

Chirurgischer Aortenklappenersatz versus Implantation einer Katheterklappe – Untersuchung zur kurzfristigen und kognitiven Funktion bei Hochrisikopatienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Kaja Hörsch

aus Koblenz

2025

Angefertigt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Alexander Ghanem
2. Gutachter: Prof. Dr. Mark Coburn

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.03.2025

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II , Kardiologie – Pneumologie -Angiologie
und internistische Intensivmedizin

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Allgemein	9
1.2 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	10
1.3 Klinik und Diagnostik der Aortenklappenstenose	10
1.4 Therapie der Aortenklappenstenose	11
1.4.1 Operative Therapie der Aortenklappenstenose	12
1.4.2 Perkutane, kathetergestützte Aortenklappenimplantation.....	13
1.4.3 Entscheidungsfindung zwischen operativer und interventioneller Therapie....	15
1.5 Delir	16
1.5.1 Allgemein.....	16
1.5.2 Therapie des Delirs	17
1.5.3 Delir nach herzchirurgischen Operationen und dessen Folgen	17
1.6 Zielsetzungen dieser Arbeit	18
2. Material und Methoden	20
2.1 Studienprotokoll	20
2.2 Neurokognitive und –psychologische Testverfahren.....	22
2.2.1 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS).....	22
2.2.2 Minimental-State-Examination (MMSE).....	24
2.2.3 ADCS-MCI-ADL - Alltagskompetenz	25
2.2.4 SF 12v2/SF 36 – subjektiver physischer und mentaler Gesundheitszustand .	25
2.2.5 Edmonton Frail Scale (EFS)- Gebrechlichkeit	26
2.2.6 Geriatric Depression Scale (GDS) – Depression.....	26
2.3 „Confusion Assesement Method (CAM)“ für Intesivstationen (CAM-ICU).....	27
2.4 Chirurgischer Aortenklappenersatz.....	28
2.5 Transfemoraler bzw. –apikaler Aortenklappenimplantation	28
2.6 Statistik	29
3. Ergebnisse	30

3.1 Patientenkollektiv	30
3.2 Untersuchungsergebnisse	32
3.2.1 Delir	32
3.2.2 Prozedurdaten und potentielle Risikofaktoren des Delirs	33
3.2.3 Kognition/Kognitives Defizit	36
3.2.4 Zusammenhänge Kognition/Delir	44
3.2.5 Mittelfristiger Verlauf der Kognition	52
4. Diskussion.....	52
5. Zusammenfassung.....	61
6. Abbildungsverzeichnis	62
7. Tabellenverzeichnis	64
8. Literaturverzeichnis	68
9. Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

ADCS-MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Mild cognitive impairment – Activities of Daily Living
AKE	konventioneller Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Units
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DSM- V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Version)
EFS	Edmonton Frail Scale
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EuroScore	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GDS	Geriatric Depression Scale
IADL	Instrumental Activities of daily living
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Minimental-State-Examination
NYHA	New York Heart Association
PARTNER-Studie	Placement of Aortic Transcatheter Valves-Studie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention

RASS	Richmond Agitation – Sedation Scale
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
SF 12v2	Medical Outcomes Study Short-Form version 2
SF 36	Medical Outcomes Study Short Form
STS	Society of Thoracic Surgeons
Svi	Schlagvolumenindex
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation

1. Einleitung

1.1 Allgemein

Beim Aortenklappenvitium unterscheidet man zwischen Aortenklappenstenose, -insuffizienz und der Kombination aus beidem, dem kombinierten Vitium. Die Aortenklappenstenose (AS) hat unter den erworbenen Klappenfehlern die höchste Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung in Europa sowie in Nordamerika. Aufgrund dessen liegt der Schwerpunkt der nachfolgenden Ausführungen auf der AS. Nach der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Hypertonie ist sie damit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung. Die Prävalenz steigt mit dem Alter, bei den über 65-jährigen liegt sie bei 2-4 % (Stewart et al., 1997). Bei den über 75-jährigen beträgt die Prävalenz 4,6 % und in dieser Altersgruppe stellt die AS die häufigste Indikation zu einem herzchirurgischen Eingriff dar (Salinas et al., 2011). Die Prävalenz – und somit auch die gesundheitspolitische Relevanz - wird aufgrund der demographischen Entwicklung noch weiter zunehmen (Cao et al. 2013; Iung et al., 2005). Mit steigendem Lebensalter bestehen häufig jedoch multiple Komorbiditäten, sodass ein operativer Aortenklappenersatz aufgrund des signifikant erhöhten Operationsrisikos obsolet werden kann. Bis zur Etablierung von alternativen, interventionellen Behandlungsoptionen konnten sich somit rund ein Drittel der Patienten ≥ 75 Jahren mit bestehender Therapieindikation keinem Aortenklappenersatz unterziehen (Iung et al., 2005). In den letzten Jahren haben kathetergestützte, minimal-invasive Verfahren eine immer weitere Entwicklung und Verbreitung erlebt. So profitierte zunächst insbesondere dieses Patientenkollektiv von diesen neueren Behandlungsalternativen wie dem transapikalen sowie transfemorale Aortenklappenersatz (TAVI; Cao et al., 2013; Leon et al., 2010; Walther et al., 2009). Erste große Studien wie die multi-zentrische PARTNER-Ia-Studie zeigten, dass die TAVI-Prozedur bei Patienten mit hohem Risiko eine mit dem konventionell operativen Verfahren vergleichbare Therapiemethode ist (Smith et al., 2011). Nach den Ergebnissen nachfolgender Studien wie PARTNER-2 und SURTAVI, in denen die TAVI-Prozedur auch bei Patienten mit intermediärem Risiko dem chirurgischen AKE nicht unterlegen war (Leon et al., 2016; Reardon et al., 2017), wurde in den ESC-

Leitlinien eine entsprechende Erweiterung der Therapieindikation umgesetzt. Nach den Ergebnissen neuerer Studien wie PARTNER-3 und NOTION wird in den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) die Therapieindikation für TAVI erweitert hinsichtlich Patienten ab 75 Jahren auch bei niedrigem operativem Risiko (Jørgensen et al. 2021; Mack et al., 2019; Vahanian et al. 2022).

1.2 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Zunächst galt die altersabhängige degenerative Kalzifikation der Aortenklappen Segel als pathophysiologische Grundlage für die Entstehung einer erworbenen AS. Aktuell geht man jedoch von aktiven Vorgängen - vergleichbar mit einer Atherosklerose - aus (Daniel et al., 2006; Freeman & Otto, 2005). Demnach können Entzündungen, Lipidinfiltration, Kalzifizierung bis hin zur Verknöcherung nachgewiesen werden (Daniel et al., 2006). Bei jüngeren Erwachsenen ist die erworbene Aortenklappenstenose selten und meist Folge des rheumatischen Fiebers und kommt in unseren Breitengraden aufgrund effektiver antibiotischer Therapie einer Streptokokkeninfektion äußerst selten vor (Bonow et al., 2006). Eine kongenital bikuspidale Aortenklappe prädisponiert aufgrund der höheren hämodynamischen Belastung zur frühzeitigeren Sklerosierung, respektive AS oder es liegt bereits eine kongenitale AS vor. Infolge der Stenosierung der Aortenklappe ist der linke Ventrikel einer chronischen Druckbelastung ausgesetzt, wodurch es kompensatorisch zu einer konzentrischen Hypertrophie kommt. Im dekompensierten Zustand führt dies dann zu einer Zunahme des Wandstress und bedingt durch eine hohe Nachlast zur Reduktion der Auswurfsfraktion (Daniel et al., 2006).

1.3 Klinik und Diagnostik der Aortenklappenstenose

Als typische Symptome gelten Angina pectoris, Schwindel, Synkopen und Belastungsdyspnoe (Daniel et al. 2006). Die Schweregradeinteilung des Vitiums erfolgt anhand verschiedener Faktoren wie Anamnese, körperlicher Untersuchung (spindelförmiges, raues Systolikum mit punctum maximum 2. Interkostalraum rechts parasternal), Elektrokardiogramm (EKG; Zeichen der Linksherzhypertrophie) und vor allem der Echokardiographie bzw. Dopplerechographie als das wichtigste nicht-invasive Verfahren zur Diagnostik und Quantifizierung der Aortenklappenstenose (Vahanian et al., 2022, Baumgartner et al., 2017b; Otto et al., 2006; Vahanian et al., 2012). Sie bestätigt die AS-

Diagnose, erfasst den Grad der Klappenkalzifizierung, die linksventrikuläre Funktion und die Wanddicke, weist das Vorhandensein anderer assoziierter Klappenerkrankungen oder Aortenpathologie nach und liefert Informationen zur Prognose. Doppler-Echokardiographie ist das bevorzugte Verfahren zur Erfassung der Schwere einer AS. Bedeutende Größen sind hierbei die Klappenöffnungsfläche, der Druckgradient sowie die Ausstromgeschwindigkeit. Die Einteilung der AS erfolgt gemäß den Leitlinien der ESC in leicht, mittelschwer, pseudoschwer und schwer. Patienten mit einer high-gradient AS (mittlerer systolischer Druckgradient ≥ 40 mmHg, maximale Flussgeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s, Klappenöffnungsfläche $\leq 1\text{cm}^2$) haben unabhängig von der LV-Funktion und den Flussbedingungen eine schwere AS. Die low-flow, low-gradient AS (mittlerer systolischer Druckgradient < 40 mmHg, Klappenöffnungsfläche $\leq 1\text{ cm}^2$, SVi $\leq 35\text{ ml/m}^2$) stellt mitunter eine diagnostische Herausforderung dar. Bei diesen Patienten ist zur Unterscheidung einer schweren und pseudoschweren AS eine Stress-Echokardiographie empfohlen. Ebenfalls kommt diese bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS zum Einsatz. In Einzelfällen kann auch ein C-CT sinnvoll sein. Eine Herzkatheteruntersuchung ist indiziert vor TAVI oder AKE zur Diagnostik einer möglichen KHK mit Notwendigkeit der Revaskularisierung (Vahanian et al., 2022). Patienten können lange asymptomatisch bleiben. Symptomatische Patienten mit hochgradiger Stenose haben allerdings ohne Intervention eine äußerst schlechte Prognose. Die mittlere Überlebenszeit von symptomatischen Patienten wird bei zwei Jahren angegeben, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von unter 20 % (Horstkotte & Loogen, 1988). Die Einjahres-Mortalität wird unter diesen Umständen bei 30-50 % beschrieben (Cao et al., 2013). Hingegen haben symptomatische Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz unterziehen, eine annähernd normale altersgerechte postoperative Lebenserwartung mit einer Dreijahresüberlebensrate von 80 % (Lindblom et al., 1990).

1.4 Therapie der Aortenklappenstenose

Mangels effektiver kurativer medikamentöser Therapieoptionen war lange Zeit der konventionelle, chirurgisch operative Aortenklappenersatz der Goldstandard (Salinas et al., 2011; Vahanian et al., 2007). Seit einigen Jahren rückt allerdings zunehmend bei Patienten mit hohem bzw. auch bei mittlerem Operationsrisiko die kathetergestützte Implantation in den Vordergrund, deren Stellenwert auch durch die aktuellen ESC-

Leitlinien weiter gestärkt wurde. Eindeutiger Interventionsbedarf besteht bei symptomatischen Patienten mit einer schweren, *high-gradient* AS unabhängig von der LVEF. Die Intervention ist ebenfalls indiziert bei symptomatischen Patienten mit schwerer *low-flow, low-gradient* (<40 mmHg) AS mit reduzierter Ejektionsfraktion und Nachweis einer Flussreserve (kontraktile Reserve) unter Ausschluss einer pseudoschweren AS. Symptomatische Patienten, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllen, sollten auch von einem Klappenersatz profitieren, falls nach sorgfältiger Evaluation eine andere Ursache der Symptomatik ausgeschlossen werden kann und eine signifikante Aortenklappenkalzifikation nachweisbar ist (Baumgartner et al., 2017a; Vahanian et al., 2022). Auch asymptomatischen Patienten kann unter bestimmten Umständen zu einer Intervention geraten werden: im Rahmen anderer kardiochirurgischen Operationen und Präsenz einer moderaten bis schweren Aortenklappenstenose sowie bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion. Ziel einer Intervention ist nicht nur die Verbesserung bzw. im Idealfall Eliminierung der Symptomatik, sondern auch die Vermeidung von AS assoziierten Komplikationen, wie pulmonale Hypertonie, ventrikuläre Dysfunktion, Schlaganfall sowie Vorhofflimmern (Nishimura et al., 2014). In den aktuellen Leitlinien der ESC bleibt nach wie vor bestehen, dass Aortenklappeninterventionen nur in Zentren mit sowohl kardiologischer als auch herzchirurgischer Abteilung vor Ort, im Sinne eines Herzteams (Herzklappen-Zentren), durchgeführt werden sollen.

1.4.1 Operative Therapie der Aortenklappenstenose

Beim konventionellen Aortenklappenersatz erfolgen nach medianer Sternotomie die Eröffnung des Perikards und der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine. Die Herz-Lungen-Maschine ist ein apparatives Verfahren, welches im Sinne einer extrakorporalen Zirkulation die Herz- und Lungenfunktion intraoperativ übernehmen kann. In Kardioplegie wird nach Ausklemmung des Herzens aus dem Blutfluss die Aortenklappe reseziert und durch die Prothese, die unter Sicht eingenäht wird, ersetzt (Kleikamp et al., 2006). Es stehen mechanische Prothesen, Bioprothesen, Homo- (menschliche Spenderklappe) oder Autografts (patienteneigene Pulmonalklappe) zur Verfügung (Iung et al., 2003). Mechanische Klappen haben eine längere Haltbarkeit als biologische Prothesen, jedoch ist eine orale Antikoagulation mit entsprechenden Blutungskomplikationen indiziert (Jamieson, 1993).

1.4.2 Perkutane, kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Bei den kathetergestützten Verfahren unterscheidet man zwischen der transapikalen und der transfemorale Aortenklappenimplantation. Beide Eingriffe finden am schlagenden Herzen ohne Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine statt. Für Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose, die aufgrund ihres Risikoprofils für eine konventionellen Klappenersatz nicht geeignet sind, bietet dieses Verfahren eine effiziente Therapieoption (Baumgartner et al., 2017a; Cao et al., 2013; Leon et al., 2010; Vahanian et al., 2012). In den aktuellen Leitlinien erfolgte abermals eine Erweiterung der Indikation (s. 1.4.3). Die transfemorale Aortenklappenimplantation ist ein 2002 erstmals beschriebenes interventionelles, minimal-invasives Verfahren. Hierbei war zunächst eine komplizierte Herzkatheterisierung über einen transvenösen, anterograden Zugang ausgehend über die Vena femoralis in den rechten Vorhof, transseptal in den linken Vorhof und dann transmitral über den linken Ventrikel zur Aortenklappe notwendig (Cribier et al., 2002). Bald wurde die Klappe über den sogenannten retrograden Weg implantiert, bei dem über die Arteria femoralis die Klappenprothese eingeführt wird. Über die Arterie wird zunächst eine Schleuse eingeführt. Parallel dazu wird ein rechtsventrikulärer passagerer Schrittmacher angelegt (Grube et al., 2006). Die perkutane, transapikale Aortenklappenimplantation stellt eine alternative Methode für Patienten, die für den retrograden, transfemorale Weg aufgrund von Kontraindikationen, wie z. B. einer schweren peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), einer Porzellanaorta oder einem zu geringem Gefäßdiameter nicht geeignet sind. Mittels anterolateraler Mini-Thorakotomie wird der linke Ventrikel freigelegt. Die zu implantierende Klappe wird mithilfe einer klappentragenden Stent-Prothese über die Herzspitze unter fluoroskopischer sowie echographischer Sicht eingebracht (Walther et al., 2009).

Mehrere große randomisierte, multizentrische Studien haben mittlerweile die Sicherheit und Effektivität der TAVI belegt. In der PARTNER-IB-Studie konnte für inoperable Patienten eine Überlegenheit der TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (medikamentöse Therapie und Ballonvalvuloplastie) gezeigt werden. Die Mortalität unterschied sich nicht. Nach einem Jahr hatten jedoch TAVI-Patienten weniger kardiale Symptome (NYHA III o. IV 25,3% vs. 58%). Zudem zeigten sich gute

echokardiographische Ergebnisse nach TAVI. Allerdings kam es in der TAVI-Gruppe zu mehr Schlaganfällen (5% vs. 1,1 %, $p=0,06$; Leon et al., 2010).

In der PARTNER-IA-Studie wurde das Outcome zwischen TAVI- und chirurgischen AKE-Patienten direkt verglichen. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Überlebensrate und der Symptome nach einem Jahr. Nach chirurgischem AKE traten häufiger größere Blutungen sowie neu aufgetretenes Vorhofflimmern auf. Bei den TAVI-Patienten kam es häufiger zu vaskulären Komplikationen. Ischämische Komplikationen waren auch in dieser Studie häufiger bei dem TAVI-Kollektiv zu beobachten (Smith et al., 2011). Weiterhin zeigten viele Patienten (63-84 %) nach TAVI in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (Dw-MRT) klinisch unauffällige zerebrale Mikroembolien (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodés-Cabau et al., 2011).

