargestellt sind die Anzahl der zerebralen Läsionen pro Patient in der unmittelbar post-interventionell (E2) durchgeführten dw-MRT. Bei 68 % der Patienten (n=13) wurden nach der Intervention neue zerebrale Mikroembolien in der dw-MRT nachgewiesen.

Neben den einzelnen Charakteristika der zerebralen Läsionen, wurden die Ergebnisse des RBANS-Total-Wert der Patienten mit frischen Läsionen nach TAVI mit den Ergebnissen der Patienten ohne Läsionen und ohne Hirnblutbildung zu den Untersuchungszeitpunkten E1 - E3 miteinander verglichen (siehe Abb. 9). Die Patienten mit post-interventionell nachgewiesenen Läsionen zeigten über den gesamten Untersuchungszeitraum kaum Veränderungen im Ergebnis des RBANS-Total-Wert und lagen nach 42 Monaten nahezu auf demselben Niveau wie vor der Intervention (E1=86,86 vs. E3=87,82). Eine signifikante Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit konnte bei diesen Patienten zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden. Somit scheinen die zerebralen Embolien im Langzeitverlauf zu keiner negativen Beeinflussung der kognitiven Leistung geführt zu haben. Die Patienten ohne neue Läsionen verbesserten sich im Ergebnis des RBANS-Total-Wert bereits im kurzfristigen Verlauf nach TAVI signifikant von einem Total-Wert von $84 \pm 14,85$ an E1 zu einem Total-Wert von $88,833 \pm 16,44$ an E2 ($p=0,005$) und steigerten das Ergebnis auf $94,42 \pm 17$ an E3, wobei diese Verbesserung innerhalb einer Standardabweichung lag und als klinisch nicht relevant gewertet wurde. Durch eine kontinu-

ierliche Verbesserung erreichten diese Patienten nach 42 Monaten annähernd das Ergebnis des gesunden Normalkollektivs. Auch bei den Patienten ohne Diffusionsbildgebung ist eine Verbesserung der kognitiven Funktion von prä-interventionell $85,25 \pm 16,05$ auf $88,75 \pm 10,17$ Punkte zu beobachten. Insgesamt betrachtet konnte zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit der drei oben genannten Patientengruppen festgestellt werden. Auch Abbildung 10 veranschaulicht die Heterogenität der langfristigen Veränderungen des RBANS-Total-Wert und zeigt, dass sich die Ergebnisse insgesamt positiv verändern.

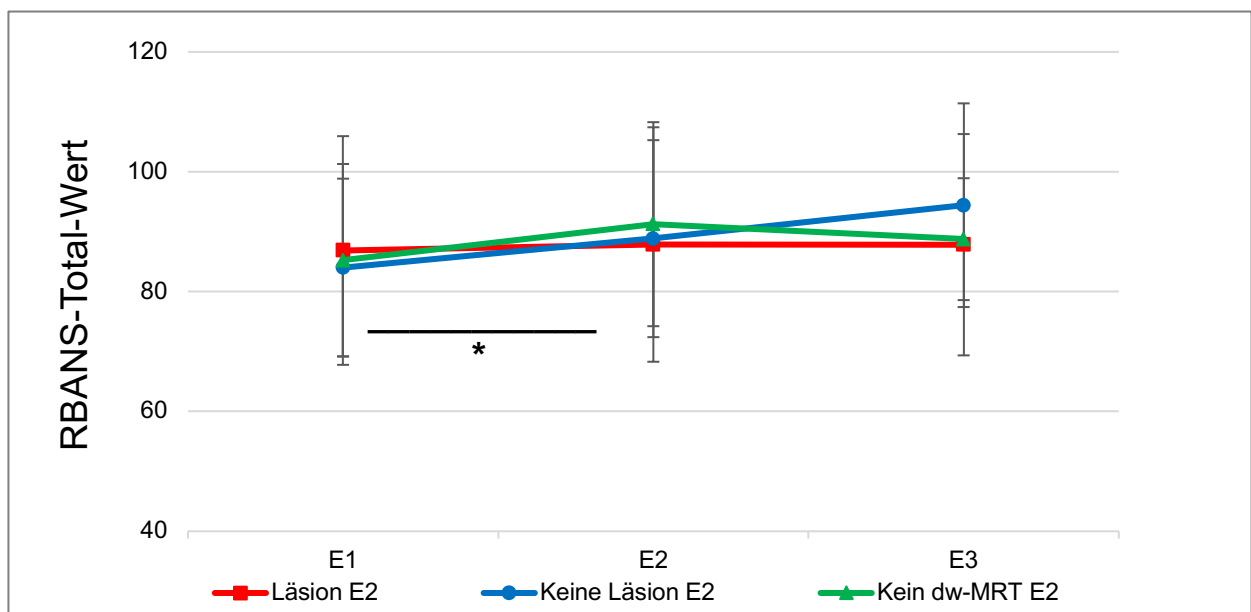


Abb. 10: Ergebnisse des RBANS-Test unter Berücksichtigung des Vorliegens post-prozeduraler Läsionen

Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung an den Untersuchungszeitpunkten vor (E1) und nach (E2) TAVI sowie im Langzeitverlauf nach 42 Monaten (E3) für Patienten mit zerebralen Läsionen (Total-Wert E3= $87,82 \pm 18,47$), ohne zerebrale Läsionen (Total-Wert E3= $94,42 \pm 17$) und ohne dw-MRT (Total-Wert E3= $88,75 \pm 10,17$). Patienten mit neuen zerebralen Läsionen post-interventionell zeigten keine Verschlechterung der kognitiven Funktion über den gesamten Untersuchungsverlauf. * = Vergleich innerhalb des Patientenkollektiv ohne Läsionen an E2. $p < 0,005$; s. Statistik.

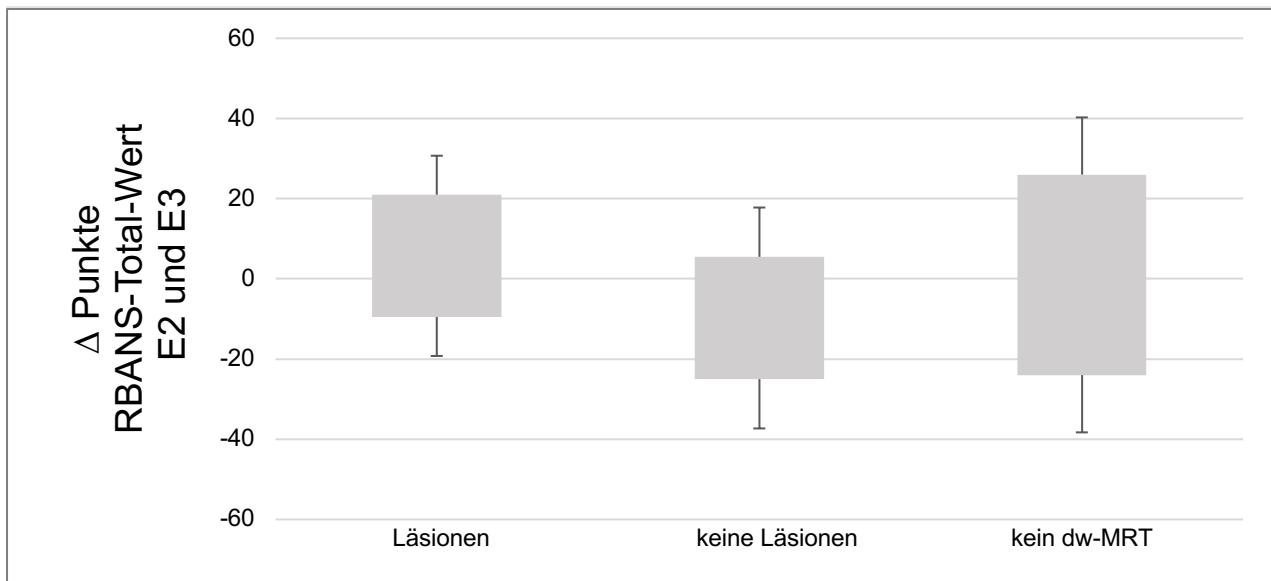


Abb. 11: Veränderungen des RBANS-Total-Wert im Langzeitverlauf

Darstellung der Veränderungen des RBANS-Total-Wert im Zeitraum von E2 (kurz nach der TAVI) bis E3 (3,5 Jahre nach TAVI) im Vergleich für Patienten mit zerebralen Läsionen nach TAVI, sowie ohne zerebrale Läsionen oder ohne MRT-Bildgebung. Positive Werte stehen für eine Verbesserung und negative Werte für eine Verschlechterung des RBANS-Total-Wert im Vergleich zum post-interventionellen Ergebnis (E2).