In diesen Studien wurden noch Klappen der ersten Generation verwendet. In neueren Studien konnte keine erhöhte Schlaganfallinzidenz nach TAVI ermittelt werden (Adams et al., 2014). Die PARTNER-2-Studie und die SURTAVI-Notion-Studie verglichen das Outcome bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil, die entweder eine TAVI oder einen chirurgischen AKE erhielten. Auch bei diesen Patientenkollektiven zeigte sich keine Unterlegenheit bezüglich der Mortalität nach zwei Jahren. Ebenso unterschied sich die Schlaganfallrate nicht (Leon et al., 2016; Reardon et al., 2017). Auch im Langzeitverlauf nach fünf Jahren zeigte sich in der Kohorte der PARTNER-2-Studie (Cohort A Trial) keine Unterschiede bezüglich der Mortalität und der Schlaganfallrate nach TAVI oder AKE. TAVI-Patienten hatten häufiger paravalvuläre Leckagen, eine erhöhte Re-Hospitalisierungsrate sowie mehr Re-Interventionen. Allerdings erhielten die Patienten noch eine ältere Klappengeneration (SapienXT), die gegenwärtig nicht mehr verwendet wird. In beiden Kollektiven kam es zu einer Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität (Makkar et al., 2020).

Die PARTNER-3-Studie untersuchte das Outcome nach TAVI bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko. Es wurden 1000 Patienten in 71 Zentren randomisiert, die entweder eine tranfemorale TAVI oder einen AKE erhielten. Das mittlere Alter des Kollektivs betrug 73 Jahre und der STS Score 1,9 %. Patienten mit TAVI hatten nach einem Jahr eine geringere Mortalität (1,0 % vs 2,5 %), eine geringere Schlaganfallrate (1,2 % vs. 3,1 %) sowie eine geringere Rehospitalisationsquote (7,3 % vs. 11,0 %; Mack et al., 2019). Nach

zwei Jahren war das Ergebnis des primären Endpunkts der TAVI-Patienten immer noch überlegen, allerdings starben zwischen einem und zwei Jahren mehr TAVI-Patienten und erlitten mehr Schlaganfällen (Leon et al., 2021).

Jørgensen et al. (2021) konnten zeigen, dass selbst nach einem Beobachtungszeitraum von acht Jahren nach TAVI oder AKE bei Patienten mit niedrigem operativem Risiko (STS-Score $3,0 \pm 1,7$ %) kein signifikanter Unterschied bzgl. Mortalität, Schlaganfall oder Myokardinfarkt bestand (Jørgensen et al., 2021).

1.4.3 Entscheidungsfindung zwischen operativer und interventioneller Therapie

Zu Beginn war TAVI nur für Hochrisikopatienten vorbehalten, die als inoperabel galten. Durch die in jüngerer Vergangenheit publizierten Ergebnisse von großen, multizentrischen Studien wie PARTNER-IA, PARTNER-IB, PARTNER-2, PARTNER-3 und SURTAVI sowie das flächendeckendere Angebot bzw. eine höhere Expertise für TAVI, erfolgte in den Leitlinien zunehmend eine Erweiterung der Indikation für diese Prozedur. In den aktuellen Leitlinien ist nun das Alter der wesentliche Faktor. Eine TAVI wird bei allen Patienten ≥ 75 Jahre unabhängig vom operativen Risiko empfohlen. Ebenfalls sollte eine TAVI bei Patienten erfolgen, die nicht geeignet für AKE sind bzw. ein hohes operatives Risiko (STS-PROM/EuroSCORE II $> 8\%$) haben und gleichzeitig geeignet für eine TF-TAVI sind. Eine Empfehlung für AKE sollte erfolgen bei Patienten < 75 Jahren mit niedrigem Operationsrisiko (STS-PROM/EuroSCORE II < 4 %) oder bei Patienten, die nicht geeignet für TF-TAVI sind, aber operabel sind. Weiterhin bleibt die Indikation für einen operativen Klappenersatz für Patienten bestehen, die sich einer ACB-OP oder einer Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Klappe unterziehen und begleitend eine schwere AS haben. Bei allen anderen Patienten wird - basierend auf der Beurteilung klinischer, anatomischer und prozeduraler Faktoren - zwischen beiden Behandlungsoptionen entschieden. In den aktuellen Leitlinien wird außerdem die Relevanz hervorgehoben, die Empfehlung des Herz-Teams mit dem Patienten zu besprechen, der dann auf Grundlage der Informationen eine bewusste Therapieentscheidung treffen kann (Vahanian et al., 2022). Auch eine Kombination von perkutaner Koronarintervention (PCI) und TAVI hat sich als realisierbar gezeigt, bis eine

allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden kann sind noch weitere Daten notwendig (Baumgartner et al., 2017a).

1.5 Delir

1.5.1 Allgemein

Das Delir wird gemäß DSM-V („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“) definiert als akut einsetzende, oftmals fluktuierenden, in der Regel reversiblen Zustand einer zerebralen Dysfunktion, die sich mit einer Störung der Aufmerksamkeit und Orientierung in Verbindung mit einer Störung kognitiver Funktionen manifestiert (American Psychiatric Association, 2013). Einschränkungen der kognitiven Funktionen betreffen u.a. das Gedächtnis, die Aufmerksamkeitsfähigkeit und die Orientierung. Verminderte Aufmerksamkeit und formale bzw. inhaltliche Denkstörungen können sich auch in einer zusammenhangslosen Sprache widerspiegeln. Des Weiteren kann die gestörte Wahrnehmung auch Illusionen und Halluzinationen beinhalten, v.a. visuelle Halluzinationen sind charakteristisch. Auch Beeinträchtigungen des Affekts sind möglich (Brown & Boyle, 2002). Anhand des Ausprägungsgrads psychomotorischer Symptome wird unterschieden zwischen dem hyperaktiven und hypoaktiven Delir, sowie einer Mischform aus beiden Varianten (Krauseneck et al., 2006; Peterson et al., 2006). Der hyperaktive Subtyp ist dabei weniger häufig zu beobachten (Van Rompaey et al., 2008). Das hyperaktive Delir äußert sich u.a. in Form von Agitiertheit, Hypervigilanz, Aggressivität, Unruhe, Angst, Euphorie, Halluzinationen oder auch in ausgeprägten vegetativen Entgleisungen (Krauseneck et al., 2006). Diese Patienten bekommen meist höhere Dosen an Sedativa, was wiederum u.a. zu einer längeren Dauer mechanischer Ventilation führt (Kollef et al., 1999). Dagegen ist das hypoaktive Delir gekennzeichnet durch Bewegungsarmut, verminderte Aufmerksamkeit, Apathie und weniger ausgeprägte vegetative Symptomatik (Krauseneck et al., 2006). Dieser Zustand kann u.a. zu Aspiration, Lungenembolien, Dekubitus sowie anderen Komplikationen, die auf die Immobilität der Patienten zurückzuführen sind, führen (Ely et al., 2001a). Ohne ein gezieltes Screening werden zwei Drittel aller Delire bei Intensivpatienten nicht korrekt identifiziert (Girard et al., 2008). Ein regelmäßiges Screening bei Intensivpatienten sollte bedarfsgerecht, mindestens aber einmal pro Schicht, erfolgen (Balas et al., 2007; Ely et

al., 2004; Peterson et al., 2006). Als geeignetes Screeningtool dient z. B. der CAM-ICU (Ely et al., 2003). Problematisch erscheint, dass im klinischen Alltag viele Fälle von Delir nicht diagnostiziert werden (Brown & Boyle, 2002). In einer im Jahr 2014 publizierten Umfrage unter Intensivstationen gaben nur 56 % an, regelmäßig auf ein Delir hin zu untersuchen und nur 44 % benutzen ein geeignetes Delirscreeninginstrument (Luetz et al., 2014).

1.5.2 Therapie des Delirs

Im Rahmen der Prävention eines Delirs sind nicht-pharmakologische Strategien wie tagsüber stimulierende Maßnahmen, wie frühe Mobilisation und Reorientierung, und nachts schlaffördernde Maßnahmen, z. B. Reduktion von Lärm und Licht, zu bevorzugen (Colombo et al., 2012; Foreman et al., 2015; Nannapaneni et al., 2015; Pisani et al., 2015; Schweikert et al., 2009). Lediglich bei Patienten mit hohem Delirrisiko kann eine medikamentöse Prophylaxe mit Haloperidol niedrig dosiert erwogen werden (Van den Boogaard et al., 2013). Die Therapie sollte symptomorientiert erfolgen. Bei im Vordergrund stehender Agitation können Propofol, kurzwirksame Benzodiazepine oder $\alpha 2$ -Agonisten verabreicht werden. Letztere sind ebenfalls indiziert bei vegetativen Symptomen. Bei produktiv-psychotischen Symptomen stehen Haloperidol, Risperidon, Olanzapin und Quetiapin zur Verfügung (Lonergan et al., 2007; Spies und Rommelspacher 1999; Spies et al., 2003).

1.5.3 Delir nach herzchirurgischen Operationen und dessen Folgen

Nach herzchirurgischen Eingriffen zeigt sich eine hohe Prävalenz des Delirs, die je nach Studiendesign bzw. Patientenkollektiv variiert: 9 % (Gottesmann et al., 2010), 16,3 % bzw. 24,7 % bei Einschluss nur über 60-Jährigen (Kazmierski et al., 2010), 21 % (Koster et al., 2009), 28 % (Plaschke et al., 2010), 30 % (Burkhardt et al., 2010), 46 % bei über 60-jährigen (Saczynski et al., 2012), 50 % bei über 65-jährigen (Rudolph et al., 2006), 72 % (Sackalingam et al., 2005). Diese Differenzen ergeben sich aufgrund von Unterschieden bzgl. der Studiendesigns, der Methoden zur Delir-Diagnostik sowie der Patientenkollektiven (Koster et al., 2011).

Eine Vielzahl von möglichen Risikofaktoren ist beschrieben, wichtig erscheint vor allem auch die Interaktion von mehreren Faktoren (Inouye et al., 2014; Sockalingam et al., 2005). So steigt das Risiko für die Entwicklung eines post-operativen Delirs mit der Anzahl der Risikofaktoren (Koster et al., 2011). Als bekannte Delir fördernde Einflussfaktoren gelten u.a.: kritischer Gesundheitszustand bei Aufnahme, Depression, Vorhofflimmern, Z.n. Apoplex, Alkoholkonsum, Benzodiazepineinnahme sowie erhöhte Infektions- und Retentionsparameter (Katznelson et al., 2009; Koster et al., 2011; Miyazaki et al. 2011; Rudolph et al., 2009; Tully et al., 2010; van Rompaey et al., 2008). Bei kardiochirurgischen Eingriffen begünstigt außerdem eine verlängerte Bypass- und Aortenabklemmzeit das Auftreten eines Delirs (Guenther et al., 2013; Kazmierski et al., 2010). Eine weitere Einflussgröße ist der Mitteldruck während der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (Siepe et al., 2011). Auch ein bereits prä-operativ vorbestehendes kognitives Defizit wird von mehreren Autoren als Risikofaktor beschrieben (Guenther et al., 2013; Rudolph et al., 2006; Rudolph et al., 2009; Saczynski et al., 2012), andere hingegen konnten dies nicht bestätigen (Burkhardt et al., 2010).

Das Auftreten von einem Delir kann weitreichende Konsequenzen für den Behandlungsverlauf haben. So erhöhen sich die Ventilationsdauer, die Krankenhausverweildauer, der Intensivstationaufenthalt und die Behandlungskosten (Ely et al., 2004; Lat et al., 2009; Milbrandt et al., 2004; Ouimet et al., 2007). Weiterhin steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von post-operativen Komplikationen wie z. B. respiratorischer Insuffizienz sowie Wundkomplikationen (Koster et al., 2011). Zudem ist die Einjahres- bzw. Sechsmonatemortalitätsrate signifikant erhöht (Cole et al., 2008; Ely et. al, 2004; McCusker et al., 2002; Pisani et al., 2009). Selbst nach einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren zeigt sich noch eine erhöhte Mortalität (Gottesmann et al., 2010). Auch längerfristige funktionelle sowie kognitive Einschränkungen können die Folge eines Delirs sein (Loponen et al., 2008; Pandharipande et al., 2013; Rudolph et al., 2010a).

1.6 Zielsetzungen dieser Arbeit

In der kurz vor Erstellung dieser Arbeit erschienenen PARTNER-IA-Studie wurde das Outcome zwischen TAVI und chirurgischen AKE-Patienten direkt verglichen. Hierbei

zeigten sich zwar keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebensraten und Symptome nach einem Jahr, allerdings waren ischämische Komplikationen häufiger bei TAVI-Patienten vorzufinden (Smith et al., 2011). Außerdem war bekannt, dass es nach TAVI zu neu aufgetretenen zerebralen Mikroembolien (ohne fokal-neurologisches Defizit) kommen kann (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Rodés-Cabau et al., 2011). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit (Oktober 2013 bis Oktober 2014) lagen nach unserem Kenntnisstand noch keinerlei randomisierte, kontrollierte Studien vor, die die neurologische und kognitive Funktion von Patienten nach AKE und nach TAVI verglichen haben. Basierend auf dem damaligen Forschungsstand erwarteten wir, dass AKE das sicherere Verfahren sei. Konkret stellten wir die Hypothese auf, dass Patienten nach AKE eine bessere kognitive Funktion aufweisen als Patienten nach TAVI. Die Ziele dieser prospektiven Fall-Kontrollstudie waren daher einerseits die Erfassung des Auftretens eines post-operativen Delirs und die Detektion möglicher einflussnehmenden Faktoren bei Patienten mit annähernd vergleichbarem Risikoprofil, die entweder einen chirurgischen Aortenklappenersatz oder eine TAVI (transfemoral und –apikal) erhielten. Andererseits wurde auch umfassend der kurzfristige Kognitionsverlauf dieser Kollektive sowie ein möglicher Zusammenhang zwischen Delir und den kognitiven Leistungen untersucht. Um ein ausführliches Gesamtbild des kognitiven und funktionellen Status der Patienten zu gewinnen, wurden auch mögliche Einflussfaktoren erfasst.

2. Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

In der vorliegenden Fall-Kontrollstudie wurden chirurgische Aortenklappenersatz-Patienten sowie TAVI-Patienten prospektiv zwischen Oktober 2013 und Oktober 2014 an drei verschiedenen Zeitpunkten, prä-interventionell (E1), post-interventionell nach 4-7(8,9) Tagen (E2) sowie nach drei Monaten (E3) untersucht. Die entsprechende Indikation wurde in der interdisziplinären Herzkonferenz gestellt. Schwerpunkt dieser Arbeit liegt bei den Untersuchungszeitpunkten E1 und E2. Vor dem jeweiligen Eingriff (E1) erfolgte neben einer detaillierten Anamnese eine umfangreiche Diagnostik. Diese beinhaltete die Bestimmung zahlreicher serologischer Parameter, die Durchführung eines Elektrokardiogramms, einer Koronarangiographie sowie einer Echokardiographie. Teilweise erfolgten diese Untersuchungen in einem externen Krankenhaus vor Aufnahme am Universitätsklinikum Bonn. Prä-interventionell wurde der logistic EuroScore und der EuroScore II zur allgemeinen Risikoabschätzung sowie zur Mortalitätsvorhersage für herzchirurgische Operationen bestimmt. Dieses Scoringssystem ist abgeleitet aus einer Studie von 19030 Patienten, bei denen folgende Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität evaluiert wurden: hohes Alter, weibliches Geschlecht, erhöhtes Serumkreatinin, extrakardiale Arterienerkrankung, schwerste neurologische Erkrankungen, COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), vorausgegangene kardiochirurgische Operationen, akute Endokarditis, frischer Myokardinfarkt, stark eingeschränkte LV-Funktion, präoperativ bestehende intensivmedizinische Behandlung, instabile Angina pectoris, pulmonale Hypertonie, Notfallindikation, Kombinationseingriff, thorakaler Aorteneingriff und Ventrikelseptum-ruptur (Roques et al., 1999). Der EuroScore II stellt eine aktualisierte, überarbeitete Variante des logistic EuroScore dar, da der ursprüngliche EuroScore das Risiko überschätzt (Nashef et al., 2012; Siregar et al., 2012). Weiterhin wurden die STS-Scores für das Mortalitätsrisiko sowie für das Auftreten von post-interventionellen Schlaganfällen bestimmt. Der STS Score schließt mehr klinische Faktoren ein und scheint sowohl für chirurgische Hochrisikopatienten als auch für TAVI-Patienten besser geeignet, um die Mortalität vorherzusagen (Hemmann et al., 2013).

Zum Messzeitpunkt E1 wurde zur Ermittlung der kognitiven Leistungsfähigkeit der RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) sowie ergänzend der MMSE (Minimental-State-Examination) durchgeführt. Zwecks einer umfangreichen Evaluation wurden Tests zur Abschätzung der Lebensqualität und der Teilhabe an alltäglichen Aktivitäten (ADCS-MCI-ADL), der Gebrechlichkeit (EFS) und der psychischen Verfassung (GDS) verwendet. Weiterhin wurde zur Erfassung des subjektiven physischen und mentalen Gesundheitszustands der „SF 12v2 (Medical Outcomes Study Short-Form version 2) bzw. der SF-36 durchgeführt. Zum Messzeitpunkt E3 wurde die dargestellte umfangreiche neuropsychologische Testung wiederholt, sowie eine ausführliche Anamnese, klinische Untersuchung, 12-Kanal EKG, TTE und Bestimmung serologischer Parameter.

4-7 (-9) Tage nach der Intervention wurden die Kognitionsleistungen (RBANS) erneut erfasst. Ergänzend wurde der EFS und SF-12 bzw. SF-36. Zur Erfassung eines möglichen Delirs wurde der CAM-ICU („Confusion Assessment Management“ für Intensivpatienten) am ersten Tag sowie am vierten Tag nach der Implantation durchgeführt. Bei Patienten, die ein Delir entwickelten, erfolgte alle 12 Stunden eine weitere Durchführung in einem Beobachtungszeitraum vom ersten bis zum siebten postoperativen Tag. Patienten wurden der Delir-Gruppe zugeordnet falls der CAM-ICU mindestens einmalig positiv ausfiel.

Eingeschlossen wurden Patienten, die 75 Jahre oder älter waren und einen elektiven, chirurgischen Aortenklappenersatz erhielten. 30 Patienten wurden aus diesem Kollektiv ausgewählt anhand von entsprechenden Baselinekriterien (Alter, Geschlecht, Mortalitätsscores, Komorbiditäten) und 30 Patienten aus dem Kontrollkollektiv, die TAVI-Patienten. Diese Paarbildung erfolgte in Anlehnung an den „Propensity Score“, um die beiden Kollektive vergleichen zu können (Piazza et al., 2013).

Ausschlusskriterien waren eine fehlende Einwilligung bzw. Einwilligungsfähigkeit, Notfallindikation und mangelnde Deutschkenntnisse.

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

2.2 Neurokognitive und –psychologische Testverfahren

2.2.1 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)

Die neuropsychologische Testbatterie (RBANS) beurteilt valide und wiederholbar die aktuelle kognitive Leistungsfähigkeit in verschiedenen Bereichen. Der Test liefert ein alters-, geschlechts- und bildungskorrigiertes Ergebnis. Die verwendete Version beinhaltet fünf Bereiche (Indices), die aus zwölf Subtests bestehen, sodass die kognitive Funktion umfassend beurteilt wird. Der Test liefert ein Gesamtergebnis, die einzelnen Indices werden aber auch separat ausgewertet. Die Durchführung des Tests nimmt ca. 30 Minuten in Anspruch, was deutlich weniger ist als andere Testverfahren zur umfangreichen Ermittlung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Um eine Reproduzierbarkeit zu gewährleisten und einem möglichen Lerneffekt entgegenzuwirken, gibt es zwei Varianten des RBANS, eine A- und B-Form. Diese stimmen in Aufbau und Ablauf und Reihenfolge der Indices überein, unterscheiden sich aber in den Inhalten der Aufgaben. Bei dieser Studie wurden an den Messzeitpunkten E1 und E3 die A-Form durchgeführt und am Messzeitpunkt E2 die B-Form. Auch nur kleine Veränderungen der kognitiven Funktion können mit Hilfe des RBANS im Verlauf detektiert werden. Durch die Alterskorrektur der Ergebnisse besteht auch die Möglichkeit des Vergleichs innerhalb von verschiedenen Altersgruppen.

Die Testbatterie besteht aus folgenden Indices:

1) „Immediate Memory“ (Kurzzeitgedächtnis)

Dieser Bereich besteht aus zwei Subtests.

A) „List learning“: Zehn gebräuchliche Substantive, wie beispielsweise „Markt“, werden dem Patienten genannt und sollen anschließend wiedergegeben werden. Dies wird vier Mal wiederholt. Für jedes richtig genannte Nomen wird jeweils ein Punkt vergeben, was eine maximal erreichbare Punktzahl von 40 ergibt.

B) „Story Memory“: Eine aus zwölf Kernaussagen bestehende Geschichte wird dem Patienten vorgelesen und soll dann wiederholt werden. Dies erfolgt zwei Mal. Auch hier wird für jede richtige Wiedergabe ein Punkt vergeben, maximal 24 erreichbare Punkte.

2) „Visuospatial/Constructional“ (visuell-räumliche/konstruktive Fähigkeit)

Die Beurteilung dieser kognitiven Domäne beinhaltet zwei Subtests. A) „Figure copy“: Der Patient zeichnet eine aus zehn Elementen bestehende geometrische Figur ab. Für die korrekte Lokalisation sowie die Richtigkeit wird je ein Punkt vergeben, somit sind 20 Punkte erreichbar. Da dies ein Subtest ist, dessen Bewertung nicht gänzlich objektiv ist, sollten die Untersucher einheitlich geschult sein. B) „Line orientation“: Dem Patienten wird eine Anordnung aus 13 Linien (nummeriert von 1 bis 13), die aus einem gemeinsamen Punkt mit verschiedenen Winkeln zwischen 0° und 180° beginnen, vorgelegt. Darunter ist eine Anordnung aus nur zwei, aus einem Punkt entspringende, Linien ohne Bezifferung abgebildet. Diese Linien mit den entsprechenden Winkeln soll nun mit der oberen Anordnung als Vorlage verglichen werden und die zugehörigen Ziffern richtig benannt werden. Zehn verschiedene Konstrukte aus zwei Linien mit jeweils identischer oberer Anordnung als Vergleich werden dem Patienten gezeigt. Pro richtige Bezifferung erhält der Patient einen Punkt, ergibt eine mögliche Gesamtpunktzahl von 20.

3) „Language“ (sprachliche Leistung)

Zwei Subtests dienen zur Beurteilung der sprachlichen Fertigkeiten des Patienten. A) „Picture naming“: Auf zehn Zeichnungen soll der jeweils abgebildete Gegenstand benannt werden. Jede richtige Antwort bringt einen Punkt. B) „Semantic fluency“: Um den Wortschatz zu testen, wird der Patient gebeten, zu einem gegebenen Thema innerhalb von einer Minute möglichst viele Beispiele aufzuzählen. Je Begriff erhält er einen Punkt.

4) „Attention“ (Aufmerksamkeit bzw. Konzentrationsfähigkeit)

Zur Bewertung der Konzentrationsfähigkeit werden ebenfalls zwei Subtests durchgeführt. A) „Digit span“: Acht Zahlenreihen, bestehend aus zwei bis neun Ziffern, werden einzeln nacheinander und in ihrer Länge steigend dem Patienten vorgelesen und sollen jeweils wiederholt werden. Bei einem Fehler wird eine alternative Zahlenreihe der gleichen Länge vorgelesen. Falls auch diese fehlerhaft wiederholt werden, wird der Test an dieser Stelle beendet. Je richtiger Wiederholung beim ersten Versuch, erhält der Patient zwei Punkte, für den zweiten Versuch einen Punkt. B) „Coding“: Neun Symbole entsprechen Zahlen von 1 bis 9. Nach dieser Vorlage soll der Patient innerhalb von 90 Sekunden freie

Kästchen unter den Symbolen mit den entsprechenden Ziffern ausfüllen. Die Anzahl der richtig ausgefüllten Kästchen entspricht dem Punktwert.

5) „Delayed Memory“ (Mittelzeitgedächtnis)

Vier Subtests, die sich auf vorangegangene Aufgaben beziehen, werden durchgeführt. A) „List recall“: Die in 1A („List learning“) gelernten Wörter sollen wiedergegeben werden. Jeder Begriff gibt einen Punkt. B) „List recognition“: 20 Wörter, davon die aus 1A, sollen zugeordnet werden, ob sie in der genannten Wortliste vorkamen oder nicht. Je richtiger Zuordnung bekommt der Patient einen Punkt. C) „Story recall“: Die Geschichte aus 1B soll wiederholt werden. Die Bewertung erfolgt wie in 1B. D) „Figure Recall“: Die geometrische Figur aus 2A soll ohne Vorlage gezeichnet werden. Bewertet wird wie in 2A.

Aus den Punktzahlen der Subtests wird ein Index-Score ermittelt. Um den Gesamtwert zu ermitteln, werden die Ergebnisse der Indices addiert und anhand einer Tabelle, ergibt sich das normierte Gesamtergebnis.

Gesamtwert und die Indices sind in der Gesamtbevölkerung normalverteilt mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 (Randolph et al., 1998; Duff et al., 2008).

Ein sogenanntes „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) kann postuliert werden falls das Ergebnis des Probanden um 1,5 Standardabweichungen vom Normalkollektiv abweicht.

2.2.2 Minimental-State-Examination (MMSE)

Beim MMSE handelt es sich um ein anerkanntes Screening-Verfahren zur Feststellung kognitiver Defizite. Getestet werden zeitliche und räumliche Orientierung, Kurzzeitgedächtnis, Konzentrationsfähigkeit, Sprache und Sprachverständnis sowie visuelle und konstruktive Leistungsfähigkeit. Jede korrekt ausgeführte Aufgabe gibt einen Punkt. 30 Punkte können insgesamt erreicht werden, von einer leichten kognitiven Einschränkung bzw. einer beginnenden Demenz spricht man bei Ergebnissen unter 25 Punkte, unter 20 Punkte ist vereinbar mit einer schweren Demenzerkrankung und somit ausgeprägten kognitiven Defiziten. Vorteilhaft sind die rasche und einfache Durchführung

des Tests und eine hohe Reliabilität, sodass die kognitive Funktion auch im Zeitverlauf verglichen werden kann (Folstein et al., 1975). Der MMSE hat eine anerkannte Validität und ist besonders geeignet, um moderate bis schwere Formen der kognitiven Einschränkung zu detektieren. Die Spezifität erreicht 80-100%. Limitierend in der Anwendbarkeit des Tests ist eine lediglich bedingte Sensitivität für den Nachweis von nur geringen kognitiven Einbußen (Tombaugh & McIntyre, 1992).

2.2.3 ADCS-MCI-ADL - Alltagskompetenz

Der ADCS-MCI-ADL wurde durchgeführt um die Alltagskompetenz der Patienten zu erfassen. Der Test erfasst alltägliche Aufgabe wie Ankleiden, Haushaltstätigkeiten, Einkaufen, Schreiben und Lesen. Daneben werden auch etwas komplexere Aktivitäten, wie Umgang mit Finanzen und Elektrogeräten und die Interaktion mit anderen sowie die Fähigkeit außerhalb der häuslichen Umgebung zu agieren, erfragt. Weiterhin werden Informationen zur Interessenslage und sonstigen Aktivitäten erhoben. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die vergangenen vier Wochen. Die verwendete Variante des Tests beinhaltet 18 Fragen, je nach Grad der Selbstständigkeit der gefragten Aktivität werden ein bis drei Punkte vergeben, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 54 ergibt (Galasko et al., 1997). Von einer Einschränkung der selbständigen Alltagsbewältigung wird ab einem Ergebnis von unter 44 ausgegangen (Pedrosa et al., 2010).

Die Daten wurden meist eigenanamnestisch, zum Teil fremdanamnestisch erhoben.

2.2.4 SF 12v2/SF 36 – subjektiver physischer und mentaler Gesundheitszustand

Der SF 36 stellt ein Testverfahren zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Die Fragen beziehen sich auf die vergangenen vier Wochen. Der SF 12 besteht aus zwölf Fragen und stellt eine ökonomische Kurzfassung des SF 36 mit vergleichbar aussagekräftigen Ergebnissen dar. Dieser ist ein anerkannter Test zur Ermittlung des subjektiven physischen sowie mentalen Gesundheitszustands. Die Testfragen beziehen sich auf die allgemeine Gesundheit, Einschränkungen in alltäglichen Aktivitäten und sozialer Interaktion aufgrund von körperlichen und/oder emotionalen Beschwerden, sowie das psychische Wohlbefinden. Für die Auswertung steht ein computergestütztes Auswertungsprogramm zur Verfügung. Je höher das entsprechende Ergebnis desto

positiver ist der subjektive Gesundheitszustand zu bewerten. Ein Ergebnis von 50 stellt den Mittelwert da, die Standardabweichung beträgt 10. Es wird einmal der PCS „(Physical Component Summary Score)“-Wert für den physischen Gesundheitszustand und der MCS („Mental Component Summary Score“)-Wert für den mentalen Gesundheitszustand. Je höher das Ergebnis desto besser wird der jeweilige Gesundheitszustand eingeschätzt (Hickey et al., 2005; Ware et al., 1996).

Bei den herzchirurgischen Patienten wurde der SF36 verwendet, bei dem Kontrollkollektiv der TAVI-Patienten wurde der SF12v2 verwendet.

2.2.5 Edmonton Frail Scale (EFS)- Gebrechlichkeit

Der EFS wurde angewandt, um die Gebrechlichkeit der Patienten zu evaluieren. Diese ist charakterisiert durch ein komplexes Zusammenspiel kognitiver, biologischer sowie sozialer Faktoren und äußert sich in einer erhöhten Vulnerabilität sowie Symptomen wie Müdigkeit, Schwächegefühl und Gewichtsverlust (Fried et al., 2001; Hogan et al., 2003; Jones et al., 2005; Mitnitschki et al., 2005; Rockwood et al., 2005). Gebrechlichkeit ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität sowie einem längeren stationären Aufenthalt nach operativen Eingriffen (Partridge et al., 2012). Der Test beurteilt neun Domänen: Kognition, allgemeiner Gesundheitszustand (inkl. vorherige Krankenhausaufenthalte), funktionale Selbstständigkeit, soziale Unterstützung, Medikamenteneinnahme, Ernährungszustand, Stimmungslage, Kontinenz und Mobilität. Innerhalb fünf Domänen werden null bis zwei Punkte vergeben, für die restlichen null oder einen Punkt. Die Gesamtpunktzahl variiert somit von null („nicht gebrechlich“) bis 17 Punkte, was dem maximalen Ausprägungsgrad der Gebrechlichkeit entspräche. Bei einem Ergebnis von $\leq$ drei ist mit einem geringen Risiko (Rolfson et al., 2000; Rolfson et al., 2006).

2.2.6 Geriatric Depression Scale (GDS) – Depression

Zur Beurteilung einer möglichen depressiven Verstimmung wurde die GDS angewandt. Diese wurde 1983 von Yesavage et al. publiziert und beinhaltet 30 Fragen. Die hier verwendete Kurzversion besteht aus 15 dichotomen Fragen, wenn die Antwort für eine Depression spricht wird je ein Punkt vergeben. Von null bis zehn Punkten spricht man von

einer leichten bis mäßigen Depression, zwischen elf und der maximal möglichen 15 Punkten kann von einer schweren Depression ausgegangen werden (Yesavage et al., 1983).

2.3 „Confusion Assesement Method (CAM)“ für Intesivstationen (CAM-ICU)

Zur Delir-Diagnostik wurde die deutsche Version der CAM-ICU angewandt. Die CAM-ICU stellt ein standardisiertes Testverfahren dar, das sich durch einfache und schnelle Durchführung auszeichnet (Guenther et al., 2009). Auch bei beatmeten Patienten ist es zuverlässig anwendbar (Ely et al., 2001c). Das oftmals in der klinischen Praxis unterdiagnostizierte hypoaktive Delir wird ebenfalls sicher erfasst (Pandharipande et al., 2007). Die CAM-ICU zeichnet sich durch eine hohe Validität, Reliabilität und Interrater-Reliabilität aus (Ely et al. 2001b; Guenther et al., 2010). Die ursprüngliche Variante orientiert sich an den Diagnosekriterien des DSM- IV und zeigt eine hohe Sensitivität (95-100 %) sowie Spezifität (89-93 %) (Ely et al., 2001b). Die Sensitivität der deutschen Version wird von 88 % bis 92 % und die Spezifität bei 100 % gegenüber den Kriterien des DSM-IV angegeben (Guenther et al., 2010).

Orientierend an den Indikatoren des Delirs gemäß DSM-V werden folgende vier Merkmale getestet:

Merkmal 1: akuter Beginn oder schwankender Verlauf einer Bewusstseinsstörung

Die Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) ist ein gängiges Instrument zur Beurteilung des Bewusstseinszustands von Intensivpatienten. Die Einstufung erfolgt zwischen -5 bis +4: -5 „nicht erweckbar“, -4 „tiefe Sedierung“, -3 „mäßige Sedierung“, -2 „leichte Sedierung“, -1 „schläfrig“, 0 „wach und ruhig“, +1 „unruhig“, +2 „agitiert“, +3 „sehr agitiert“ und +4 „streitlustig“ (Sessler et al., 2002). Der RASS-Wert muss über -4 liegen, um den CAM-ICU durchführen zu können. Anhand des RASS soll festgestellt werden, ob eine psychische Veränderung im Vergleich zum präoperativen Zustand vorliegt bzw. ob sich die Bewusstseinsituation im Tagesverlauf ändert. Wenn einer dieser beiden Aspekte mit „ja“ beantwortet werden, gilt Merkmal 1 als positiv. Falls dies nicht zutrifft, kann der Test an dieser Stelle beendet werden und der Patient wird als nicht-delirant eingestuft.