4. Diskussion

Die weniger invasive kathetergestützte Aortenklappenimplantation hat sich zu einer zunehmend bevorzugten Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz zur Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose entwickelt (Ponikowski et al., 2016). Obwohl eine TAVI ursprünglich bei Patienten mit hohem operativem Risiko oder bei Inoperabilität aufgrund eines fortgeschrittenen Alters und hoher Komorbidität durchgeführt wurde, hat sich die Behandlung inzwischen ebenso auf Patienten mit mittlerem und in Einzelfällen auf Patienten mit niedrigem operativem Risiko ausgeweitet. Trotz der vielen Vorteile, die diese Behandlungsmethode bietet, sind kardiovaskuläre Interventionen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von stillen zerebralen Mikroembolien assoziiert (Hofman et al., 2003; Knecht et al., 2008), welche als potentieller Risikofaktor für die Entwicklung eines neurokognitiven Defizits diskutiert werden (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2012; Rodés-Cabau et al., 2010). Besonders bei älteren Patienten ist ein solches kognitives Defizit kritisch, da es mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Roach et al., 1996). In Bezug auf die Erweiterung der Indikationsstellung auf jüngere Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil sind sowohl der langfristige Verlauf der kognitiven Funktion als auch die potentiellen Auswirkungen der zerebralen Mikroembolien auf diese von entscheidendem Interesse. Eine aktuelle Metaanalyse konnten aufzeigen, dass trotz der hohen Prävalenz einer kognitiven Verschlechterung im kurzfristigen Verlauf nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation, die kognitive Funktion im mittel- und langfristigen Verlauf erhalten werden konnte oder sich sogar verbesserte (Khan et al., 2017).

Die vorliegende Studie legt Langzeitergebnisse zum Verlauf und den Auswirkungen eines nach TAVI-Intervention neu aufgetretenen kognitiven Defizits dar. Folgende Erkenntnisse konnten gewonnen werden: 1.) Die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten, die für den kathetergestützten Aortenklappenersatz evaluiert wurden, liegt vor der Intervention eine Standardabweichung unterhalb der angenommenen kognitiven Leistungsfähigkeit des Normalkollektivs. 2.) Trotz der hohen Morbidität sind sowohl die milde kognitive Störung vor Intervention (12,5 %), als auch das frühe kognitive Defizit nach der Intervention (9 %) insgesamt seltene Ereignisse. Sowohl die Patienten mit milder kognitiver Störung als auch die Patienten mit frühem kognitivem Defizit zeigen im Langzeitverlauf eine Verbesserung

der neurokognitiven Funktionen und können das Ausgangsniveau wieder erreichen. 3.) Das Alter stellt sich als ein abhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines frühen kognitiven Defizits dar. Vorangegangene zerebrovaskuläre Ereignisse oder postprozedurale zerebrale Mikroembolien waren nicht mit der kognitiven Verschlechterung nach Intervention assoziiert. Des Weiteren konnten keine negativen Auswirkungen der zerebralen Mikroembolien in der dw-MRT auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Langzeitverlauf festgestellt werden. Patienten mit zerebralen Mikroembolien präsentierten über den gesamten Untersuchungszeitraum von 3,5 Jahren keine signifikanten Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Patienten ohne neue Mikroembolien oder ohne Bildgebungsprotokoll.

4.1 Kognitive Funktion

Anhand des MMSE wurde eine Verschlechterung der groborientierenden kognitiven Funktionen nach TAVI in vorangegangenen Studien bereits ausgeschlossen (Ghanem et al., 2013a; Kahlert et al., 2012; Kahlert et al., 2010; Knipp et al., 2013; Rodés-Cabau et al., 2010). Auch in der vorliegenden Studie konnte trotz der hohen Morbidität und eines durchschnittlich hohen Alters von 79 Jahren ein stabiles Ergebnis im MMSE-Test nach TAVI beobachtet werden mit Werten, die das Vorliegen einer höhergradigen Einschränkung der kognitiven Funktion sowohl vor der Intervention (MW= 26,1 ± 2,7) als auch im Langzeitverlauf nach 3,5 Jahren (MW 26,3 ± 3,5) unwahrscheinlich machen. Neben dem Alter, Bildungsstand, sozialem Umfeld und kardiovaskulären Risikofaktoren, beeinflusst eine vorbestehende kognitive Einschränkung den postoperativen kognitiven Verlauf (Auffret et al., 2016; Krosnick, 1980). Ein Zusammenhang zwischen einem schlechteren Ergebnis im MMSE und dem Auftreten eines frühen kognitiven Defizits konnte allerdings bisher nicht nachgewiesen werden. Aktuelle Studien verwenden für das Untersuchen von kognitiven Einschränkungen im kurzfristigen Intervall den weit verbreiteten MMSE-Test. Die Sensitivität des MMSE ist jedoch sehr gering und darüber hinaus ist er nicht geeignet um postprozedural mit Hilfe wiederholter Durchführungen ein kognitives Defizit zu erkennen (Burker et al., 1995).

In dieser Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit anhand der alters- und geschlechtskorrigierten Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) evaluiert, um eine qualifiziertere Aussage über den neurokognitiven Status der Patienten sowohl vor und nach der Intervention als auch in dieser Studie schwerpunktmäßig im Langzeitverlauf nach 3,5 Jahren treffen zu können. Der RBANS-Test zeichnet sich zudem durch eine bei Langzeitbeobachtungen erforderliche hohe Retest Variabilität aus (Duff et al., 2008; Randolph et al., 1998; Währborg et al., 2004). Um einen Lerneffekt bei kurzfristigen Wiederholungen zu vermeiden, wurden zwei verschiedene Testversionen verwendet (RBANS A und RBANS B).

Das betrachtete hochbetagte und hochmorbide Patientenkollektiv präsentierte sich vor der Intervention mit einem unterdurchschnittlichen Ergebnis im RBANS-Test, was die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer kognitiven Verschlechterung nach der Intervention zusätzlich erhöhte. An dieser Stelle ist fraglich, ob der RBANS ein geeigneter Test ist, um die neurokognitive Funktion von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose zu erfassen. Trotz des fortgeschrittenen Alters (79 ± 6 Jahre) und der eingeschränkten kognitiven Leistungsfähigkeit vor der Intervention (RBANS-Total-Wert= $85,7 \pm 16,8$), zeigte sich im langfristigen Verlauf der RBANS-Ergebnisse dennoch eine erhaltene kognitive Funktion. Es ließ sich keine weitere Verschlechterung der kognitiven Funktionen innerhalb von 3,5 Jahren objektivieren.

Basierend auf vorangegangenen Studien definierten wir eine postprozedurale Verschlechterung des RBANS-Total-Werts von mehr als einer Standardabweichung ebenfalls als Kriterium für das Vorliegen eines frühen kognitiven Defizits (Duff et al., 2008; Randolph et al., 1998; Währborg et al., 2004). Bei den vorliegenden Patienten trat nur bei einem kleinen Teil ($n=3$, 9 %) kurzfristig nach der TAVI-Intervention ein neues kognitives Defizit auf, welches nur bei einem der drei Patienten (33 %) in der Langzeituntersuchung noch persistierte. Auch Ghanem et al. 2013 beschrieb eine niedrigere Inzidenz von 9 % für das Auftreten eines frühen kognitiven Defizits nach TAVI (Ghanem et al., 2013a). Eine einheitliche Inzidenz für das postprozedurale kognitive Defizit konnte sich aber bisher nicht etablieren und variiert in der Literatur zwischen 4 und 90 % (Baker et al., 2001; Knipp et al., 2004; Mark und Newman, 2002). Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Inzi-