Merkmal 2: Aufmerksamkeitsstörung

Zur Überprüfung der Aufmerksamkeit wird dem Patienten das Wort „Ananasbaum“ buchstabiert und er wird aufgefordert bei dem Buchstaben „A“ jeweils die Hand des Untersuchers zu drücken. Bei drei oder mehr Fehlern, sprich fälschliches oder überschüssiges Händedrücker, wird dieses Merkmal als positiv gewertet. Bei <3 Fehler gilt der Patient als nicht-delirant und der Test wird nicht weiter durchgeführt.

Merkmal 3: Bewusstseinsstörung

Mithilfe der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) wird der aktuelle Bewusstseinszustand beurteilt. Bei einem RASS-Wert ungleich null wird der Patient als delirant eingestuft. Ansonsten wird Merkmal 4 getestet.

Merkmal 4: unorganisiertes Denken

Um eine mögliche Störung des Denkens zu detektieren, werden dem Patienten zunächst vier einfache, dichotome Fragen wie z. B. „Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?“. Jede falsche Antwort wird als Fehler gewertet. Anschließend hält der Untersucher zwei Finger hoch und fordert den Patienten auf, dasselbe zu tun, erst mit der einen dann mit der anderen Hand. Wenn diese Anweisung nicht korrekt ausgeführt werden kann, auch wenn nur teilweise, wird dies als Fehler bewertet. Bei zwei oder mehr Fehlern wird dieses Merkmal als positiv bewertet.

Der Patient wird als delirant eingestuft, wenn die Merkmale (1), (2) und (3) oder (1), (2) und (4) positiv bewertet werden. Der Test sollte ca. alle 12 Stunden wiederholt werden.

2.4 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Beim vorliegenden Patientenkollektiv wurden ausschließlich biologische Klappen implantiert. Zur Narkoseeinleitung wurde Etomidat oder Propofol verwendet, die Aufrechterhaltung erfolgte mittels balancierter Narkose aus Inhalationsagentien (Sevofluran, Isofluran) und intravenöser Opiate.

2.5 Transfemorale bzw. –apikale Aortenklappenimplantation

Die transfemorale Aortenklappenimplantation erfolgte unter lokaler Anästhesie in Analgosedierung mit Fentanyl, Midazolam und Propofol. Die transapikale

Aortenimplantation fand unter Allgemeinanästhesie statt. Hauptsächlich wurden Corevalve- und Edwards-Sapien-Klappen implantiert. Weitere verwendete Klappen waren Medtronic Evolut, Boston Lotus, Edwards-XT-Sapien sowie Direct Flow Medical.

2.6 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 22.0 durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden als Anzahl und Prozent angegeben, numerische Variablen als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung. Zur Bestimmung der Signifikanz wurde der T-Test für kontinuierliche Variablen in der unverbundenen Stichprobe bestimmt. Um die Normalverteilung in beiden Gruppen zu überprüfen, wurde ergänzend der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Bei einem Großteil der Variablen ergab dieser keine signifikanten Ergebnisse, sodass von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden kann. Zusätzlich ist die Annahme der Normalverteilung angesichts der vorliegenden Stichprobengröße zu vernachlässigen, da der T-Test, welcher als eines der robustesten Analyseverfahren gilt, dennoch anwendbar bleibt (Rasch & Guiard, 2004). Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat Test durchgeführt. Um den kombinierten Einfluss von mehreren Faktoren auf eine Zielgröße zu untersuchen wurde für numerische Zielgrößen eine multifaktorielle Varianzanalyse und für kategoriale Zielgrößen eine logistische Regression durchgeführt. Die Tests wurden alle zweiseitig ausgeführt und das Signifikanzniveau jeweils bei $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In dieser prospektiven Studie wurden 60 Patienten eingeschlossen, 30 TAVI-Patienten und 30 AKE-Patienten, deren Baselinecharakteristika bei Einschluss (klinische Daten, prä-prozeduraler kognitiver und funktioneller Status, Komorbiditäten/Vorerkrankungen) in Tabelle 1 dargestellt werden. Das mittlere Alter am Tag der Implantation betrug 78 ± 3 Jahre für das chirurgische Kollektiv und 80 ± 4 Jahre für das Vergleichskollektiv ($p=0,11$). Der Anteil der männlichen Patienten lag in beiden Gruppen bei 66,7 %. Das TAVI-Kollektiv wies einen signifikant höheren LogEuroScore auf ($16,3 \pm 7,8$ % gegenüber $12,1 \pm 6,9$ %; $p=0,03$). Außerdem wies dieses Kollektiv ein leicht höheres Ergebnis in der NYHA-Klassifikation auf.

Beide Studienpopulationen zeigten mit einem MMSE-Ergebnis von je 27 ± 2 und einem RBANS- Wert von 89 bzw. 90 ± 17 bereits prä-prozedural leichte kognitive Einbußen. Das chirurgische Kollektiv hatte ein signifikant höheres Ergebnis (51 ± 5 gegenüber 44 ± 8 ; $p<0,001$) im ADCS-MCI-ADL als Ausdruck für einen höheren funktionellen Status und eine bessere alltägliche Leistungsfähigkeit. Auch schnitten diese Patienten besser im EFS als Maß für die Gebrechlichkeit ab (3 ± 2 gegenüber 4 ± 2 ; $p=0,01$). Weiterhin zeigte dieses Kollektiv anhand der Ergebnisse des SF12 MCS ($59,0 \pm 9,1$ gegenüber $55,2 \pm 7,8$; $p=0,03$) und des GDS (1 ± 1 gegenüber 3 ± 2 ; $p<0,01$) einen signifikant besseren mentalen Zustand. Bezüglich der Komorbiditäten und Vorerkrankungen unterschieden sich die Studienpopulationen lediglich in einem höheren Kreatinin-Wert ($p=0,03$) des TAVI-Kollektivs.

Tab. 1: Patientencharakteristika des AKE-Kollektivs und des TAVI-Kollektivs bei Einschluss in die Studie. AKE = konventioneller Aortenklappenersatz. TAVI = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation. EuroScore = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. STS = Society of Thoracic Surgeons. NYHA = New York Heart Association. ADCS-MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – Mild cognitive impairment – Activities of Daily Living. EFS = Edmonton Frail Scale. GDS = Geriatric Depression Scale. SF12v2 = Medical Outcomes Study Short-Form Version 2. PCS = Physical Component Score. MCS = Mental Component Score. RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. MMSE = Minimental-State-Examination

	AKE	TAVI	<i>p</i>
Klinische Daten			
Patienten, n	30	30	1,00
Alter, Jahre $\pm$ SD	78 $\pm$ 3	80 $\pm$ 4	0,11
Männlich, n (%)	20 (66,7)	20 (66,7)	1,00
Body-mass-index, kg/m ² $\pm$ SD	28,6 $\pm$ 4,7	28,4 $\pm$ 6,4	0,93
Logistic EuroScore, % $\pm$ SD	12,1 $\pm$ 6,9	16,3 $\pm$ 7,8	0,03
EuroScore 2, % $\pm$ SD	4,6 $\pm$ 3,6	5,6 $\pm$ 3,7	0,26
STS Score: mortality, % $\pm$ SD	4,12 $\pm$ 2,63	4,74 $\pm$ 2,42	0,36
STS Score: permanent stroke, % $\pm$ SD	2,31 $\pm$ 1,14	2,50 $\pm$ 0,91	0,47
Peak-to-peak gradient, mmHg $\pm$ SD	58 $\pm$ 25	53 $\pm$ 18	0,50
Ejektion Fraktion, % $\pm$ SD	53 $\pm$ 12	53 $\pm$ 13	0,85
NYHA-Klasse $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 0,7	3,0 $\pm$ 0,4	0,02
Prä-prozeduraler kognitiver und funktioneller Status			
ADCS-MCI-ADL (funktioneller Status) $\pm$ SD	51 $\pm$ 5	44 $\pm$ 8	<0,001
EFS (Gebrechlichkeit) $\pm$ SD	3,1 $\pm$ 1,9	4,4 $\pm$ 2,1	0,01
GDS (Depression) $\pm$ SD	1,1 $\pm$ 1,1	2,5 $\pm$ 1,9	<0,01
SF12v2 PCS (phys. Lebensqualität) $\pm$ SD	39,9 $\pm$ 10,5	39,5 $\pm$ 8,8	0,85
SF12v2 MCS (mentale Lebensqualität) $\pm$ SD	59,0 $\pm$ 9,1	55,2 $\pm$ 7,8	0,03
RBANS total score $\pm$ SD	89 $\pm$ 17	90 $\pm$ 17	0,94
MMSE $\pm$ SD	27 $\pm$ 2	27 $\pm$ 2	0,43
Komorbiditäten/Vorerkrankungen			
Arterielle Hypertonie, n (%)	29 (97)	26 (87)	0,35
Diabetes mellitus, n (%)	7 (23)	10 (33)	0,39
Nikotinkonsum, n (%)	3 (10)	6 (20)	0,28
Dyslipidämie, n(%)	23 (77)	19 (63)	0,40
Kreatinin, mg/dl $\pm$ SD	1,08 $\pm$ 0,31	1,55 $\pm$ 1,08	0,03
Hämodialyse, n(%)	0 (0)	1 (3,3)	0,31
Vorhofflimmern/-flattern, n (%)	10 (33)	9 (30)	1,00
CHADS2 Score $\pm$ SD	3,3 $\pm$ 0,8	3,6 $\pm$ 0,9	0,23
Stattgehabter Apoplex/TIA, n (%)	2 (6,7)	5 (17)	0,42
Aortenektasie, n (%)	5 (17)	6 (20)	1,00
Koronare Herzerkrankung, n (%)	19 (63,3)	20 (67)	1,00
Stattgehabter Myokardinfarkt, n (%)	1 (3,3)	5 (16,7)	0,20
Stattgehabte Koronarintervention, n (%)	8 (23,7)	14 (47)	0,18
Stattgehabter aortokoronarer Bypass, n (%)	1 (3)	2 (7)	1,00

3.2 Untersuchungsergebnisse

3.2.1 Delir

In Tabelle 2 werden relevante post-prozedurale Komplikationen dargestellt. Die chirurgischen Patienten waren signifikant häufiger von einem post-operativem Delir betroffen ($p=0,03$). Bei 14 (46,7 %) Patienten trat ein Delir mit einer durchschnittlichen Dauer von $2,6 \pm 1,7$ Tagen auf. Bei der Vergleichsgruppe kam es bei 5 (16,7 %) Patienten zu einem Delir. Die Dauer betrug $2,5 \pm 0,5$ Tage. Fünf Patienten mit chirurgischer Aortenklappenimplantation litten an einem längeren (>3 Tage) post-operativem Delir, innerhalb des TAVI-Kollektivs war dies bei keinem Patienten der Fall. In Tabelle 3 werden die verabreichten Delirmedikamente des chirurgischen Kollektivs aufgelistet. Am häufigsten wurde Haldol ($n=10$) appliziert.

Tab. 2: Post-prozedurale Komplikationen des AKE- und des TAVI-Kollektivs. AKE = konventioneller Aortenklappenersatz. TAVI = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation

	AKE	TAVI	p
Post-prozedurale Komplikationen			
Relevante Nachblutung, n (%)	12 (40)	15 (50)	0,60
Lebensbedrohliche Nachblutung, n (%)	3 (10)	3 (10,0)	1,00
Delir, n (%)	14 (46,7)	5 (16,7)	0,03
Delirdauer ≤ 3 Tage, n (%)	9 (64,3)	5 (100)	0,36
Delirdauer > 3 Tage, n (%)	5 (35,7)	0 (0)	0,05
Länge des Delirs, Tage $\pm$ SD	$2,6 \pm 1,7$	$2,5 \pm 0,5$	0,78
Apoplex, n (%)	1 (3,3)	0 (0)	0,31

Tab. 3: Medikation zur Delirtherapie bei den Patienten nach konventionellem Aortenklappenersatz (AKE)

Haldol, n	10
Risperdal, n	4
Lorazepam, n	2
Melperon, n	1
Quetiapin, n	1
Clonidin, n	8

3.2.2 Prozedurdaten und potentielle Risikofaktoren des Delirs

Die Prozedurdaten werden in Tabelle 4, 5 und 6 dargestellt. Der AKE (ggf. kombinierte Operation mit ACB bei 13 Patienten) dauerte 308 ± 82 Minuten, die TAVI-Prozedur beanspruchte 107 ± 50 Minuten. Innerhalb des chirurgischen Kollektivs dauerte die Operation bei Patienten mit anschließendem Delir durchschnittlich länger (330 ± 77 Minuten im Vergleich zu 288 ± 83 Minuten; $p=0,16$), auch die Aortenabklemmzeit (121 ± 34 Minuten gegenüber 99 ± 27 Minuten; $p=0,07$) sowie die Bypasszeit (157 ± 43 Minuten gegenüber 130 ± 33 Minuten; $p=0,08$) waren tendenziell länger. Außerdem wurden diese Patienten länger beatmet ($33,7 \pm 28,1$ Stunden im Vergleich zu $19,5 \pm 10,8$ Stunden, $p=0,07$). Das Signifikanzniveau wurde allerdings bei diesen Beobachtungen nicht erreicht.

Tab. 4: Peri-prozedurale Daten nach konventionellem Aortenklappenersatz (AKE)

	AKE
Operationszeit, min $\pm$ SD	308 ± 82
Aortenabklemmzeit, min $\pm$ SD	109 ± 32
Bypasszeit, min $\pm$ SD	142 ± 40
Intraoperativer Hb, g/dl $\pm$ SD	$10,5 \pm 1,3$
Klappendiameter 19/21/23/25/27 mm, n	2/11/12/3/2
Kombinierte Operation mit Anlage aortokoronarer Bypasses (ACB), n (%)	13 (43)
Beatmungszeit, h $\pm$ SD	$25,9 \pm 21,3$

Tab. 5: Peri-prozedurale Daten unterteilt in Patienten mit bzw. ohne Auftreten eines post-operativen Delirs nach konventionellem Aortenklappenersatz (AKE)

	Delir	Kein Delir	p
Operationszeit, min $\pm$ SD	330 ± 77	288 ± 83	0,16
Aortenabklemmzeit, min $\pm$ SD	121 ± 34	99 ± 27	0,07
Bypasszeit, min $\pm$ SD	157 ± 43	130 ± 33	0,08
Intraoperativer Hb, g/dl $\pm$ SD	$10,1 \pm 1,0$	$10,7 \pm 1,5$	0,13
Klappendiameter 19/21/23/25/27 mm, n	2/4/4/3/1	0/7/8/0/1	
Kombinierte Operation mit Anlage aortokoronarer Bypasses (ACB), n (%)	7 (50)	6 (37,5)	0,71
Beatmungszeit, h $\pm$ SD	$33,7 \pm 28,1$	$19,5 \pm 10,8$	0,07

Tab. 6: Peri-prozedurale Charakteristika des TAVI-Kollektivs. TAVI = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation

TAVI	
Prozedurdauer, min $\pm$ SD	107 $\pm$ 50
Corevalve 26/29/31 mm, n	6/4/4
Edwards 23/25/26/29 mm, n	3/1/4/1
Medtronic Evolut 26 mm, n	2
Boston Lotus 23/27 mm, n	1/1
Direct Flow Medical 25/29 mm, n	1/1

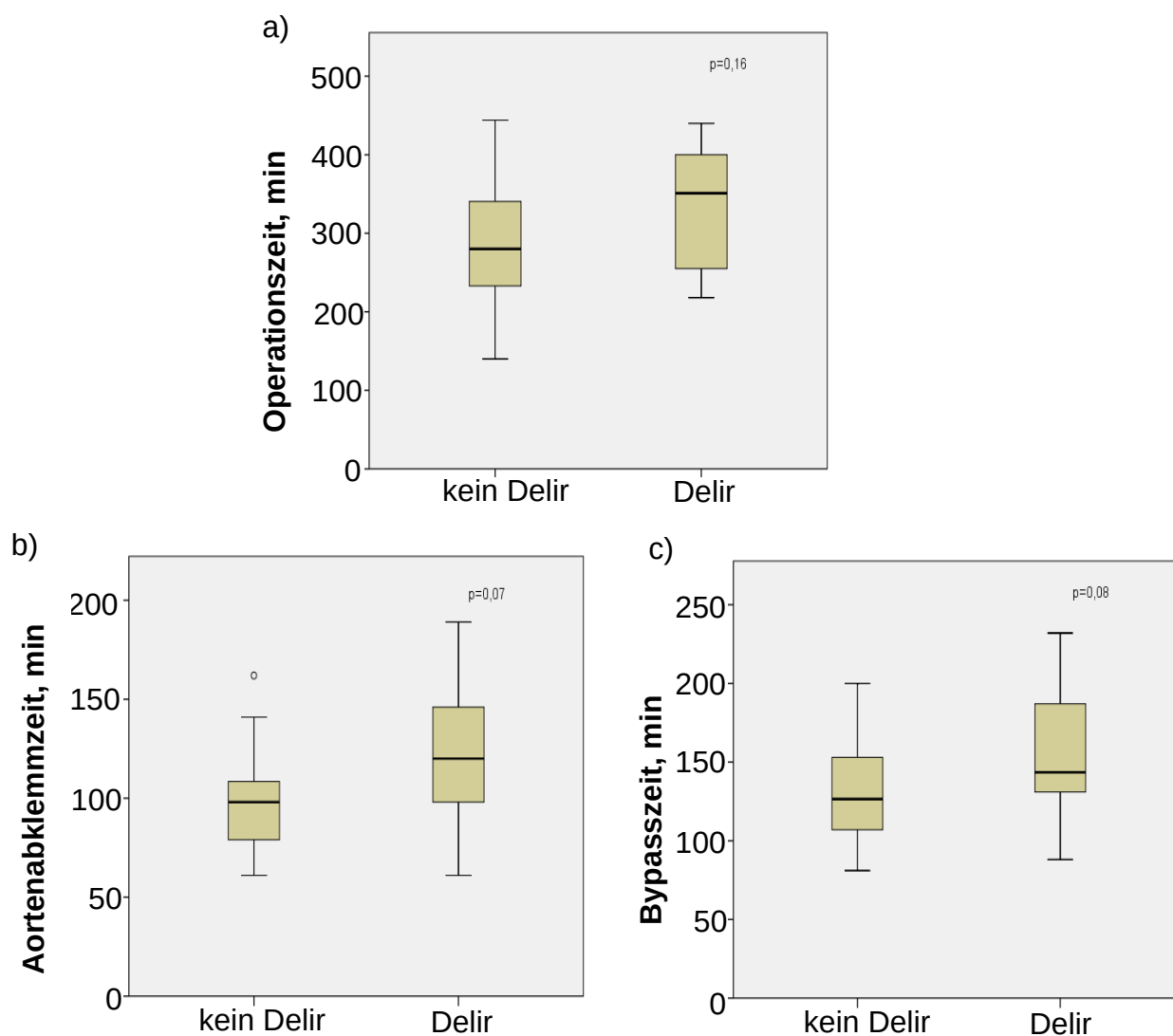


Abb. 1: Darstellung der Operations- (a), Aortenabklemm- (b) und Bypasszeit (c) jeweils in Minuten. Links jeweils die entsprechenden Zeiten für Patienten ohne Auftreten eines post-operativen Delirs, rechts für die Patienten mit post-operativem Delir. Der Box entspricht jeweils die Wertespanne vom 25%-Perzentil bis zum 75 %-Perzentil, der Strich dem Meridian und die Balken reichen bis max. 1,5 Boxlängen. Werte, die außerhalb dieses Bereichs liegen werden als Punkte dargestellt.

In Tabelle 7 werden die Baselinecharakteristika beider Kollektive unter Berücksichtigung eines möglichen Auftretens eines post-operativem Delirs dargestellt. Innerhalb des TAVI-Kollektivs litten die Patienten mit Delir häufiger an Vorhofflimmern ($p=0,02$), hatten einen schlechteren Ausgangswert im ADCS-MCI-ADL ($p=0,01$), einen höheren LogEuroScore ($p<0,01$), einen höheren EuroScore 2 ($p=0,02$) und einen höheren STS Score permanent stroke ($p=0,02$). Innerhalb der chirurgischen Studienpopulation zeigten sich in diesen Aspekten keine signifikanten Ergebnisse. Patienten mit Auftreten eines Delirs w sowohl im chirurgischen Kollektiv (RBANS-Wert: 84 ± 13 gegenüber 94 ± 20 ; $p=0,13$) als auch in der Vergleichspopulation (74 ± 16 gegenüber 92 ± 16 ; $p=0,09$) bereits prä-interventionell kognitiv leicht eingeschränkter.

Zwischen dem Auftreten eines Delirs sowie der Behandlungsmethode und folgender Faktoren besteht ein statischer Zusammenhang: logEuroScore ($p<0,001$), EuroScore 2 ($p=0,04$), ADCS-MCI-ADL ($p=0,04$) und Vorhofflimmern ($p=0,01$).

Tab. 7: Patientencharakteristika bei Einschluss mit bzw. ohne Auftreten eines post-operativen Delirs nach chirurgischem AKE und nach TAVI; p* univariate Varianzanalyse. AKE = konventioneller Aortenklappenersatz. TAVI = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation. EuroScore = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. STS = Society of Thoracic Surgeons. NYHA = New York Heart Association. ADCS-MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – Mild cognitive impairment – Activities of Daily Living. EFS = Edmonton Frail Scale. GDS = Geriatric Depression Scale. SF12v2 = Medical Outcomes Study Short-Form Version 2. PCS = Physical Component Score. MCS = Mental Component Score. RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. MMSE = Minimental-State-Examination

	AKE			TAVI			
	Delir	Kein Delir	<i>p</i>	Delir	Kein Delir	<i>p</i>	<i>P</i> *
Klinische Daten							
Patienten, n (%)	14 (46,7)	16 (53,3)		5 (16,7)	25 (83,3)		0,03
Alter, Jahre ± SD	78 ± 2	78 ± 3	0,75	81 ± 2	79 ± 4	0,29	0,25
Männlich, n (%)	10 (71)	10 (63)	0,71	4	16	0,64	0,41
Body-mass-index, kg/m² ±SD	27,8 ± 4,9	29,4 ± 4,6	0,37	27,4 ± 6,2	28,7 ± 6,6	0,68	0,95
Logistic EuroScore, % ± SD	12,3 ± 6,5	11,8 ± 7,5	0,85	27,1 ± 5,4	14,2 ± 6,3	0,00	0,00
EuroScore 2, % ± SD	4,4 ± 3,1	4,7 ± 4,2	0,82	9,1 ± 5,7	5,0 ± 2,8	0,02	0,04
STS Score mortality, % ± SD	3,9 ± 1,9	4,3 ± 3,2	0,67	6,7 ± 4,3	4,3 ± 1,6	0,31	0,08
STS Score permanent stroke, % ± SD	2,5 ± 1,4	2,1 ± 0,9	0,41	3,3 ± 0,8	2,3 ± 0,8	0,02	0,29
Peak-to-peak gradient, mmHg ± SD	46 ± 16	71 ± 27	0,03	50 ± 1	53 ± 20	0,78	0,18
Ejektion Fraktion, % ± SD	53 ± 11	54 ± 13	0,79	46 ± 17	54 ± 13	0,30	0,62
NYHA-Klasse ± SD	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,7	0,77	3,2 ±0,4	2,9 ± 0,4	0,17	0,59
Prä-prozeduraler kognitiver und funktioneller Status							
ADCS-MCI-ADL ± SD	50 ± 5	52 ± 6	0,33	36 ± 11	46 ± 6	0,01	0,04
EFS ± SD	2,7 ± 1,6	3,4 ± 2,1	0,31	5,6 ± 1,8	4,2 ± 2,1	0,18	0,09
GDS ± SD	1,1 ± 1,1	1,1 ± 1,1	0,98	2,8 ± 1,3	2,4 ± 2,0	0,69	0,70
SF12v2 PCS ± SD	41,7 ± 11,4	38,2 ± 9,6	0,38	33,7 ± 6,9	40,7 ± 8,8	0,11	0,08
SF12v2 MCS ± SD	56,3 ± 10,1	61,6 ± 7,6	0,12	53,2 ± 6,4	54,3 ± 8,5	0,82	0,41
RBANS total score ± SD	84 ± 13	94 ± 20	0,13	78 ± 16	92 ± 16	0,09	0,67
MMSE ± SD	26 ± 2	27 ± 2	0,10	26 ± 4	27 ± 2	0,36	0,81

3.2.3 Kognition/Kognitives Defizit

In Tabelle 8 sowie Tabelle 9 wird der peri-operative Verlauf der kognitiven Leistung beider Kollektive abgebildet. Bereits prä-interventionell erzielten beide Patientengruppen ein unterdurchschnittliches Resultat im RBANS-Gesamtergebnis (89 ± 17 bzw. 90 ± 17). Signifikante Unterschiede im Bereich der Kognition lagen zu diesem Zeitpunkt nicht vor. Bei den chirurgischen Patienten kommt es post-operativ zu einem Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit, hier sank das RBANS-Gesamtergebnis („total score“) von einem Ausgangswert von 89 ± 17 auf 81 ± 15 ($p < 0,001$). Wohingegen bei der TAVI-Population die kognitive Gesamtleistung weitgehend stabil blieb (von 90 ± 17 zu 87 ± 20 ; $p = 0,34$). Die einzelnen Domänen des RBANS zeigten hierbei einen unterschiedlichen Verlauf. Das Kurzzeitgedächtnis („immediate memory“) blieb in beiden Kollektiven nahezu unverändert. Bei den chirurgischen Patienten verschlechterten sich die Leistungen in den Bereichen der Konzentrationsfähigkeit („attention“; $p < 0,01$), der sprachlichen Fähigkeiten („language“; $p = 0,02$), der visuell-räumliche/konstruktiven Fähigkeit („visuospatial/constructional“; $p < 0,01$) sowie des Mittelzeitgedächtnisses („delayed memory“; $p = 0,048$). Die TAVI-Patienten ließen lediglich im Bereich der Aufmerksamkeits-/Konzentrationsfähigkeit („attention“; $p < 0,01$) nach.

Innerhalb des chirurgischen Kollektivs zeigte sich unmittelbar post-interventionell ein gestiegener Wert im EFS ($p < 0,001$), was für ein erhöhtes Maß an Gebrechlichkeit spricht. Die Ergebnisse im SF12v2 fielen für den Bereich „PCS“, als Indikator für den physischen Gesundheitszustand, ab ($p < 0,001$).

Tab. 8: Kognitionsergebnisse (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Ergebnisse des EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 PCS/MCS (Medical Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) prä- (E1) und unmittelbar post-interventionell (E2) unterteilt in Patienten nach AKE (= konventioneller Aortenklappenersatz) und nach TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation)

	AKE	TAVI	P
RBANS total score E1	89 ± 17	90 ± 17	0,94
immediate memory E1	85 ± 16	92 ± 16	0,10
visuospatial/constructional E1	104 ± 17	97 ± 15	0,17
language E1	97 ± 12	99 ± 12	0,57
attention E1	83 ± 19	89 ± 17	0,23
delayed memory E1	87 ± 20	86 ± 21	0,79
RBANS total score E2	81 ± 15	87 ± 20	0,20
Immediate memory E2	84 ± 15	91 ± 21	0,15
visuospatial/constructional E2	94 ± 21	94 ± 20	0,91
language E2	91 ± 12	96 ± 15	0,22
attention E2	77 ± 17	83 ± 19	0,20
delayed memory E2	81 ± 18	85 ± 23	0,44
EFS E1	3,1 ± 1,9	4,4 ± 2,1	0,01
EFS E2	5,7 ± 1,8	5,0 ± 2,5	0,26
SF12v2 PCS E1	39,9 ± 10,5	39,5 ± 8,8	0,86
SF12v2 PCS E2	31,6 ± 7,5	35,8 ± 11,8	0,10
SF12v2 MCS E1	59,0 ± 9,1	54,2 ± 7,8	0,03
SF12v2 MCS E2	57,4 ± 7,8	54,1 ± 9,4	0,14

Tab. 9: Kognitionsverlauf (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Verlauf von EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 (= Medical Outcomes Study Short-Form Version 2) unterteilt in Patienten nach AKE (= konventioneller Aortenklappenersatz) und nach TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation). PCS = Physical Component Score. MCS = Mental Component Score

	AKE			TAVI		
	E1	E2	P*	E1	E2	P**
RBANS total score	89 ± 17	81 ± 15	<0,001	90 ± 17	87 ± 20	0,34
immediate memory	85 ± 16	84 ± 15	0,62	92 ± 16	91 ± 21	0,74
visuospatial/constructional	104 ± 17	94 ± 21	0,003	97 ± 15	94 ± 20	0,47
language	97 ± 12	91 ± 12	0,02	99 ± 12	96 ± 15	0,34
attention	83 ± 19	77 ± 17	0,009	89 ± 17	83 ± 19	0,008
delayed memory	87 ± 20	81 ± 18	0,048	86 ± 21	85 ± 23	0,85
EFS	3,2 ± 1,9	5,7 ± 1,8	<0,001	4,4 ± 2,0	5,0 ± 2,4	0,10
SF12v2 PCS	39,9 ± 10,5	31,6 ± 7,5	<0,001	39,5 ± 8,8	35,8 ± 11,8	0,07
SF12v2 MCS	59,0 ± 9,1	57,4 ± 7,8	0,30	54,2 ± 7,8	54,1 ± 9,4	0,98

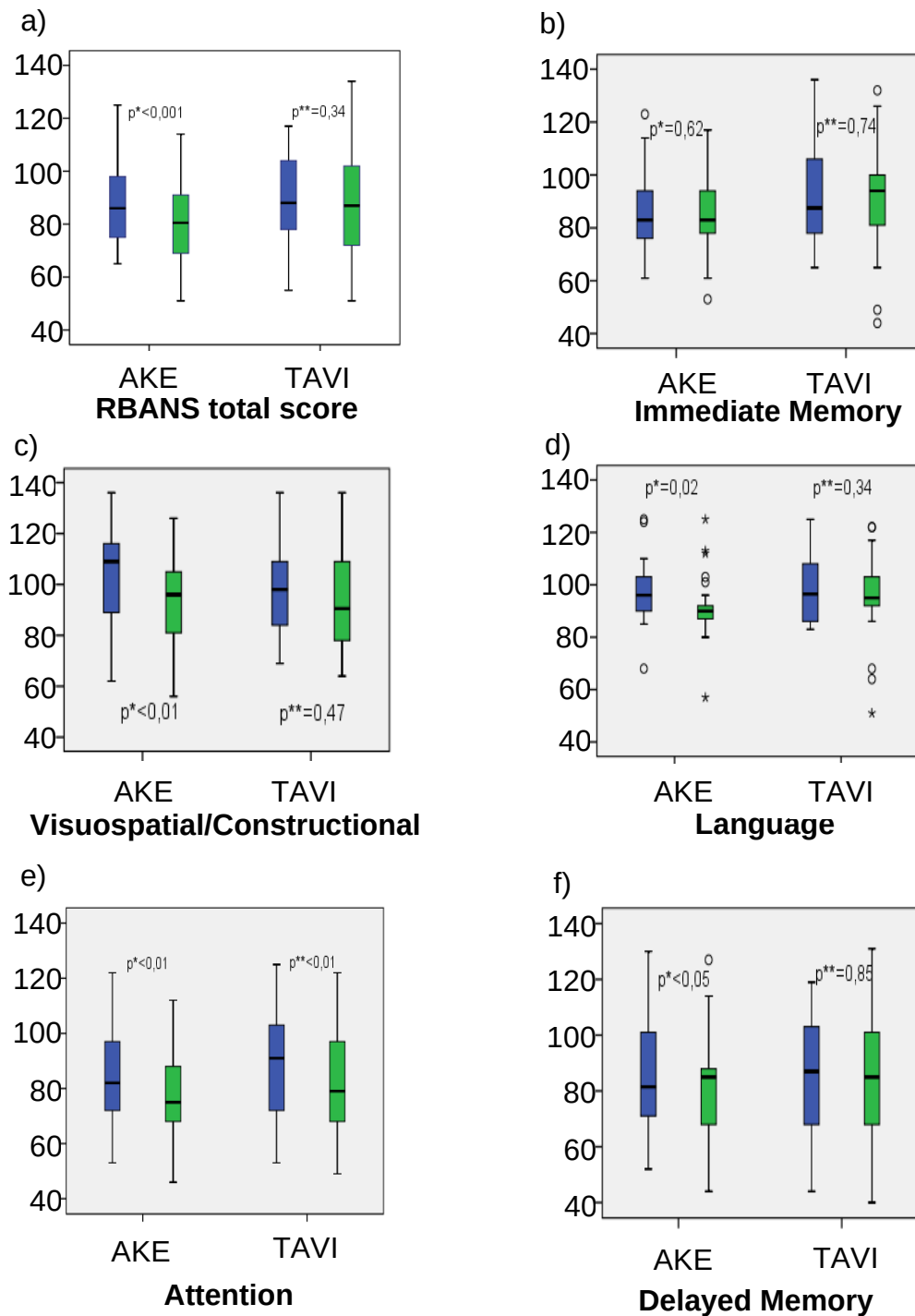


Abb. 2: Ergebnisse des RBANS (= Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status, a) und seiner Domänen Immediate Memory (b), Visuospatial/Constructional (c), Language (d), Attention (e), Delayed Memory (f) des chirurgischen Kollektivs („AKE“ = konventioneller Aortenklappenersatz) und des TAVI-Kollektivs („TAVI“ = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation). Die blauen Boxplots stellen jeweils die Ergebnisse zum Zeitpunkt E1 dar, die grünen jene zum Zeitpunkt E2. p* vergleicht die Werte zum Zeitpunkt E2 mit denen an E1 innerhalb der AKE-Patienten, p** innerhalb der TAVI-Patienten. Die Box entspricht jeweils der Wertespanne vom 25%-Percentil bis zum 75 %-Percentil, der Strich dem Meridian und die Balken reichen bis max. 1,5 Boxlängen. Werte die außerhalb dieses Bereichs liegen werden als Punkte dargestellt.