denzen sind Unterschiede in der Definition des Defizits, den Messmethoden, den Testintervallen und in der Zusammensetzung der Patienten (Mahanna et al., 1996). Insgesamt ist das frühe kognitive Defizit im vorliegenden Patientenkollektiv dennoch ein seltenes Ereignis. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße und der geringen Anzahl an Patienten mit kognitivem Defizit innerhalb dieser Gruppe sollte diese Beobachtung kritisch betrachtet werden und man kann eine stochastische Natur dieses Ergebnisses diskutieren. Die kurzfristigen Änderungen in der neurokognitiven Funktion nach der Operation betreffen typischerweise Domänen wie die Aufmerksamkeit, das Erinnerungsvermögen und die psychomotorischen Fähigkeiten (Knipp et al. 2005). Auch die vorliegende Studie kann negative Veränderungen in allen Domänen im kurzfristigen Verlauf bestätigen. Beachtenswert ist, dass gerade die Patienten mit einem frühen kognitiven Defizit auf einem deutlich höheren kognitiven Leistungsniveau starteten und dieses nach der kurzfristigen postprozeduralen Verschlechterung auch wieder erreichen konnten. Erklärt werden könnte diese Beobachtung dadurch, dass die Patienten, die sich auf einem höheren Leistungsniveau befanden, auch mehr an kognitiver Leistungsfähigkeit zu verlieren hatten. Eine langfristig persistierende Beeinträchtigung der neurokognitiven Funktionen konnte in dieser Studie ausgeschlossen werden und bekräftigt dadurch weitere Studien, die den Langzeitverlauf der neurokognitiven Funktionen von bis zu 34 Monate nach TAVI untersuchten. In diesen Studien blieb die kognitive Funktion im Vergleich zu vor der Intervention ebenfalls unverändert (Auffret et al., 2016; Ghanem et al., 2017; Ghanem et al., 2013a). Eine aktuelle Metaanalyse konnte darüber hinaus keinen unabhängigen Risikofaktor für den Verlauf der Kognition identifizieren (Khan et al., 2017). Insgesamt konnte in der vorliegenden Studie zu allen Untersuchungszeitpunkten bei 29 von 32 Patienten (91 %) ein kognitives Defizit nach TAVI ausgeschlossen werden.

4.2 Potenzielle Risikofaktoren für ein frühes kognitives Defizit

Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose haben viele Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel Koronare Herzkrankheit und multiple vaskuläre Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für postoperative kognitive Defizite assoziiert sind (Bajenaru et al., 2010; Bronster, 2006; Rincon und Wright, 2013). Das hohe Risiko für ein kognitives

Defizit nach konventionellem Aortenklappenersatz ist wiederum mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert und daher von besonderem klinischen Interesse (Kahlert et al., 2012). Mithilfe der univariaten Analyse wurden die klinischen Parameter vor Intervention sowie peri- und postprozedurale Merkmale hinsichtlich des Auftretens eines kognitiven Defizits miteinander verglichen, um potenzielle Risikofaktoren zu eruieren. Anerkannte Risikofaktoren für ein neurologisches Defizit nach konventionellem Aortenklappenersatz wie ein erhöhter Society of Thoracic Surgeons Score (STS-Score) oder ein stattgehabter Schlaganfall zeigten keinen signifikanten Einfluss für das Auftreten eines frühen kognitiven Defizits. In der vorliegenden Studie ergab sich ein geringfügig erhöhter, aber nicht signifikanter, Wert für den STS-Score. Ein vorausgegangener Schlaganfall blieb ebenfalls ohne signifikanten Einfluss. Als einziger abhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines kognitiven Defizits konnte das höhere Alter ermittelt werden (MW= 88 ± 5 Jahre, $p= 0,007$). An dieser Stelle muss diskutiert werden, ob es sich hier aufgrund der Selektion derer Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt nach durchschnittlich dreieinhalb Jahren aufgrund ihres Gesundheitszustandes in der Lage waren an der Studie teilzunehmen, um einen stochastischen Effekt handelt. Der RBANS-Total-Wert dieser Patienten liegt über dem Durchschnitt des Kollektivs, sodass mutmaßlich Einbußen in deren Performance apparenter waren und daher besser objektiviert wurden. Auch Heijmeriks et al. beobachteten bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, eine doppelt so hohe Inzidenz an kognitiver Beeinträchtigung nach kardiochirurgischen Eingriffen als bei jüngeren Patienten (Heijmeriks et al., 2000). Fink et al. fanden wiederum keinen Beweis für den Einfluss von Patientencharakteristika wie dem Alter oder der kognitiven Funktion vor Intervention auf den mittel- und langfristigen kognitiven Verlauf nach kardiovaskulären Interventionen (Krosnick, 1980).

4.3 Vorbestehende milde kognitive Einschränkung

Eine weitere wichtige Erkenntnis der vorliegenden Studie ist, dass das Auftreten einer vorbestehenden milden kognitiven Einschränkung (MCI= Mild Cognitive Impairment) insgesamt selten ist (12,5 %). Die Inzidenz dieser kognitiven Einschränkung vor TAVI-Intervention ist von klinischem Interesse, da die milde kognitive Einschränkung ein anerkannter Risikofaktor und die Voraussetzung für eine vaskuläre Demenz ist und bei der

Auswahl der Patienten für eine TAVI von Bedeutung sein könnte (Petersen et al., 2001). Obwohl die Subgruppe der Patienten mit MCI vor Intervention mit einem RBANS-Totalwert von weniger als 60 Punkten auf einem sehr niedrigen Niveau lag, konnten sich gerade diese Patienten besonders im kurzfristigen Verlauf und auch über die Langzeitbeobachtung kontinuierlich verbessern. Die systemische Minderperfusion aufgrund einer verminderten kardialen Auswurfleistung und Blutdruckschwankungen sind häufig die vorherrschenden Ursachen für eine kognitive Verschlechterung bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Hachinski et al., 2006). Auch in einer weiteren Studie konnte eine Verbesserung der kognitiven Funktionen bei Patienten mit prä-prozeduraler milder kognitiver Einschränkung beobachtet werden, die möglicherweise mit der verbesserten Hämodynamik bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose zusammenhängt (Schoenenberger et al., 2016). Es kann vermutet werden, dass die signifikanten Veränderungen der hämodynamischen Parameter, insbesondere der kardialen Auswurfleistung, zu einer verbesserten zerebralen Perfusion und damit auch einer kognitiven Verbesserung führen (Ben-Dor et al., 2014). Ob die verbesserte Hämodynamik nach Aortenklappenersatz tatsächlich dafür verantwortlich ist, bleibt aber weiterhin unklar (D'Onofrio et al., 2016). Dies zeigt, dass Patienten mit einer prä-prozedural eingeschränkten kognitiven Funktion gute Chancen haben, dass sich diese durch die TAVI-Intervention verbessert. Folglich sollten Patienten mit einer mittelgradigen kognitiven Einschränkung und relevanter Aortenklappenstenose multidisziplinär evaluiert werden, bevor auf ein irreversibles neurodegeneratives Krankheitsbild geschlossen und die kausale Behandlung vorenthalten wird.

4.4 Zerebrale Mikroembolien

Der Großteil der Patienten demonstriert nach TAVI klinisch stumme zerebrale Mikroembolien in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (dw-MRT), wobei der symptomatische Schlaganfall ein seltenes Ereignis darstellt (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2012; Kahlert et al., 2010). Die Embolisierung soliden Materials während der TAVI-Prozedur kann als potenzieller Risikofaktor für ein frühes kognitives Defizit diskutiert werden, wobei der Zusammenhang weiterhin unklar bleibt (Knipp et al., 2008; Stolz et al., 2004). Die Auswirkungen der stummen Mikroembolien auf die kognitive Funktion sind