In Tabelle 10 werden die Testergebnisse abhängig vom Auftreten von einem prä-operativen MCI dargestellt. Die chirurgischen Patienten mit MCI zeigten in allen Bereichen der Kognition signifikant schlechtere Ergebnisse sowohl prä- als auch post-operativ. Innerhalb des TAVI-Kollektivs gibt es post-interventionell keinen signifikanten Unterschied mehr in den Bereichen der Sprache ($p=0,12$) und der visuell-räumlich/konstruktiven Fähigkeit ($p=0,09$). Bei den chirurgischen Patienten (Tabelle 11) bleibt die Kognition bei den Patienten mit prä-operativem MCI annähernd stabil post-operativ, wohingegen es bei den Patienten ohne prä-operativem MCI zu einer signifikanten Verschlechterung der Kognition, gemessen am RBANS-Gesamtergebnis, kommt. Innerhalb des TAVI-Kollektivs (Tabelle 12) kommt es lediglich im Bereich der Aufmerksamkeit bei Patienten ohne prä-operativem MCI zu einer signifikanten Verschlechterung.

Tab. 10: Kognitionsergebnisse (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Ergebnisse des EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) prä- (E1) und unmittelbar post-interventionell (E2) sowie Ergebnisse des MMSE (= Minimental-State-Examination), ADCS-MCI-ADL (= Alzheimer's Disease Cooperative Study – Mild cognitive impairment – Activities of Daily Living und GDS (= Geriatric Depression Scale) unterteilt in Patienten mit prä-operativem MCI (= Mild Cognitive Impairment) und ohne MCI nach AKE (= konventioneller Aortenklappenersatz) und nach TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation)

	AKE			TAVI		
	MCI (n=8)	Kein MCI	p	MCI (n=7)	Kein MCI	p
RBANS total score E1	71 ± 3	96 ± 15	<0,001	69 ± 7	96 ± 14	<0,001
immediate memory E1	75 ± 10	88 ± 16	0,02	79 ± 4	96 ± 17	<0,001
visuospatial/constructional E1	80 ± 14	112 ± 14	<0,001	81 ± 7	102 ± 14	<0,01
language E1	92 ± 12	99 ± 11	0,13	88 ± 4	102 ± 11	<0,001
attention E1	63 ± 8	91 ± 16	<0,001	73 ± 12	94 ± 15	<0,01
delayed memory E1	70 ± 8	94 ± 19	<0,01	63 ± 14	93 ± 18	<0,001
RBANS total score E2	66 ± 8	87 ± 13	<0,001	72 ± 14	92 ± 19	0,01
immediate memory E2	76 ± 7	87 ± 16	0,02	75 ± 21	95 ± 18	0,02
visuospatial/constructional E2	74 ± 16	101 ± 17	<0,001	85 ± 15	98 ± 21	0,09
language E2	82 ± 10	95 ± 10	<0,01	87 ± 17	99 ± 14	0,12
attention E2	65 ± 14	81 ± 16	0,01	71 ± 14	86 ± 20	0,04
delayed memory E2	67 ± 13	86 ± 17	< 0,01	70 ± 21	90 ± 23	0,04
MMSE E1	25 ± 2	27 ± 2	0,04	25 ± 3	28 ± 2	0,03
ADCS-MCI-ADL E1	46 ± 6	52 ± 4	<0,01	42 ± 11	45 ± 8	0,35
GDS E1	1,9 ± 1,5	0,9 ± 0,8	0,10	4,5 ± 1,6	2,0 ± 1,6	0,01
EFS E1	4,3 ± 1,6	2,7 ± 1,7	0,04	5,0 ± 2,1	4,3 ± 2,1	0,42
EFS E2	6,9 ± 2,5	5,3 ± 1,3	0,15	7,4 ± 1,6	4,3 ± 2,3	<0,01
SF12v2 PCS E1	32,2 ± 11,3	42,7 ± 8,9	0,02	33,7 ± 6,9	40,2 ± 8,6	0,42
SF12v2 PCS E2	32,2 ± 9,4	31,3 ± 6,9	0,77	32,5 ± 13,9	37,9 ± 11,8	0,04
SF12v2 MCS E1	61,6 ± 5,7	58 ± 10,1	0,35	50,4 ± 6,6	55,1 ± 8	0,19
SF12v2 MCS E2	55,9 ± 5,5	58 ± 6,5	0,51	52,9 ± 8,8	54,4 ± 9,7	0,72

Tab. 11: Kognitionsverlauf (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Verlauf von EFS (= Edmonton Frail Scale), GDS (= Geriatric Depression Scale) und SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) nach TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation) unterteilt in Patienten mit prä-operativem und ohne MCI (= Mild Cognitive Impairment)

TAVI	MCI			Kein MCI		
	E1	E2	P***	E1	E2	P****
RBANS total score	69 ± 7	72 ± 14	0,53	96 ± 14	92 ± 19	0,21
immediate memory	79 ± 4	75 ± 21	0,68	96 ± 17	95 ± 18	0,91
visuospatial/constructional	81 ± 7	85 ± 15	0,66	102 ± 14	98 ± 21	0,31
language	88 ± 4	87 ± 17	0,90	102 ± 11	99 ± 14	0,32
attention	73 ± 12	71 ± 14	0,75	94 ± 15	86 ± 20	0,005
delayed memory	63 ± 14	70 ± 21	0,10	93 ± 18	90 ± 23	0,44
EFS	5,0 ± 2,1	7,4 ± 1,6	0,001	4,3 ± 2,1	4,3 ± 2,3	0,91
GDS	4,5 ± 0,7	2,5 ± 0,7	-	2,1 ± 1,7	2,6 ± 2,2	0,34
SF12v2 PCS	36,8 ± 9,9	28,0 ± 8,1	0,09	40,2 ± 8,6	37,9 ± 11,8	0,28
SF12v2 MCS	50,4 ± 6,6	52,9 ± 8,8	0,39	55,1 ± 8,0	54,4 ± 9,7	0,77

3.2.4 Zusammenhänge Kognition/Delir

Patienten, die ein post-operatives Delir entwickelten, zeigten bereits prä-operativ (wenn auch nicht-signifikant) leicht schlechtere Ergebnisse im RBANS (AKE: 84 ± 3 gegenüber 94 ± 20 , $p=0,13$; TAVI: 78 ± 16 gegenüber 93 ± 16 , $p=0,09$). Post-interventionell ist das kognitive Outcome, gemessen am RBANS-Gesamtergebnis („total score“), bei den TAVI-Patienten mit Delir schlechter als bei denjenigen ohne Delir ($p<0,01$). Ein signifikanter Abfall ergab sich bei folgenden Domänen des RBANS: Sprache („language“, $p<0,01$), visuell-räumliche/konstruktiven Fähigkeit („visuospatial/constructional“, $p=0,045$) sowie das Langzeitgedächtnis („delayed memory“, $p<0,01$). Bei den chirurgischen Patienten zeigte sich dies lediglich für den Bereich des Langzeitgedächtnisses ($p=0,02$).

In Abbildung 4 sowie in Tabelle 12 werden die Ergebnisse des RBANS und seiner Domänen des chirurgischen Kollektivs, unterteilt in Auftreten eines Delirs und keinem Delir, zum Zeitpunkt E1 und E2 verglichen. In beiden Gruppen kommt es zu einem signifikanten Abfall des RBANS-Gesamtergebnisses („Delir“: $p^{**}<0,01$, „Nicht-Delir“: $p^{*}=0,02$), als Maß für die globale kognitive Leistungsfähigkeit. In den Bereichen Kurz- („immediate memory“) und Mittelzeitgedächtnis („delayed memory“) bleibt die Funktion erhalten. Die Leistung der visuell-räumlichen/konstruktiven Fähigkeit („visuospatial/constructional“) verschlechtert sich in beiden Gruppen ($p^{**}=0,03$, $p^{*}<0,05$). Bei den Patienten mit post-operativem Delir kommt es zu einem signifikanten Abfall der sprachlichen Fähigkeiten („language“, $p^{**}=0,04$). Die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit („attention“) ließ bei denjenigen ohne Delir ($p^{*}<0,05$) nach. Die TAVI-Patienten (s. Tabelle 13) mit Auftreten eines Delirs zeigten eine signifikante Verschlechterung im Gesamtergebnis des RBANS („total score“, $p^{****}=0,03$). Bei den Patienten ohne Delir blieb die kognitive Funktion stabil.

Innerhalb des chirurgischen Kollektivs kommt es zu einem Anstieg der Gebrechlichkeit, EFS ($p^{*}/p^{**}<0,001$) und zu einem Abfall der physischen Leistungsfähigkeit, SF12v2 PCS ($p^{*}/p^{**}<0,01$). Beim TAVI-Kollektiv fällt lediglich das Ergebnis im SF12v12 PCS signifikant ab ($p=0,04$).

Tab. 12: Kognitionsverlauf (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Verlauf von EFS (= Edmonton Frail Scale) und SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) nach AKE (= konventioneller Aortenklappenersatz) unterteilt in Patienten mit prä-operativem und ohne MCI (= Mild Cognitive Impairment)

AKE	MCI			Kein MCI		
	E1	E2	P*	E1	E2	P**
RBANS total score	71 ± 3	66 ± 8	0,12	96 ± 15	87 ± 13	0,002
immediate memory	75 ± 10	76 ± 7	0,77	88 ± 16	87 ± 16	0,51
visuospatial/constructional	80 ± 14	74 ± 16	0,23	112 ± 14	101 ± 17	0,008
language	92 ± 12	82 ± 10	0,08	99 ± 11	95 ± 10	0,14
attention	63 ± 8	65 ± 14	0,54	91 ± 16	81 ± 16	0,001
delayed memory	70 ± 8	67 ± 13	0,47	94 ± 19	86 ± 17	0,07
EFS	4,3 ± 1,7	6,9 ± 2,5	0,001	2,8 ± 1,8	5,3 ± 1,3	<0,001
SF12v2 PCS	32,6 ± 11,3	32,2 ± 9,4	0,87	42,7 ± 8,9	30,9 ± 6,8	<0,001
SF12v2 MCS	61,6 ± 5,7	55,9 ± 5,5	0,01	58,0 ± 10,1	57,7 ± 8,6	0,89

Tab. 13: Kognitionsergebnisse (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) sowie Ergebnisse des EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) prä-interventionell (E1) sowie unmittelbar post-interventionell (E2) unterteilt in Auftreten eines post-operativen Delirs und ohne post-operativen Delir nach AKE (= konventioneller Aortenklappenersatz) und nach TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation)

	AKE			TAVI		
	Delir	Kein Delir	p	Delir	Kein Delir	p
RBANS total score E1	84 ± 13	94 ± 20	0,13	78 ± 16	93 ± 16	0,09
immediate memory E1	81 ± 10	89 ± 19	0,18	87 ± 14	93 ± 17	0,45
visuospatial/constructional E1	99 ± 17	108 ± 21	0,23	93 ± 9	98 ± 17	0,49
language E1	96 ± 11	98 ± 13	0,77	93 ± 9	100 ± 12	0,22
attention E1	82 ± 21	85 ± 18	0,65	85 ± 10	90 ± 18	0,60
delayed memory E1	80 ± 18	94 ± 20	0,05	66 ± 22	90 ± 18	0,02
MCI E1, n (%)	5 (36)	3 (19)	0,27	2 (40)	5 (20)	0,63
RBANS total score E2	76 ± 13	86 ± 16	0,09	65 ± 13	92 ± 18	<0,01
immediate memory E2	81 ± 10	87 ± 18	0,27	77 ± 23	93 ± 20	0,11
visuospatial/constructional E2	90 ± 20	98 ± 22	0,30	78 ± 15	98 ± 20	<0,05
language E2	89 ± 9	93 ± 14	0,41	77 ± 17	100 ± 12	<0,01
attention E2	76 ± 19	78 ± 16	0,76	71 ± 16	85 ± 20	0,14
delayed memory E2	73 ± 16	88 ± 17	0,02	59 ± 15	91 ± 21	<0,01
EFS E1	2,7 ± 1,6	3,4 ± 2,1	0,31	5,6 ± 1,8	4,2 ± 2,1	0,18
EFS E2	5,7 ± 1,8	5,7 ± 1,8	0,97	6,4 ± 1,9	4,8 ± 2,5	0,18
SF12v2 PCS E1	41,7 ± 11,4	38,2 ± 9,6	0,38	33,7 ± 6,9	40,7 ± 8,8	0,11
SF12v2 PCS E2	32,2 ± 9,0	31,0 ± 6,2	0,67	32,5 ± 13,9	36,5 ± 11,5	0,50
SF12v2 MCS E1	56,3 ± 10,1	61,6 ± 7,6	0,12	53,4 ± 3,2	54,3 ± 3,2	0,82
SF12v2 MCS E2	56,4 ± 8,8	58,3 ± 6,9	0,52	56,9 ± 4,9	53,5 ± 10,0	0,48

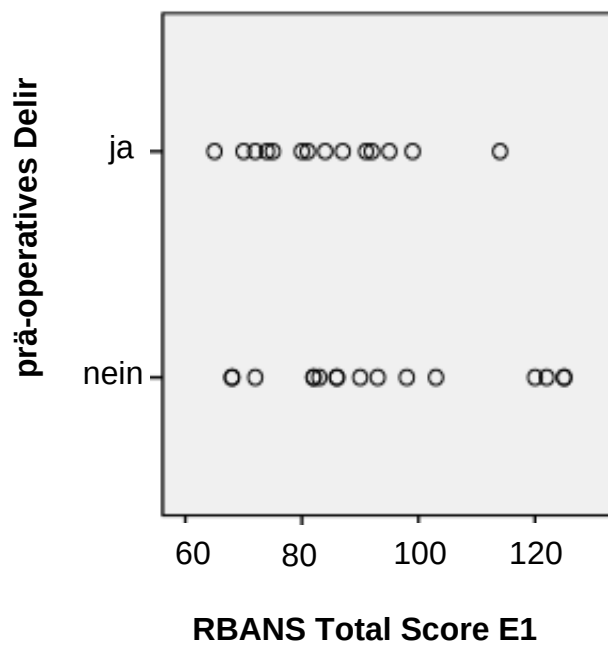
Tab. 14: Kognitionsverlauf (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Verlauf von EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) des AKE-Kollektivs (AKE = konventioneller Aortenklappenersatz) unterteilt in Auftreten eines post-operativen Delirs bzw. ohne post-operativem Delir

AKE	Delir			Kein Delir		
	E1	E2	P*	E1	E2	P**
RBANS total score	84 ± 13	76 ± 13	0,01	94 ± 20	86 ± 16	0,02
immediate memory	81 ± 10	81 ± 10	0,98	89 ± 19	87 ± 18	0,58
visuospatial/constructional	99 ± 17	90 ± 20	0,03	108 ± 21	98 ± 22	0,05
language	96 ± 11	89 ± 9	0,04	98 ± 13	93 ± 14	0,22
attention	82 ± 21	76 ± 19	0,10	85 ± 18	78 ± 16	0,05
delayed memory	80 ± 18	73 ± 16	0,25	94 ± 20	88 ± 17	0,07
EFS	2,9 ± 1,4	5,7 ± 1,8	<0,001	3,4 ± 2,2	5,6 ± 1,8	<0,001
SF12v2 PCS	41,7 ± 11,4	32,2 ± 9,0	0,002	38,2 ± 9,6	30,3 ± 5,8	0,003
SF12v2 MCS	56,3 ± 10,1	56,4 ± 8,8	0,96	61,6 ± 7,6	57,9 ± 6,9	0,16

Tab. 15: Kognitionsverlauf (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Verlauf von EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) des TAVI-Kollektivs (TAVI = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation) unterteilt in Auftreten eines post-operativen Delirs bzw. ohne post-operativem Delir

TAVI	Delir			Kein Delir		
	E1	E2	P***	E1	E2	P****
RBANS total score	78 ± 16	65 ± 13	0,03	93 ± 16	92 ± 18	0,85
immediate memory	87 ± 14	77 ± 23	0,36	93 ± 17	93 ± 20	0,92
visuospatial/constructional	93 ± 9	78 ± 15	0,13	98 ± 17	98 ± 20	0,93
language	93 ± 9	77 ± 17	0,06	100 ± 12	100 ± 12	0,91
attention	85 ± 10	71 ± 16	0,08	90 ± 18	85 ± 20	0,05
delayed memory	66 ± 22	59 ± 15	0,16	90 ± 18	91 ± 21	0,82
EFS	5,6 ± 1,8	6,4 ± 1,9	0,43	4,2 ± 2,1	4,8 ± 2,5	0,17
GDS	2,7 ± 1,5	1,7 ± 0,6	0,23	2,2 ± 1,9	2,7 ± 2,2	0,41
SF12v2 PCS	33,7 ± 6,9	32,5 ± 13,9	0,86	40,7 ± 8,8	36,5 ± 11,5	0,04
SF12v2 MCS	53,4 ± 3,2	56,9 ± 4,9	0,35	54,3 ± 8,5	53,5 ± 10,0	0,73

a)



b)

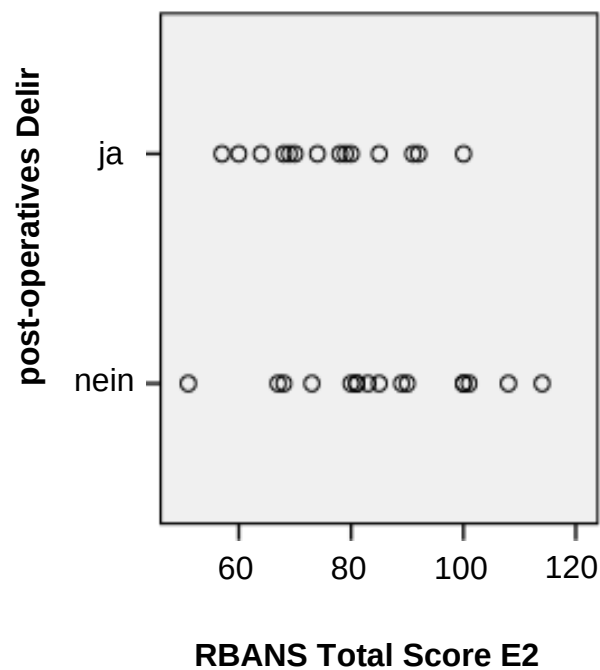


Abb. 3: Die einzelnen RBANS(= Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status)-Gesamtergebnisse („total score“) des AKE-Kollektivs (AKE = konventioneller Aortenklappenersatz) werden als Punkte dargestellt, unterteilt in Auftreten eines Delirs, oben die Ergebnisse prä-operativ (E1; a) und unten einige Tage nach der Intervention (E2; b).

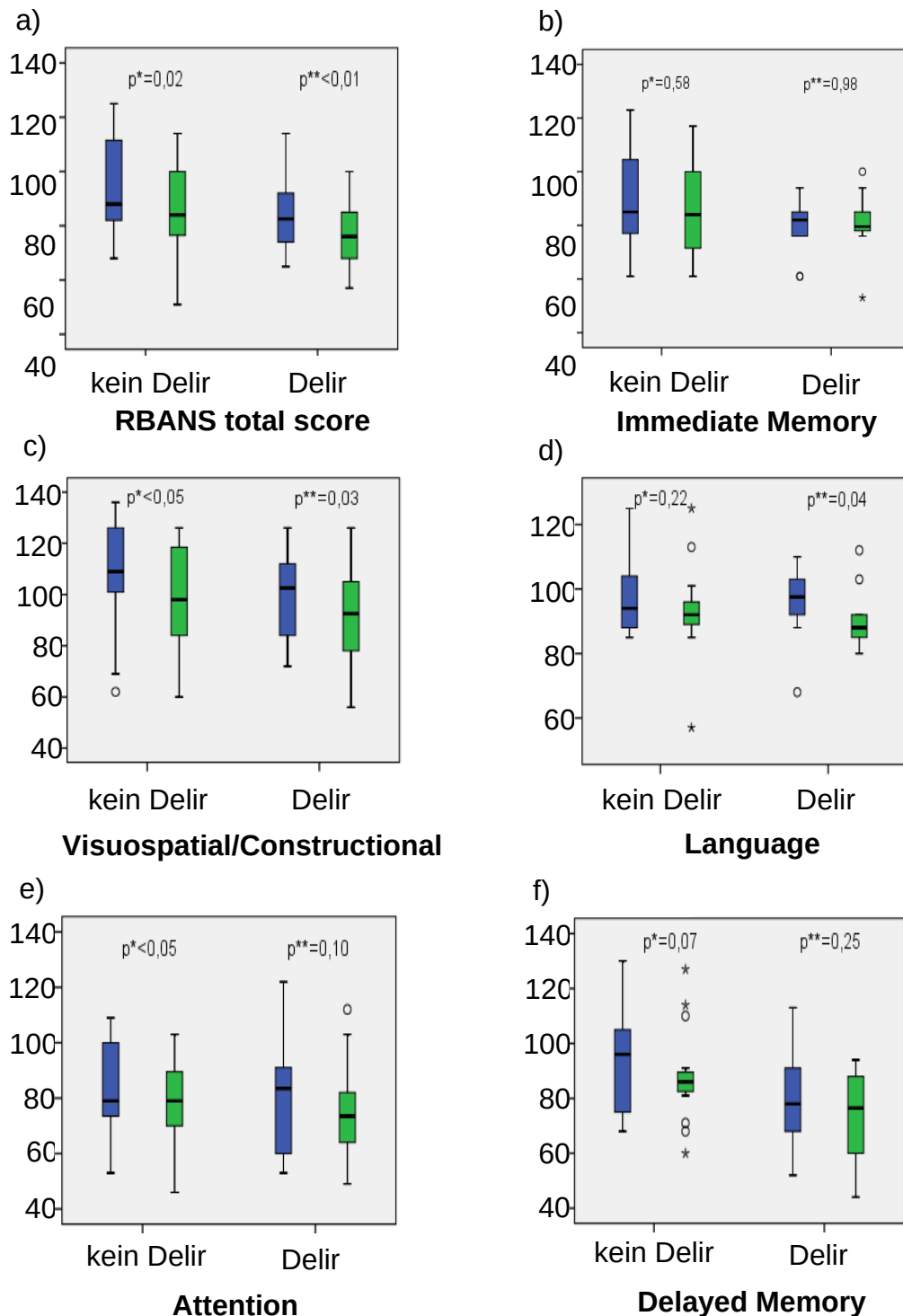


Abb. 4: Ergebnisse des RBANS (= Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status; a) und seiner Domänen Immediate Memory (b), Visuospatial/Constructional (c), Language (d), Attention (e) and Delayed Memory (f) des AKE-Kollektivs (AKE = konventioneller Aortenklappenersatz) im Vergleich von Patienten mit Delir und ohne. Die blauen Boxplots stellen jeweils die Ergebnisse zum Zeitpunkt E1, die grünen zum Zeitpunkt E2 dar. Die Box entspricht jeweils der Wertespanne vom 25%-Perzentil bis zum 75 %-Perzentil, der Strich dem Meridian und die Balken reichen bis max. 1,5 Boxlängen. Werte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, werden als Punkte dargestellt.

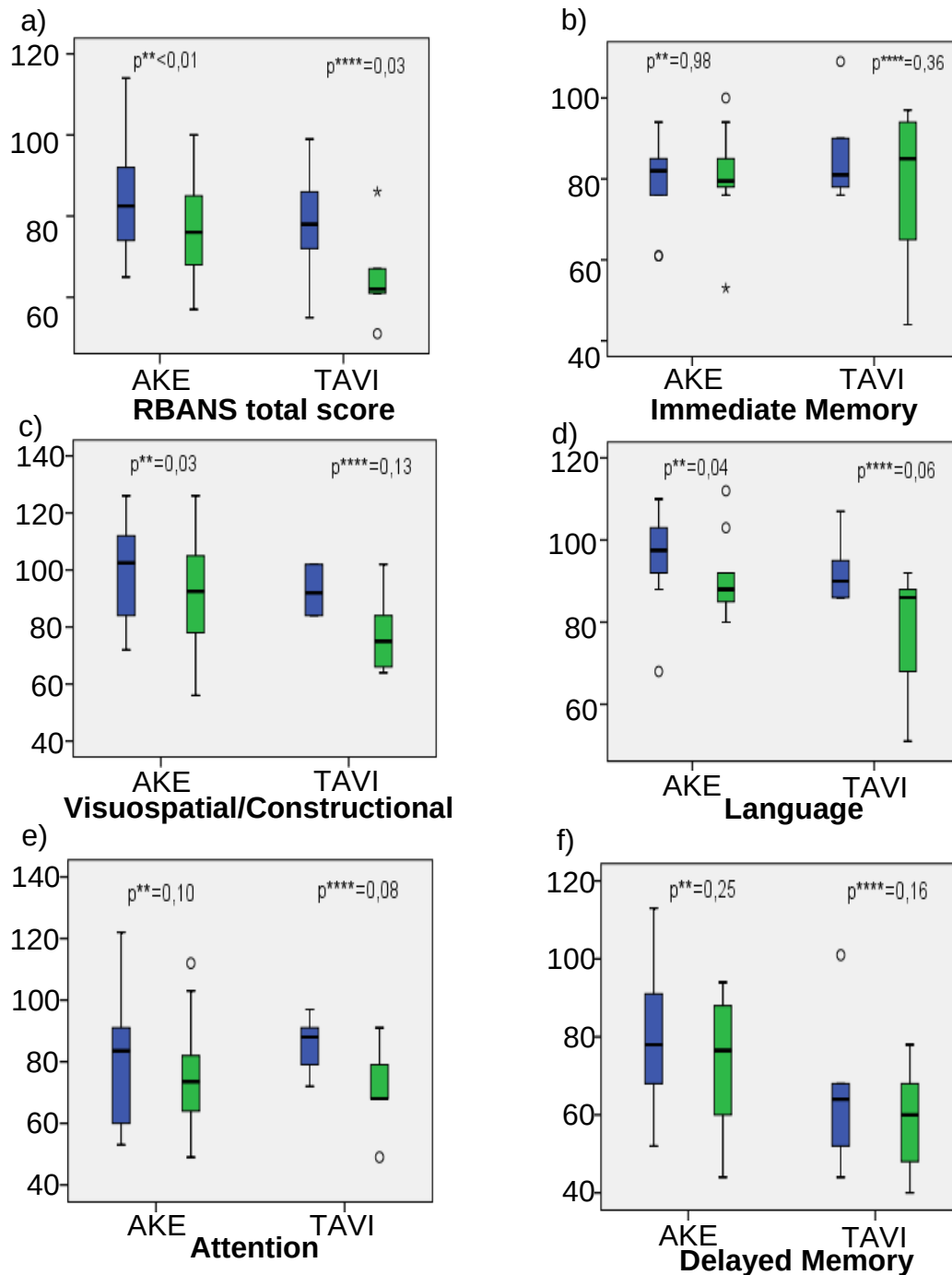


Abb. 5: Ergebnisse des RBANS (= Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status; a) und seiner Domänen Immediate Memory (b), Visuospatial/Constructional (c), Language (d), Attention (e) und Delayed Memory (f) der Patienten mit Auftreten eines post-operativen Delirs im Vergleich von AKE (konventioneller Aortenklappenersatz)- und TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation)-Patienten. Die blauen Boxplots stellen jeweils die Ergebnisse zum Zeitpunkt E1, die grünen zum Zeitpunkt E2 dar. Der Box entspricht jeweils die Wertespanne vom 25%-Percentil bis zum 75 %-Percentil, der Strich dem Meridian und die Balken reichen bis max. 1,5 Boxlängen. Werte die außerhalb dieses Bereichs liegen werden als Punkte dargestellt.

3.2.5 Mittelfristiger Verlauf der Kognition

In Abbildung 6 wird der Verlauf der kognitiven Leistung der chirurgischen Patienten bis zum Zeitpunkt E3 (drei Monate nach der Implantation) dargestellt. Von 22 Patienten des chirurgischen Kollektivs konnten in diesem Zeitraum Daten erhoben werden, beim Vergleichskollektiv lediglich von 11 Patienten, sodass dieses aufgrund der geringen Patientenanzahl nicht näher betrachtet wird.

Unmittelbar nach der Intervention kam es zu einem Abfall des RBANS-Ergebnisses, als Ausdruck der kognitiven Leistungsfähigkeit (von 92 ± 18 auf 84 ± 14 ; $p < 0,01$). Nach drei Monaten wurde das Ausgangsniveau aber wieder erreicht (93 ± 16 ; $p = 0,51$). Auch anhand der Ergebnisse im MMSE spiegelt sich diese Rückkehr zum Ausgangsniveau wider (27 ± 2 zum Zeitpunkt E1 sowie E3; $p = 0,43$). Unterteilt man das Kollektiv anhand vom Auftreten eines post-operativen Delirs, so zeigte sich dieser Trend im Verlauf bei beiden Gruppen („Delir“ und „kein Delir“). Allerdings waren die Patienten mit Delir nach drei Monaten kognitiv eingeschränkter mit einem RBANS-Wert von 82 ± 10 im Vergleich zu 100 ± 16 ($p < 0,01$) bei Patienten ohne post-operatives Delir.

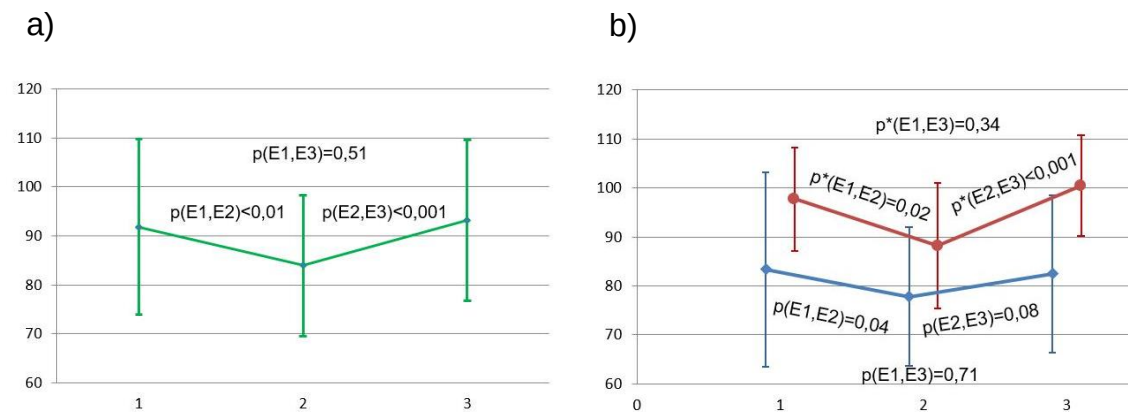


Abb. 6: Kognitionverlauf bis Zeitpunkt E3 (nach 3 Monaten). Linkes Diagramm (a) zeigt die RBANS (= Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) Total Scores des gesamten AKE-Kollektivs (AKE = konventioneller Aortenklappenersatz; n=22) zu den Zeitpunkten E1, E2 und E3. Das rechte Diagramm (b) unterscheidet zwischen Auftreten eines post-operativem Delirs (n=9) und kein post-operatives Delir (n=13).

4. Diskussion

Dies ist zum Erhebungszeitpunkt die erste Studie, die prospektiv das neurologische Outcome von AKE-Patienten mit TAVI-Patienten verglich. In der vorgelegten Arbeit unterschieden sich die Patientenkollektive signifikant hinsichtlich des Auftretens eines post-operativen Delirs ($p=0,03$). Die Delirprävalenz der AKE-Patienten betrug 46,7 %. Innerhalb der Vergleichsgruppe trat nur bei 16,7 % ein Delir auf. Ferner betrug bei fünf von 14 (35,7 %) deliranten Patienten des chirurgischen Kollektivs die Delirdauer mehr als drei Tage. Bei den TAVI-Patienten war dies bei keinem Patienten der Fall ($p=0,05$). Die Kognition wurde in der vorliegenden Arbeit vor (E1), kurzfristig nach der Implantation (E2) sowie nach drei Monaten (E3) mithilfe des RBANS, eine sensitive und umfangreiche Testbatterie zur Evaluation des kognitiven Zustands, untersucht. Bemerkenswerterweise wiesen beide Kollektive, sowohl die chirurgischen als auch die TAVI-Patienten, mit einem RBANS-Ergebnis von 89 ± 17 bzw. 90 ± 17 bereits vor der Intervention unterdurchschnittliche kognitive Leistungen auf. In der vorgelegten Arbeit hatten Patienten mit post-operativem Delir bereits prä-interventionell leicht schlechtere RBANS-Ergebnisse im Vergleich zu denen ohne Delirsymptomatik (AKE: 84 ± 3 gegenüber 94 ± 20 , $p=0,13$; TAVI: 78 ± 16 gegenüber 93 ± 16 , $p=0,09$). Unmittelbar post-operativ kam es in beiden chirurgischen Kollektiven zu einer signifikanten Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Drei Monate nach dem Klappenersatz hatten die Patienten mit post-operativen Delir ein signifikant schlechteres RBANS-Gesamtergebnis (82 ± 10 gegenüber 100 ± 16 , $p < 0,01$). Unmittelbar nach TAVI zeigten die Patienten mit Delir einen signifikanten Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeiten, wohingegen die nicht-deliranten Patienten das Ausgangsniveau hielten. Dieses Kollektiv konnte leider nicht bis zum Zeitpunkt E3 nachverfolgt werden.