auch hier aufgrund der immer häufigeren Durchführung der TAVI bei jüngeren Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risikoprofil von besonderer Relevanz. Die Inzidenz der postprozedural neu aufgetretenen zerebralen Mikroembolien variiert in der Literatur zwischen 63 und 84 % (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2012; Kahlert et al., 2010). Die Embolie-Rate des vorliegenden Patientenkollektiv ist mit 68 % vergleichbar mit den Ergebnissen vorangegangener Studien und muss auch hier mit der TAVI-Intervention in Zusammenhang gebracht werden. Kahlert et al. konnten mittels transkranieller Dopplersonographie bei 84 % der Patienten postprozedurale Mikroembolien nach TAVI nachweisen (Kahlert et al., 2010). Diese Mikroembolien entstehen durch Manipulation der kalzifizierten Aortenklappe während der Positionierung und Implantation der TAVI-Prothese im nativen Aortenklappenannulus. Nach drei Monaten waren die Mikroembolien dopplersonographisch nicht mehr nachweisbar und haben zu keiner Beeinflussung der neurokognitiven Funktion geführt (Kahlert et al., 2010). Obwohl die Inzidenz der in der dw-MRT nachgewiesenen zerebralen Läsionen hoch ist, bleiben sie klinisch stumm (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Omran et al., 2003; Rodés-Cabau et al., 2010) und beeinträchtigen die neurokognitive Funktion im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz sogar weniger (Knipp et al., 2013). Auch bei dem vorliegenden Patientenkollektiv ist trotz der hohen Rate an zerebralen Mikroembolien die Inzidenz eines frühen kognitiven Defizits niedrig. In Bezug auf den Effekt der zerebralen Mikroembolien ist man in der Literatur geteilter Meinung. Die kognitiven Auswirkungen der zerebralen Mikroembolien nach herzchirurgischen Eingriffen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine werden kontrovers diskutiert und stellen sich mit unterschiedlichen Studienergebnissen dar (Knipp et al., 2005; Kruis et al., 2010). In Bezug auf TAVI waren die zerebralen Mikroembolien weder mit einer kognitiven Verschlechterung noch mit einer Einschränkung der Lebensqualität oder einer erhöhten Mortalität assoziiert (Ghanem et al., 2013a; Ghanem et al., 2010). Eine aktuelle Metaanalyse, welche belegt hat, dass das Risiko für ein kognitives Defizit trotz der hohen Rate an Mikroembolien niedrig ist, bekräftigt diese Beobachtungen (Fink et al., 2015). Parallel zu diesen Ergebnissen konnte auch in der vorliegenden Studie weder kurz nach Intervention, noch im Langzeitverlauf ein signifikanter Unterschied der RBANS-Total-Werte der Patienten mit und ohne mikroembolischen Läsionen ermittelt werden und deutet darauf hin, dass die zerebralen Mikroembolien keine negativen Auswirkungen auf den Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit haben. Insgesamt bleiben die funktionellen Auswirkungen

und die langfristige Prognose der interventionsbedingten zerebralen Mikroembolien, die in der dw-MRT nachgewiesen werden, weiterhin ungeklärt. Neben einem peri-interventi- onell ausgelösten kurzen, aber intensiven embolischen „Regen“ stellen neu auftretendes Vorhofflimmern und eine Klappenthrombose Risikofaktoren für lang andauernde und kon- tinuierliche Embolisationen dar (Nombela-Franco et al., 2012; Pache et al., 2016). Der Nachweis dieser stummen Hirninfarkte in der MRT ist ebenfalls mit einem schlechteren Abschneiden in neuropsychologischen Tests und einem steileren Abfall der globalen kog- nitiven Funktionen assoziiert sowie einem erhöhten Risiko für eine dementielle Entwick- lung (Vermeer et al., 2003). Kürzlich wurde die Prothesenthrombose als ein möglicher Mechanismus stummer Hirninfarkte nach TAVI identifiziert. Pache et al. beschrieben eine Verdickung der Klappensegel, welche sich unter einer Therapie mit oralen Antikoagulan- tien zurückbildete. (Pache et al., 2016). Der Mechanismus der vorübergehenden Throm- bosierung der Klappensegel der TAVI-Prothese könnte eine Erklärung für die erhöhte Rate an zweizeitigen, post-prozeduralen subakuten Hirninfarkten sein. Deren klinische Relevanz ist derzeit noch nicht geklärt, ebenso wie die optimale medikamentöse Thera- pie. Die Optimierung der post-prozeduralen antithrombotischen Therapie könnte zur Thromboembolieprävention beitragen und bedarf der Prüfung in zukünftigen Studien.

Eine weitere mögliche Präventionsstrategie der zerebrovaskulären Ereignisse ist der Ein- satz von verschiedenen Filtersystemen, die vor der Implantation der neuen Aortenklappe in das arterielle Gefäßsystem eingebracht werden und einen mechanischen Schutz dar- stellen indem sie das Eintreten von Thromben in die intrakraniellen Gefäße verhindern sollen. Zum heutigen Zeitpunkt existieren insgesamt fünf verschiedene Filtersysteme: Claret Sentinel (Boston Scientific, Corp.), Wirion (Allium Medical, Inc.), Embol-X (Edwards Lifesciences, CA), TriGuard (Keystone Heart, Ltd.), Embrella (Edwards Lifesciences, CA). Die Daten zu diesen Filtersystemen basieren auf Beobachtungsstudien (Baumbach et al., 2015; Van Mieghem et al., 2015; Naber et al., 2012; Nietlispach et al., 2010; Onsea et al., 2012; Rodés-Cabau et al., 2014; Samim et al., 2017; Samim et al., 2015; Seeger et al., 2017) und wenigen randomisierten kontrollierten Studien mit geringer Patientenzahl (Haussig et al., 2016; Kapadia et al., 2017; Lansky et al., 2015; Van Mieghem et al., 2016; Wendt et al., 2015). Um eine Aussage über Unterschiede bezüglich von Mortalität und dem Auftreten neurologischer Ereignisse machen zu können, waren Meta-Analysen die- ser Studien notwendig. Alle Metaanalysen kamen zu dem Schluss, dass die Filtersysteme

weder zu einer Reduktion der Anzahl an intrazerebralen Läsionen noch der Anzahl an Patienten mit intrazerebralen Läsionen führen. Allerdings konnte sowohl das Gesamtvolumen als auch das Volumen der einzelnen Läsionen durch den Einsatz der Filtersysteme signifikant reduziert werden (Bagur et al., 2017; Giustino et al., 2017; Giustino et al., 2016; Mohananey et al., 2018; Pagnesi et al., 2016; Testa, 2018; Wang und Phan, 2018). Bezüglich dieser Fragestellung kann bei dem von uns betrachteten Patientenkollektiv keine verlässliche Aussage getroffen werden, da von den 13 Patienten, die nach der Intervention neu aufgetretene zerebrale Mikroembolien aufweisen, bei mehr als zwei Drittel kein Filtersystem verwendet wurde. Ob Patienten von einem Einsatz dieser Filtersysteme profitieren sollte in Zukunft in Form von großen randomisierten Studien geprüft werden.

Aufgrund der inzwischen nachgewiesenen Gleichwertigkeit der TAVI gegenüber einem operativen Klappenersatz auch für Patienten mit niedrigem bis intermediärem operativen Risiko in der PARTNER-II und NOTION-Studie ist mit einer steigenden Zahl an TAVI-Interventionen in den nächsten Jahren zu rechnen (Leon et al., 2016; Thyregod et al., 2015). Durch den Trend die Indikation für eine TAVI hin zu jüngeren Patienten mit niedrigem operativem Risiko auszuweiten, sind die langfristigen Auswirkungen der stummen zerebralen Mikroembolien von steigender Bedeutung. Solange das langfristige Risiko ausgehend von den subklinischen zerebralen Mikroembolien nicht durch große randomisierende Studien hinsichtlich TAVI versus operativem Aortenklappenersatz geklärt ist, sollte die Ausweitung der TAVI-Interventionen auf Niedrigrisiko-Patienten weniger enthusiastisch erfolgen und neben dem Einsatz von Filtersystemen, antithrombotischer Therapie und der Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten eines kognitiven Defizits weitere Präventionsstrategien entwickelt werden.

4.5 Studienlimitierende Faktoren

Für die vorliegende Studie ergaben sich mehrere Limitationen. Zum einen war die Beurteilbarkeit der univariaten Analyse durch die kleine Stichprobengröße und die geringe Inzidenz der beobachteten milden kognitiven Einschränkung, sowie des frühen kognitiven Defizits eingeschränkt und müssen kritisch betrachtet werden. Zum anderen konnten viele Patienten aufgrund einer postprozeduralen Schrittmacherpflichtigkeit nicht das komplette Bildgebungsprotokoll durchlaufen. MRT-gängige Schrittmachersysteme könnten dies in zukünftigen Studien lösen. Auch der lange Untersuchungszeitraum von durchschnittlich dreieinhalb Jahren stellte bei einem weit fortgeschrittenen Alter und der Multimorbidität eine Schwierigkeit dar, die dazu führte, dass viele der Patienten in der Zwischenzeit verstorben waren. Daraus ergibt sich ein gewisser Selektions-Bias für das vorliegende Patientenkollektiv, da nur diejenigen Patienten berücksichtigt wurden, die aufgrund ihres physischen und psychischen Gesundheitszustandes in der Lage waren, den Follow-up Termin wahrzunehmen und zeitintensive neuropsychologische Tests zu absolvieren. Des Weiteren wurde die kognitive Funktion nicht direkt mit gesunden Patienten oder Patienten mit chirurgischem Aortenklappenersatz oder konservativer Therapie verglichen. Deshalb verwendeten wir eine neuropsychologische Testbatterie, die einen alters- und geschlechtskorrigierten Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit gesunden Individuen zuließ. Zukünftige Studien sollten den kognitiven Verlauf der einzelnen Behandlungswege in großen randomisierten Studien über einen langen Zeitraum miteinander vergleichen.

5. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung und das häufigste erworbene Klappenvitium. Ihre Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter und wird aufgrund der steigenden Lebenserwartung in den nächsten Jahren kontinuierlich zunehmen (Vahanian et al., 2012). Ursprünglich war die minimalinvasive kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten, die aufgrund eines erhöhten operativen Risikos nicht für einen konventionell chirurgischen Klappenersatz in Frage kamen (Kuck et al., 2016). Für diese inoperablen Patienten wurde in randomisierten Studien nachgewiesen, dass es einen signifikanten Überlebensvorteil der TAVI gegenüber einem konservativen Vorgehen gibt (Leon et al., 2010). Seit Einführung der TAVI 2002 durch Alain Cribier hat sich inzwischen herausgestellt, dass sie auch für Patienten mit hohem operativen Risiko eine gleichwertige Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz darstellt (Smith et al., 2011) und sogar bei Patienten mit mittlerem Risiko dem chirurgischen Klappenersatz nicht unterlegen ist (Leon et al., 2016; Thourani et al., 2016). Der kathetergestützte Aortenklappenersatz ist trotz vieler Vorteile mit dem Auftreten von postprozeduralen zerebralen mikroembolischen Ereignissen assoziiert, welche möglicherweise zu einer Verschlechterung der kognitiven Funktionen führen. In Anbetracht der sich immer weiter ausbreitenden Indikationsstellung für eine TAVI scheint die Untersuchung des langfristigen Verlaufs der beschriebenen postprozeduralen Verschlechterung der kognitiven Funktion von besonderem Interesse. Ziel dieser Studie war es, sowohl den Verlauf der kognitiven Funktion nach TAVI als auch die Auswirkungen der zerebralen Mikroembolien über einen langfristigen Untersuchungszeitraum mit Hilfe einer neuropsychologischen Testbatterie zu erfassen.

Von Mai 2014 bis Dezember 2015 wurde bei insgesamt 32 Patienten, die an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikum Bonn eine TAVI erhielten, die kognitive Funktion im Rahmen der kardiologischen Nachsorgeuntersuchung erhoben. Anhand der neuropsychologischen Testbatterie (RBANS) wurde die kognitive Funktion zu einem durchschnittlichen Untersuchungszeitpunkt von 3,5 Jahren nach TAVI objektiviert und retrospektiv mit den Ergebnissen 3 - 7 Tage vor (E1) und 2 - 14 Tage nach (E2) TAVI verglichen. Die Patientencharakteristika vor der Intervention, peri-prozedurale Charakteristika

und die in der dw-MRT objektivierten und quantifizierten zerebralen Mikroembolien wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die kognitive Funktion untersucht.

Die kognitive Funktion der 32 Patienten (MW EuroSCORE= $25 \pm 18,1$), die in der vorliegenden Studie für eine TAVI evaluiert wurden, liegt bereits vor der Intervention eine Standardabweichung unter dem alters- und geschlechtskorrigierten Niveau des Normalkollektivs und war damit leichtgradig eingeschränkt. Dennoch imponieren die kognitiven Fähigkeiten dieser Patienten über den gesamten Untersuchungszeitraum von 3,5 Jahren mit einer kontinuierlichen Verbesserung von etwa einer Standardabweichung im Vergleich zu vor der Intervention. Es konnte keine weitere kognitive Verschlechterung im langfristigen Verlauf objektiviert werden. Diese Entwicklung zeigt, dass Patienten mit prä-interventionell eingeschränkter kognitiver Funktion von einer TAVI profitieren und ihnen nicht vorzuenthalten werden sollte. Ein Zusammenhang zwischen einer prä-interventionell eingeschränkten kognitiven Funktion und einem kognitiven Defizit nach der Intervention und im Langzeitverlauf konnte in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden. Post-interventionell demonstrierten lediglich drei Patienten (9 %) eine kognitive Verschlechterung um eine Standardabweichung im Vergleich zum prä-interventionellen Ergebnis. Eine Persistenz des kognitiven Defizits wurde nur bei einem der drei Patienten (33 %) beobachtet. Folglich konnte ein frühes kognitives Defizit nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz bei 29 Patienten (91 %) ausgeschlossen werden, welche zu allen Untersuchungszeitpunkten eine aufrechterhaltene kognitive Funktion zeigten. Bemerkenswert ist, dass nur das Alter ($p=0,07$) mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines frühen kognitiven Defizits assoziiert war. Anerkannte Risikofaktoren für ein kognitives Defizit wie vorangegangene zerebrale Ereignisse oder zerebrale Mikroembolien in der dw-MRT konnten sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Trotz einer hohen Inzidenz an post-interventionell neu aufgetretenen zerebralen Mikroembolien, konnte zu keinem Untersuchungszeitpunkt negative Auswirkungen auf den Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit ermittelt werden. Bei 91 % der Patienten zeigte sich trotz des hohen intrinsischen Risikos für eine kognitive Verschlechterung langfristig eine erhaltene kognitive Funktion nach TAVI. In zukünftigen Studien sollte die Optimierung der antithrombotischen Therapie nach TAVI und der Stellenwert der oralen Antikoagulantien in der Prävention und Therapie der Klappenthrombose als einer potenziellen Emboliequelle geklärt werden.

Nach Zahlen des deutschen Herzberichts 2016 übersteigt die Zahl der durchgeführten TAVI mit 17.097 Eingriffen bereits deutlich die der konventionell durchgeführten Aortenklappenoperationen (10.961 Eingriffe). Nachdem die aktuellen PARTNER II- und NOTION-Studien eine Nicht-Unterlegenheit des interventionellen Aortenklappenersatzes bei Patienten mit niedrigem und intermediärem OP-Risiko zeigen, wird die Zahl und auch die Akzeptanz der TAVI in den nächsten Jahren stetig zunehmen (Leon et al., 2016; Thyregod et al., 2015).

6. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregrade der Aortenklappenstenose.....	14
Tab. 2: Empfehlungen für die Therapieoptionen bei symptomatischer Aortenklappenstenose nach den Leitlinien der European Society of Cardiology	21
Tab. 3: Aspekte, die bei der Entscheidung zwischen konventionellem Aortenklappenersatz (SAVR) und TAVI berücksichtigt werden sollten	23
Tab. 4: Patientencharakteristika bei Studieneinschluss.....	42
Tab. 5: Fortführung der Patientencharakteristika bei Studieneinschluss	43
Tab. 6: Patientencharakteristika unter Berücksichtigung des Auftretens eines frühen kognitiven Defizits.....	52
Tab. 7: Fortführung der Patientencharakteristika.....	53

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Progression der Aortenklappenstenose	13
Abb. 2: Studienprotokoll.....	27
Abb. 3: TAVI- Prothesen im Vergleich	37
Abb. 4: Ergebnisse des RBANS-Test im Langzeitverlauf.....	44
Abb. 5: Ergebnisse der einzelnen RBANS-Domänen im Langzeitverlauf	45
Abb. 6: Ergebnisse des RBANS-Test unter Berücksichtigung des Vorliegens einer milden kognitiven Störung	46
Abb. 7: Frühes kognitives Defizits zum Untersuchungszeitpunkt E2	48
Abb. 8: Ergebnisse der einzelnen RBANS-Domänen im Langzeitverlauf unter Berücksichtigung des Vorliegens eines frühen kognitiven Defizits	50
Abb. 9: Anzahl der zerebralen Läsionen pro Patient	55
Abb. 10: Ergebnisse des RBANS-Test unter Berücksichtigung des Vorliegens post-prozeduraler Läsionen.....	56
Abb. 11: Veränderungen des RBANS-Total-Wert im Langzeitverlauf	57

8. Literaturverzeichnis

Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1790–1798

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

Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am. J. Cardiol.* Elsevier; 1987; 59: 998–999

Auffret V, Campelo-Parada F, Regueiro A, Trigo M Del, Chiche O, Chamandi C, Allende R, Cordoba-Soriano JG, Paradis J-M, De Larochellière R, Doyle D, Dumont E, Mohammadi S, Côté M, Marrero A, Puri R, Rodés-Cabau J. Serial Changes in Cognitive Function Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68: 2129–2141

Azadani AN, Tseng EE. Transcatheter heart valves for failing bioprostheses: state-of-the-art review of valve-in-valve implantation. *Circ. Cardiovasc. Interv.* American Heart Association, Inc.; 2011; 4: 621–628

Bagur R, Solo K, Alghofaili S, Nombela-Franco L, Kwok CS, Hayman S, Siemieniuk RA, Foroutan F, Spencer FA, Vandvik PO, Schäufele TG, Mamas MA. Cerebral Embolic Protection Devices during Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017; 48: 1306–1315

Bajenaru O, Antochi F, Tiu C. Particular aspects in patients with coronary heart disease and vascular cognitive impairment. *J. Neurol. Sci.* Elsevier; 2010; 299: 49–50

Baker RA, Andrew MJ, Knight JL. Evaluation of Neurologic Assessment and Outcomes in

Cardiac Surgical Patients. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 13: 149–157

Baumbach A, Mullen M, Brickman AM, Aggarwal SK, Pietras CG, Forrest JK, Hildick-Smith D, Meller SM, Gambone L, Den Heijer P, Margolis P, Voros S, Lansky AJ. Safety and performance of a novel embolic deflection device in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: Results from the DEFLECT I study. *EuroIntervention.* 2015; 11: 75–84

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Roffi M, Alfieri O, Agewall S, Ahlsson A, Barbato E, Bueno H, Collet JP, Coman IM, Czerny M, Delgado V, Fitzsimons D, Folliguet T, Gaemperli O, Habib G, Harringer W, Haude M, Hindricks G, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, McDonagh TA, Piepoli MF, Pierard LA, Ponikowski P, Rosano GMC, Ruschitzka F, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Stepinska J, Tarantini G, Tche D, Aboyans V, Kzhdryan HK, Mascherbauer J, Samadov F, Shumavets V, Van Camp G, Loncar D, Lovric D, Georgiou GM, Linhartova K, Ihlemann N, Abdelhamid M, Pern T, Turpeinen A, Srbinovska-Kostovska E, Cohen A, Bakhutashvili Z, Ince H, Vavuranakis M, Temesvari A, Gudnason T, Mylotte D, Kuperstein R, Indolfi C, Pya Y, Bajraktari G, Kerimkulova A, Rudzitis A, Mizariene V, Lebrun F, Demarco DC, Oukerraj L, Bouma BJ, Steigen TK, Komar M, De Moura Branco LM, Popescu BA, Uspenskiy V, Foscoli M, Jovic L, Simkova I, Bunc M, de Prada JAV, Stagmo M, Kaufmann BA, Mahdhaoui A, Bozkurt E, Nesukay E, Brecker SJD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* Oxford University Press; 2017; 38: 2739–2786

Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert J, Harringer W. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017; 65: 505–518

Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1723–1730

Ben-Dor I, Malik R, Minha S, Goldstein SA, Wang Z, Magalhaes MA, Weissman G, Okubagzi PG, Torguson R, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Coronary Blood Flow in Patients With Severe Aortic Stenosis Before and After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am. J. Cardiol. Excerpta Medica*; 2014; 114: 1264–1268

Block PC, Palacios IF. Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 760–763

Börjesson-Hanson A, Gustafson D, Skoog I. Neurology. *Neurology. American Academy of Neurology*; 2007; 63: 2436–2438

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

Bronster DJ. Neurologic Complications of Cardiac Surgery: Current Concepts and Recent Advances. *Curr. Cardiol. Rep.* 2006; 8: 9–16

Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 137: 82–90

Brown ML, Pellikka PA, Schaff H V., Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135: 308–315

Burker EJ, Blumenthal JA, Feldman M, Thyrum E, Mahanna E, White W, Smith LR, Lewis J, Croughwell N, Schell R, Newman M, Reves JG. The Mini Mental State Exam as a Predictor of Neuropsychological Functioning after Cardiac Surgery. *Int. J. Psychiatry Med.* SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 1995; 25: 263–276

Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation. American Heart Association, Inc.*; 2010; 121: 306–314

Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J. Heart Valve Dis.* 2006; 15: 191–196; discussion 196

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* American Heart Association, Inc.; 2002; 106: 3006–3008

Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet (London, England).* 1986; 1: 63–67

D'Onofrio A, Facchin M, Besola L, Manzan E, Tessari C, Bizzotto E, Bianco R, Tarantini G, Napodano M, Fraccaro C, Buja P, Covolo E, Yzeiraj E, Pittarello D, Isabella G, Iliceto S, Gerosa G. Intermediate Clinical and Hemodynamic Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Ann. Thorac. Surg.* Elsevier; 2016; 101: 881–888

Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. Klappenvitien im erwachsenenalter. *Clin. Res. Cardiol.* 2006; 95: 620–641

deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, Grayburn PA. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am. J. Cardiol.* Elsevier; 1995; 75: 191–194

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

ERKAPIC D, DE ROSA S, KELAVA A, LEHMANN R, FICHTLSCHERER S, HOHNLOSER SH. Risk for Permanent Pacemaker After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Comprehensive Analysis of the Literature. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2012; 23: 391–397

Feldman T. Proceedings of the TCT: balloon aortic valvuloplasty appropriate for elderly valve patients. *J. Interv. Cardiol.* 2006; 19: 276–279

Figulla HR, Cremer J, Walther T, Gerckens U, Erbel R, Osterspey A, Zahn R. Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Der Kardiolog.* 2009; 3: 199–206

Fink HA, Hemmy LS, MacDonald R, Carlyle MH, Olson CM, Dysken MW, McCarten JR, Kane RL, Garcia SA, Rutks IR, Ouellette J, Wilt TJ. Intermediate- and long-term cognitive outcomes after cardiovascular procedures in older adults a systematic review. *Ann. Intern. Med.* American College of Physicians; 2015; 163: 107–117

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* Pergamon Press; 1975; 12: 189–198

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: S33-9

Gauggel S, Birkner B. Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala (GDS). *Z. Klin. Psychol. Psychother.* 1999; 28: 18–27

Ghanem A, Dörner J, Schulze-Hagen L, Müller A, Wilsing M, Sinning JM, Lütken J, Frerker C, Kuck KH, Gräff I, Schild H, Werner N, Grube E, Nickenig G. Subacute subclinical brain infarctions after transcatheter aortic valve implantation negatively impact cognitive function in long-term follow-up. *PLoS One.* 2017; 12: 1–14

Ghanem A, Kocurek J, Sinning J-M, Wagner M, Becker B V., Vogel M, Schroder T, Wolfsgruber S, Vasa-Nicotera M, Hammerstingl C, Schwab JO, Thomas D, Werner N, Grube E, Nickenig G, Muller A. Cognitive Trajectory After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2013a; 6: 615–624

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.* Elsevier Inc.; 2010; 55: 1427–1432

Ghanem A, Müller A, Sinning J-M, Kocurek J, Becker B V., 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. *EuroIntervention.* 2013b; 8: 1296–1306

Giustino G, Mehran R, Veltkamp R, Faggioni M, Baber U, Dangas GD. Neurological Outcomes With Embolic Protection Devices in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016; 9: 2124–2133

Giustino G, Sorrentino S, Mehran R, Faggioni M, Dangas G. Cerebral Embolic Protection During TAVR: A Clinical Event Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69: 465–466

Gold JM, Ph D, Bartko JJ, Ph D, Dickerson F, Ph D, Fenton WS, Knable M, Randolph C, Ph D, Buchanan RW. Test-Retest Stability of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in Schizophrenia. 2002; : 838–844

Gottesman RF, Hillis AE, Grega MA, Borowicz LM, Selnes OA, Baumgartner WA, McKhann GM. Early Postoperative Cognitive Dysfunction and Blood Pressure During Coronary Artery Bypass Graft Operation. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1111

Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsveld A, Buellesfeld L, Iversen S. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2005; 66: 465–469

Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters H V., Holtzman DM, Rosenberg GA, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke.* 2006; 37: 2220–2241

Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla H-R, Cremer J, Kuck K-H, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Bohm M, Heusch G, Funkat A-K, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW, GARY-Executive Board. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1588–1598

Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, Lehmkuhl L, Lücke C, Woitek F, Holzhey DM, Mohr FW, Gutberlet M, Zivadinov R, Schuler G, Linke A. Effect of a cerebral protection device on brain lesions following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: The CLEAN-TAVI randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2016; 316: 592–601

Heijmeriks JA, Dassen W, Prenger K, Wellens HJJ. The incidence and consequences of mental disturbances in elderly patients post cardiac surgery-a comparison with younger patients. *Clin. Cardiol. Wiley Periodicals, Inc.;* 2000; 23: 540–546

Heiland S, Sartor K. Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall - Methodische Grundlagen und klinische Anwendung. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren.* 1999; 171: 3–14

Hofman A, Ph D, Koudstaal PJ, Ph D, Breteler MMB, Ph D. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. 2003; : 1215–1222

lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf 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-Bärwolf 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. Oxford University Press;* 2005; 26: 2714–2720

Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebo A, Pedersen TR, Skjaerpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann F-J, Gohlke-Barwolf C. Outcome of Patients With

Low-Gradient "Severe" Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2011; 123: 887–895

Kahlert P, Al-Rashid F, Döttger 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

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

Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, Choo SJ, Park SW, Song JK, Lee JW, Park PW. Early Surgery Versus Conventional Treatment in Asymptomatic Very Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2010; 121: 1502–1509

Kapadia SR, Kodali S, Makkar R, Mehran R, Lazar RM, Zivadinov R, Dwyer MG, Jilalawi H, Virmani R, Anwaruddin S, Thourani VH, Nazif T, Mangner N, Woitek F, Krishnaswamy A, Mick S, Chakravarty T, Nakamura M, McCabe JM, Satler L, Zajarias A, Szeto WY, Svensson L, Alu MC, White RM, Kraemer C, Parhizgar A, Leon MB, Linke A, Makkar R, Al-Jilalawi H, Kapadia S, Krishnaswamy A, Tuzcu EM, Mick S, Kodali S, Nazif T, Thourani V, Babaliaros V, Devireddy C, Mavromatis K, Waksman R, Satler L, Pichard A, Szeto W, Anwaruddin S, Vallabhajosyula P, Giri J, Herrmann H, Zajarias A, Lasala J, Greenbaum A, O'Neill W, Eng M, Rovin J, Lin L, Spriggs D, Wong SC, Bergman G, Salemi A, Smalling R, Kar B, Loyalka P, Lim DS, Ragosta M, Reisman M, McCabe J, Don C, Sharma S, Kini A, Dangas G, Mahoney P, Morse A, Stankewicz M, Rodriguez E, Linke A, Mangner N, Woitek F, Frerker C, Cohen D. Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* Elsevier Ltd; 2017; 69: 367–377

Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, Svensson LG, Agarwal S, Kodali S, Fontana GP, Webb JG, Mack M, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto W, Pichard AD, Williams MR, Anderson WN, Akin JJ, Miller DC, Smith CR, Leon MB. Long-Term Outcomes of Inoperable Patients With Aortic Stenosis Randomly Assigned to

Transcatheter Aortic Valve Replacement or Standard Therapy. *Circulation*. 2014; 130: 1483–1492

Khan MM, Herrmann N, Gallagher D, Gandell D, Femes SE, Wijeyesundera HC, Radhakrishnan S, Sun YR, Lanctôt KL. Cognitive Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Metaanalysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017;

Khatri PJ, Webb JG, Rodés-Cabau J, Femes SE, Ruel M, Lau K, Guo H, Wijeyesundera HC, Ko DT. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158: 35–46

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

Knipp SC, 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. Oxford University Press*; 2013; 16: 116–122

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

Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Massoudy P, Forsting M, Diener HC, Jakob H. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg. Oxford University Press*; 2004; 25: 791–800

Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Thielmann M, Lösch C, Diener HC, Jakob H. Cognitive Outcomes Three Years After Coronary Artery Bypass Surgery: Relation to Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Ann. Thorac. Surg. Elsevier*; 2008; 85: 872–879

Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB, PARTNER Trial Investigators. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1686–1695

Kolh P, Kerzmann A, Honore C, Comte L, Limet R. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* Oxford University Press; 2007; 31: 600–606

Krosnick a. Technology assessment. *J. Med. Soc. N. J.* 1980; 77: 93–94

Kruis RWJ, Vlasveld FAE, Van Dijk D. The (Un)importance of cerebral microemboli. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 14: 111–118

Kuck K-H, Eggebrecht · H, Elsässer · A, Hamm · C, Haude · M, Ince · H, Katus · H, Möllmann · H, Naber · C K, Schunkert · H, Thiele · H, Werner · N. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Positionspapier Kardiologie.* 2016; 10: 282–300

Kuck K-H, Eggebrecht · H, Figulla · H R, Haude · M, Katus · H, Möllmann · H, Naber · C K, Schunkert · H, Thiele · H, Hamm · C. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologie.* 2015; 9: 11–26

Lansky AJ, Schofer J, Tchetché D, Stella P, Pietras CG, Parise H, Abrams K, Forrest JK, Cleman M, Reinöhl J, Cuisset T, Blackman D, Bolotin G, Spitzer S, Kappert U, Gilard M, Modine T, Hildick-Smith D, Haude M, Margolis P, Brickman AM, Voros S, Baumbach A. A prospective randomized evaluation of the TriGuard™ HDH embolic DEFLECTION device during transcatheter aortic valve implantation: Results from the DEFLECT III trial. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 2070–2078

Lazar RM, Pavol MA, Bormann T, Dwyer MG, Kraemer C, White R, Zivadinov R, Wertheimer JC, Thöne-Otto A, Ravdin LD, Naugle R, Mechanic-Hamilton D, Garmoe WS, Stringer AY, Bender HA, Kapadia SR, Kodali S, Ghanem A, Linke A, Mehran R, Virmani R, Nazif T, Parhizgar A, Leon MB. Neurocognition and Cerebral Lesion Burden in High-

Risk Patients Before Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the SENTINEL Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018; 11: 384–392

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society ; 2010; 363: 1597–1607

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society; 2016; 374: 1609–1620

Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, Newman MF. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 1342–1347

Mark DB, Newman MF. Protecting the Brain in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA.* American Medical Association; 2002; 287: 1448

Martinez-Selles M, Bramlage P, Thoenes M, Schymik G. Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. *Clin. Res. Cardiol.* 2015; 104: 1–12

Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, Guthrie TJ, Keune JD, Schuessler RB, Pasque MK, Lawton JS, Moazami N, Moon MR, Damiano RJ. Aortic Valve Replacement in Octogenarians: Risk Factors for Early and Late Mortality. *Ann. Thorac. Surg.* Elsevier; 2007; 83: 1651–1657

Van Mieghem NM, El Faquir N, Rahhab Z, Rodríguez-Olivares R, Wilschut J, Ouhlous M, Galema TW, Geleijnse ML, Kappetein AP, Schipper MEI, De Jaegere PP. Incidence and

predictors of debris embolizing to the brain during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015; 8: 718–724

Van Mieghem NM, Van Gils L, Ahmad H, Van Kesteren F, Van Der Werf HW, Brueren G, Storm M, Lenzen M, Daemen J, Van Den Heuvel AFM, Tonino P, Baan J, Koudstaal PJ, Schipper MEI, Lugt A Van Der, De Jaegere PPT. Filter-based cerebral embolic protection with transcatheter aortic valve implantation: The randomised MISTRAL-C trial. *EuroIntervention.* 2016; 12: 499–507

Mohananey D, Sankaramangalam K, Kumar A, Jobanputra Y, Villablanca P, Krishnaswamy A, Mick S, Svensson LG, Tuzcu EM, Kapadia SR. Safety and efficacy of cerebral protection devices in transcatheter aortic valve replacement: A clinical end-points meta-analysis. *Cardiovasc. Revascularization Med.* 2018; 19: 785–791

Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. *Circulation.* 2001; 103

Montazeri A, Vahdaninia M, Mousavi SJ, Asadi-Lari M, Omidvari S, Tavousi M. The 12-item medical outcomes study short form health survey version 2.0 (SF-12v2): A population-based validation study from Tehran, Iran. *Health Qual. Life Outcomes. BioMed Central;* 2011; 9: 12

Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn. Reson. Med. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company;* 1990; 14: 330–346

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; 8: 43–50

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

Nietlispach F, Wijesinghe N, Gurvitch R, Tay E, Carpenter JP, Burns C, Wood DA, Webb

JG. An embolic deflection device for aortic valve interventions. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 1133–1138

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

Nombela-Franco L, Webb JG, De Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis R-JJ, 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*. American Heart Association, Inc.; 2012; 126: 3041–3053

O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* American Heart Association, Inc.; 1996; 16: 523–532

Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, 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* (London, England). Elsevier; 2003; 361: 1241–1246

Onsea K, Agostoni P, Samim M, Voskuil M, Kluin J, Budde R, Hendrikse J, Ramjankhan F, Van Klarenbosch J, Doesburg P, Sieswerda G, Stella P. First-in-man experience with a new embolic deflection device in transcatheter aortic valve interventions. *EuroIntervention*. 2012; 8: 51–56

Otto CM. Calcific Aortic Stenosis — Time to Look More Closely at the Valve. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1395–1398

Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997; 95: 2262–2270

Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society ; 1999; 341: 142–147

Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1994; 89: 642–650

Pache G, Schoechlin S, Blanke P, Dorfs S, Jander N, Arepalli CD, Gick M, Buettner HJ, Leipsic J, Langer M, Neumann FJ, Ruile P. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2263–2271

Pagnesi M, Martino EA, Chiarito M, Mangieri A, Jabbour RJ, Van Mieghem NM, Kodali SK, Godino C, Landoni G, Colombo A, Latib A. Silent cerebral injury after transcatheter aortic valve implantation and the preventive role of embolic protection devices: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2016; 221: 97–106

Partridge JSL, Harari D, Dhesi JK. Frailty in the older surgical patient: A review. *Age Ageing.* 2012; 41: 142–147

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

Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* Elsevier; 1990; 15: 1012–1017

Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005; 111: 3290–3295

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins P V, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1985–1992

Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S.

Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation*. 2001; 104: 1927–1932

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Filippatos G, McMurray JJ V, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Atherton JJ, Bauersachs J, John Camm A, Carerj S, Ceconi C, Coca A, Elliott P, Erol Ç, Ezekowitz J, Fernández-Golfín C, Fitzsimons D, Guazzi M, Guenoun M, Hasenfuss G, Hindricks G, Hoes AW, Iung B, Jaarsma T, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Konstantinides S, Lainscak M, Lancellotti P, Lip GYH, Maisano F, Mueller C, Petrie MC, Piepoli MF, Priori SG, Torbicki A, Tsutsui H, van Veldhuisen DJ, Windecker S, Yancy C, Zamorano JL, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol Ç, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GYH, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Sisakian HS, Isayev E, Kurlianskaya A, Mullens W, Tokmakova M, Agathangelou P, Melenovsky V, Wiggers H, Hassanein M, Uettoa T, Lommi J, Kostovska ES, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* Oxford University Press; 2016; 37: 2129–2200

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.* (Neuropsychology, Dev. Cogn. Sect. A). 1998; 20: 310–319

Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PWJC, Kappetein AP. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society; 2017; 376: 1321–1331

Rincon F, Wright CB. Vascular cognitive impairment. *Curr. Opin. Neurol.* Current Opinion in Neurology; 2013; 26: 29–36

Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C, Ozanne G, Mangano DT, Herskowitz A, Katseva V, Sears R. Adverse Cerebral Outcomes after Coronary Bypass Surgery. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society ; 1996; 335: 1857–1864

Rodés-Cabau J, Dumont E, Boone RH, Larose E, Bagur R, Gurvitch R, Bédard F, Doyle D, De Larocheillère R, Jayasuria C, Villeneuve J, Marrero A, Côté M, Pibarot P, Webb JG. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: Comparison of transfemoral and transapical approaches. *J. Am. Coll. Cardiol.* Elsevier Inc.; 2010; 57: 18–28

Rodés-Cabau J, Kahlert P, Neumann FJ, Schymik G, Webb JG, Amarenco P, Brott T, Garami Z, Gerosa G, Lefèvre T, Plicht 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 replacement: The PROTAVI-C pilot study. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014; 7: 1146–1155

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

Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of Outcome in Severe, Asymptomatic Aortic Stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 611–617

Rosenhek R, Maurer G, Baumgartner H. Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1417–1421

Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation.* American Heart Association, Inc.; 2004; 110: 1291–1295

Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968; 38: 61–67

Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E,

Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjærpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society* ; 2008; 359: 1343–1356

Samim M, Agostoni P, Hendrikse J, Budde RPJ, Nijhoff F, Kluin J, Ramjankhan F, Doevendans PA, Stella PR. Embrella embolic deflection device for cerebral protection during transcatheter aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Elsevier Inc.*; 2015; 149: 799-805.e2

Samim M, van der Worp B, Agostoni P, Hendrikse J, Budde RPJ, Nijhoff F, Ramjankhan F, Doevendans PA, Stella PR. TriGuard™ HDH embolic deflection device for cerebral protection during transcatheter aortic valve replacement. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2017; 89: 470–477

Schoenenberger AW, Zuber C, Moser A, Zwahlen M, Wenaweser P, Windecker S, Carrel T, Stuck AE, Stortecky S. Evolution of Cognitive Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ. Cardiovasc. Interv. American Heart Association, Inc.*; 2016; 9: e003590

Seeger J, Gonska B, Otto M, Rottbauer W, Wöhrle J. Cerebral Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Replacement Significantly Reduces Death and Stroke Compared With Unprotected Procedures. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017; 10: 2297–2303

Sinning J-M, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Ghanem A, Bence J, Kovac J, Grube E, Nickenig G, Werner N. Evaluation and Management of Paravalvular Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 11–20

Siontis GCM, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S. Predictors of Permanent Pacemaker Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing TAVR. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 129–140

Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, Søndergaard L, Jüni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 3503–3512

Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society ; 2011; 364: 2187–2198

Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient. *J. Chem. Phys. Addit. Inf. J. Chem. Phys. J. Homepage.* 1965; 42

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* Elsevier; 1997; 29: 630–634

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.* American Heart Association, Inc.; 2004; 35: 888–892

Strnad J, Bahro M. [Depression in old age]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1999; 129: 1162–1170

Testa L. CRT-700.30 Cerebral Protection During Transcatheter Aortic Valve Implantation: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018; 11: S56

Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet (London, England).* Elsevier; 2016; 387: 2218–2225

Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen

PS, Søndergaard L. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 2184–2194

Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Quéré J-P, Monin J-L. Outcome After Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis Without Contractile Reserve on Dobutamine Stress Echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1865–1873

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* Euhd Schwammenthal; 2012; 42: S1–S44

Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society ; 2003; 348: 1215–1222

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

Währborg P, Booth JE, Clayton T, Nugara F, Pepper J, Weintraub WS, Sigwart U, Stables RH, SoS Neuropsychology Substudy Investigators. Neuropsychological outcome after

percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: results from the Stent or Surgery (SoS) Trial. *Circulation*. American Heart Association, Inc.; 2004; 110: 3411–3417

Wang N, Phan K. Cerebral protection devices in transcatheter aortic valve replacement: A clinical meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10: 1927–1935

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

Wendt D, Kleinbongard P, Knipp S, Al-Rashid F, Gedik N, El Chilali K, Schweter S, Schlamann M, Kahlert P, Neuhäuser M, Forsting M, Erbel R, Heusch G, Jakob H, Thielmann M. Intraaortic Protection From Embolization in Patients Undergoing Transaortic Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 100: 686–691

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

Zietemann V, Machens P, Mielck A, Kwetkat A. Soziale Kontakte und Depression bei geriatrischen Patienten: Gibt es einen Einfluss von Geschlecht? *Das Gesundheitswes.* © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2007; 69: 345–352

9. Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Alexander Ghanem für die Überlassung des Promotionsthemas und die uneingeschränkte Unterstützung und Hilfsbereitschaft während der Erhebung der klinischen Daten sowie während der Erstellung dieser Arbeit. Ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Marcel Weber für die hervorragende Betreuung während meiner praktischen Tätigkeit zur Erhebung der klinischen Daten in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II.

Bei Herrn Professor Dr. med. Georg Nickenig, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn, möchte ich mich für die Kooperation und die Ermöglichung der Promotion auf dem Gebiet der interventionellen Aortenklappenimplantation bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meinem Freund Dominic Düring und meinen Freunden, dessen immerwährende Unterstützung und Geduld mich durch mein Studium und diese Arbeit begleitet hat.