Nach herzchirurgischen Operationen kommt es häufig zu einem post-operativen Delir. Die Prävalenz liegt zwischen 9 % und 72 % (Burkhardt et al., 2010; Gottesmann et al., 2010; Kazmierski et al., 2010; Koster et al., 2009; Koster et al., 2012, 2013; Plaschke et al., 2010; Rudolph et al., 2006; Saczynski et al., 2012; Sockalingam et al., 2005). Die teilweise deutlichen Unterschiede ergeben sich aufgrund der heterogenen Studienpopulationen, insbesondere hinsichtlich der Altersstruktur. Weiterhin differieren die Studiendesigns

bezüglich der zugrunde liegenden Delir-Testverfahren und des Beobachtungszeitraums (Koster et al., 2013). In dieser prospektiven Studie betrug bei 30 eingeschlossenen chirurgischen AKE-Patienten die Delirprävalenz 46,7 %. Unter Berücksichtigung des in diesem Studienkollektiv recht hohen Alters (78 ± 3 Jahre) und des über mehrere Tage absolvierten Delir-Screening mittels CAM, als äußerst sensitives und spezifisches Testverfahren, erscheint die ermittelte Delirprävalenz plausibel und bestätigt die bisher publizierten Ergebnisse. Bei der nicht-chirurgischen Vergleichsgruppe lag die von 30 eingeschlossenen TAVI-Patienten ermittelte Delirprävalenz bei 16,7 %. In einer retrospektiven Studie wurden ähnliche Prävalenzen ermittelt, mit 12 % für Patienten mit transfemoralem und 53 % für Patienten mit transapikaler TAVI (Tse et al., 2015). Abawi et al. konnten diese Ergebnisse in einer retrospektiven Beobachtungsstudie von 268 TAVI-Patienten bestätigen. Bei 13,4 % der Patienten trat ein Delir auf. Bei denjenigen mit transfemoralem Zugangsweg war die Delirprävalenz lediglich 8 %, bei denjenigen mit transapikalem bzw. transaortalem Zugang lag sie deutlich höher mit 45 % (Abawi et al., 2016). Tilley et al. untersuchten im Rahmen einer Metaanalyse die Prävalenz und Risikofaktoren des Delirs nach TAVI. Delir trat bei 23 % der Patienten auf. Der transapikale Zugangsweg war einer der Delir begünstigsten Faktoren (Tilley et al., 2018). In der hier vorliegenden Arbeit setzte sich das TAVI-Kollektiv aus 21 transfemoralem und 9 transapikalen TAVIs zusammen. Die Delirprävalenz lag bei 14,3 % beim transfemoralem Zugang und 33,3 % beim transapikalen Zugang. Aufgrund der jeweils geringen Fallzahl ergab sich kein signifikanter Unterschied. Um einem Delir vorzubeugen, scheint es allerdings sinnvoll, falls möglich einen non-transfemoralem Zugangsweg zu vermeiden (Abawi et al., 2016). Mauri et al. (2021) untersuchten bei 661 TAVI-Patienten (mittleres Alter 82,3 Jahre) die Inzidenz, Risikofaktoren sowie das Langzeitoutcome eines postoperativen Delirs. Die Inzidenz betrug 10 %. Patienten mit Delir waren eher männlich, hatten einen höheren EuroScore II und ein schlechteres Ergebnis im EFS. Die Mortalität nach zwei Jahren war ebenfalls höher (Mauri et al., 2021).

Die Beobachtung der vorgelegten Arbeit, dass TAVI-Patienten im Vergleich zu AKE-Patienten weniger häufig ein Delir entwickeln, deckt sich mit anderen Publikationen. Eide et al. (2015) untersuchten prospektiv 143 Patienten über 80 Jahre, bei 44 % der TAVI-Patienten und bei 66 % der chirurgischen AKE-Patienten trat ein Delir auf (Eide et al., 2015). Maniar et al. untersuchte bei insgesamt 427 Patienten die Inzidenz von post-

operativem Delir, insgesamt trat bei 32 % ein Delir auf, bei den chirurgischen Patienten bei 33 %, bei den TAVI-Patienten bei 29 % ($p=0,4$). Die Kollektive unterschieden sich aber erheblich hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika. Nach entsprechender Anpassung ergab sich auch in dieser Studie eine signifikant höhere Delirprävalenz bei den chirurgischen Patienten (Maniar et al., 2016).

Die Tatsache, dass in der vorgelegten Arbeit chirurgische Patienten signifikant häufiger eine lange Delirdauer hatten, ist insofern u.a. von Relevanz, da eine entsprechend lange Delirdauer potentiell mit einem schlechteren kognitiven Outcome einhergeht (Mart et al., 2021). Aktuell sind noch nicht viele Untersuchungen vorhanden, die prospektiv chirurgische und interventionelle Patienten hinsichtlich dieser Problematik vergleichend untersuchen. Auch wenn in unserer Studie versucht wurde, mithilfe des „Propensity Score“ (Piazza et al., 2013) die Differenzen der Baselinecharakteristika bei den beiden Kollektiven so gering wie möglich zu halten, so ließen sich einige Abweichungen nicht ganz vermeiden. Der in unserer Studie ermittelte Unterschied bezüglich des Auftretens des Delirs ist auch besonders bemerkenswert, da das TAVI-Kollektiv einen höheren logistic EuroScore ($p=0,03$) als Ausdruck einer erhöhten Morbidität, eine schlechtere renale Funktion ($p=0,03$) und ein niedrigeres Ergebnis im ADCS-MCI-ADL als Ausdruck eines schlechteren funktionellen Status ($p\leq 0,001$) aufwies. Diese Aspekte werden in einigen Studien als potentiell Delir begünstigende Faktoren beschrieben (Koster et al., 2011, 2012b; Miyatzki et al., 2011; Norkiene et al., 2007). Außerdem zeigte sich bei dieser Studienpopulation ein erhöhtes Maß an Gebrechlichkeit (EFS, $p=0,01$) sowie ein schlechterer mentaler Zustand (GDS, $p\leq 0,01$; SF12v2 MCS, $p=0,03$). Die genannten Faktoren werden zumindest kontrovers diskutiert im Zusammenhang mit einem gehäuften Auftreten von Delir. Unter diesen Gesichtspunkten ist es umso erstaunlicher, dass trotzdem signifikant häufiger ein Delir bei den chirurgischen Patienten zu beobachten war. Innerhalb des TAVI-Kollektivs unterscheiden sich die Patienten mit Delir hinsichtlich eines niedrigeren ADCS-MCI-ADL ($p=0,01$), gehäuften Auftretens von Vorhofflimmern ($p=0,02$), eines höheren logistic EuroScore ($p\leq 0,01$), eines höheren EuroScore II ($p=0,02$) sowie eines höheren STS Score permanent stroke ($p=0,02$). Allerdings lässt die geringe Anzahl an Patienten ($n=5$) mit Delir in diesem Kollektiv nur eingeschränkt eine Aussage tätigen.

Innerhalb der chirurgischen Studienpopulation differieren die beiden Gruppen in keinem untersuchten Aspekt signifikant. Eine Tendenz hin zu einer längeren Beatmungszeit lässt sich erkennen ($p=0,07$). Dies ist aber vermutlich darauf zurückzuführen, dass ein Delir seinerseits zu einer verlängerten Beatmungszeit führt und nicht umgekehrt (Lat et al., 2009). Eine längere Ventilationszeit kann aber auch einen verlängerten Intensivstationsaufenthalt sowie erhöhte Komplikationsraten mit sich ziehen. Interessanterweise ist zumindest ein Trend zu vermuten, dass eine längere Operations- (330 ± 77 vs. 288 ± 83 Minuten; $p=0,16$), eine längere Bypass- (157 ± 43 vs. 130 ± 33 Minuten; $p=0,08$) sowie eine längere Aortenabklemmzeit (121 ± 34 vs. 97 ± 27 Minuten; $p=0,07$) Delir begünstigende Größen sein könnten. Für diese im Rahmen einer logistischen Regression näher betrachteten Parameter ergab sich, dass pro 10 Minuten längerer Operationszeit das Delirrisiko um den Faktor 1,07 (7,2 %) steigt. Je 10 minütiger Verlängerung der Bypasszeit steigt das Risiko um den Faktor 1,21 (21%), für die Aortenabklemmzeit ergibt sich sogar eine Risikosteigerung um den Faktor 1,27 (27 %). Der Zusammenhang einer verlängerten Bypass- und Aortenabklemmzeit und vermehrten Auftreten eines Delirs trat im Rahmen mehrerer Studien auf (Bakker et al., 2012; Guenther et al., 2013; Kazmierski et al., 2010). Rudolph et al. (2008, 2009) diskutierten die höhere Chemokin-Freisetzung bei längeren Operationen als mögliche Ursache für das erhöhte Delirrisiko (Rudolph et al., 2008; Rudolph et al., 2009). Somit könnte eine noch weitere zeitliche Optimierung der operativen Maßnahme einem möglichen Delir präventiv entgegenwirken. Ein Zusammenhang, ermittelt mithilfe einer logistischen Regression sowie multivariater Varianzanalyse, besteht zwischen der Behandlungsmethode sowie dem postoperativen Delir und folgenden Faktoren: logistic EuroScore ($p \leq 0,01$), EuroScore II ($p=0,04$), Vorhofflimmern ($p=0,01$) und ADCS-MCI-ADL ($p=0,04$). Weitere in der Literatur beschriebenen potentiellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs wie Alter (Banach et al., 2008; Kazmierski et al., 2010; Koster et al., 2011; Norkiene et al., 2007; Van Rompaey et al., 2008) und vorausgegangene Schlaganfälle (Katznelson et al., 2009; Koster et al., 2011, Rudolph et al., 2009) zeigten sich nicht in unserer Kohorte. Auf die Kognition als potentiell einflussnehmender Faktor wird im Verlauf eingegangen.

Die Folgen eines post-operativen Delirs sind vielfältig. Der Intensivaufenthalt sowie der Krankenhausaufenthalt sind verlängert (Koster et al., 2008; Kazmierski et al., 2010; Maniar et al., 2016; Mauri et al., 2021; Martin et al., 2012; Norkiene et al., 2007). Ein

Delirium führt ebenfalls zu einer verlängerten Beatmungszeit (Norkiene et al., 2007; Stransky et al., 2011) sowie zu einer erhöhten Mortalität (Bakker et al., 2012; Maniar et al., 2016; Norkiene et al., 2007). Auf die Auswirkungen bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit wird weiter unten eingegangen. Aufgrund dieser negativen Folgen des Delirs und dem Fehlen von wirksamen, kurativen Therapien spielt die Prävention des Delirs eine zentrale Rolle. In 20-30 % der Fälle ist Delir vorbeugbar (Fong et al., 2009; Inouye et al., 1999). O'Mahony et al. fassten insgesamt 13 allgemeine Empfehlungen zur Delirprävention zusammen, die u.a. das multiprofessionelle Behandlungsteam, eine konstante Umgebung mit adäquatem Lichtverhältnis, sichtbarer Uhr und Kalender betreffen. Weitere Aspekte sind Vermeidung von Hypoxie und von Infektionen, optimiertes Flüssigkeits- sowie Schmerzmanagement (O'Mahony et al., 2011). Für die Patienten mit operationsbedürftiger Aortenklappenstenose erscheint insbesondere eine weitere Optimierung der Prozedurdauer sowie bei TAVI die Wahl des transfemorale Zugangsweges von entscheidender Bedeutung.

In der vorgelegten Arbeit hatten sowohl die chirurgischen als auch die TAVI-Patienten, mit einem RBANS-Ergebnis von 89 ± 17 bzw. 90 ± 17 bereits vor der Intervention unterdurchschnittliche kognitive Leistungen auf. Zur Einschätzung der groben kognitiven Funktion wurde zum Zeitpunkt E1 sowie E3 zusätzlich der MMSE durchgeführt. Der MMSE ist eher ungeeignet, um leichte kognitive Defizite zu detektieren (Tombaugh et al., 1992; Mitchell et al., 2009). Die Resultate unseres Kollektivs lagen bei $26,8 \pm 2,3$ bzw. $27,2 \pm 2,3$ Punkte. In einer vorangegangenen Studie, limitiert auf TAVI-Patienten, zeigte sich auch eine bereits prä-interventionell kognitive Einschränkung mit einem RBANS-Wert von $82,9 \pm 14,6$ (Ghanem et al., 2013). Bei acht Patienten innerhalb des chirurgischen Kollektivs konnte mit einem RBANS-Wert von 71 ± 3 ein sogenanntes „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) postuliert werden. Sieben TAVI-Patienten mit einem Ergebnis von 69 ± 7 waren ebenfalls betroffen. Diese kognitive Einschränkung spiegelt sich auch in den MMSE-Ergebnissen wieder (25 ± 2 bzw. 25 ± 3 Punkte). Diese eingeschränkten kognitiven Leistungen könnten ergänzend zu den teilweise multiplen Vorerkrankungen ein zusätzliches Risiko für das Auftreten eines post-operativen Delirs darstellen (Guenther et al., 2013, Rudolph et al., 2006; Saczynski et al., 2012). Innerhalb der einzelnen Domänen des RBANS schnitten die chirurgischen Patienten prä-operativ im Bereich der Konzentrationsfähigkeit mit 83 ± 19 Punkten am schlechtesten ab.

Zum Zeitpunkt E2, einige Tage nach der Intervention, fielen die Kognitionsergebnisse bei den chirurgischen Patienten leicht ab (RBANS-Wert: 81 ± 15 ; $p \leq 0,001$). Das Kurzzeitgedächtnis („immediate memory“) blieb allerdings stabil. Alle anderen Domänen zeigten eine signifikante Verschlechterung, betroffen waren die Aufmerksamkeit/Konzentrationsfähigkeit („attention“; $p=0,01$), die sprachliche Leistung („language“; $p=0,02$), die visuell-räumliche/konstruktive Fähigkeit („visuospatial/constructional“; $p \leq 0,01$) sowie das Mittelzeitgedächtnis („delayed memory“; $p=0,048$). Die genaue Ursache für diesen Umstand bleibt ungeklärt. Die Kognitionsleistungen des TAVI-Kollektivs verzeichneten lediglich im Bereich der Aufmerksamkeit/Konzentrationsfähigkeit ($p=0,01$) einen relevanten Abfall. Die übrigen Domänen blieben nahezu unverändert und somit im Bereich des Ausgangsniveaus. Dieser relativ stabile Verlauf der kognitiven Leistung nach TAVI konnte schon in einer vorangegangenen Untersuchung gezeigt werden (Ghanem et al., 2013).

Im Folgenden wird auf den Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Delir eingegangen. In der vorgelegten Arbeit hatten die Patienten mit Delirentwicklung bereits prä-interventionell leicht schlechtere RBANS-Ergebnisse. Innerhalb des chirurgischen Kollektivs verzeichneten beide Gruppen einen signifikanten Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit. Drei Monate nach Klappenersatz verbesserte sich die kognitive Funktion wieder, allerdings hatten die Patienten mit post-operativem Delir ein signifikant schlechteres RBANS-Ergebnis (82 ± 10 gegenüber 100 ± 16 , $p < 0,01$). Im kurzfristigen Verlauf nach TAVI kam es nur bei den Patienten mit Delir zu einem signifikanten Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die TAVI-Patienten konnten leider nicht bis zum Zeitpunkt E3 nachverfolgt werden. In vorherigen Studien konnte aber gezeigt werden, dass die TAVI-Patienten drei Monate nach Intervention das Ausgangsniveau wieder erreichten (Ghanem et al., 2013; Khan et al., 2018; Lai et al., 2015). Saczynski et al. (2012) untersuchte 225 über 60-jährige Patienten nach herzchirurgischer Operation hinsichtlich des Verlaufs der kognitiven Funktion sowie des Auftretens eines Delirs. Die kognitive Funktion wurde mittels MMSE erfasst. Auch in diesem Kollektiv zeigten sich bereits prä-operative leichte kognitive Defizite und diejenigen mit post-operativem Delir hatten prä-operativ schlechtere MMSE-Ergebnisse (25,8 vs. 26,9, $p < 0,001$). Ein Delirium war assoziiert mit unmittelbarem post-operativem Abfall der kognitiven Funktion und verlängerter Periode der Beeinträchtigung. Die

Patienten wurden über ein Jahr nachverfolgt. Nach sechs Monaten hatten weniger Patienten mit post-operativem Delir ihr Ausgangsniveau erreicht als im Vergleichskollektiv. Allerdings kam es auch nach sechs Monaten noch zu einer Verbesserung, was dafürspricht, dass eine längere Rehabilitationsmaßnahme notwendig ist (Saczynski et al., 2012). Ein Delirium hatte somit eine längerfristige Auswirkung auf die kognitive Funktion nach herzchirurgischer Operation. Hierzu sind wenige Studien vorhanden. Koster et al. konnten zeigen, dass Patienten mit Delir nach herzchirurgischem Eingriff nach einem Jahr mehr Gedächtnis- und Konzentrationsprobleme hatten (Koster et al., 2009). Eide et al. (2016) untersuchten bei Patienten über 80 Jahren inwiefern die Entwicklung eines Delirs nach AKE oder TAVI ein Prädiktor für die körperliche und kognitive Funktion ist. Delir trat bei 66 % der Patienten nach AKE und bei 44 % nach TAVI auf. Die kognitive Funktion wurde mithilfe des MMSE erfasst. Patienten mit Delirentwicklung nach TAVI hatten sowohl prä-interventionell als auch sechs Monate danach schlechtere Ergebnisse als Patienten ohne Delir. Bei den AKE-Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit Delir hatten in beiden Gruppen schlechtere Ergebnisse im IADL – als Ausdruck für die Alltagskompetenz- einem Monat post-interventionell. Nach sechs Monaten waren die Unterschiede nicht mehr signifikant (Eide et al., 2016). Der IADL steht ebenfalls in Verbindung zur kognitiven Funktion (Gold et al., 2012). In der Allgemeinbevölkerung ist Delir mit erhöhtem Risiko einer Demenz sowie kognitiver Verschlechterung assoziiert (Davis et al., 2012).

Die Resultate dieser Studien sind von klinischer Relevanz, da das Risiko für ein Delir prä-operativ abschätzbar ist und somit der Delirprävention eine wichtige Rolle zukommt (O'Mahony et al., 2011; Rudolph et al., 2009; Inouye et al., 1999; Marcantonio et al., 2001; Maldonado et al., 2009). Faktoren wie Lebensqualität, insbesondere die kognitive Funktion, werden zunehmend wichtige Outcome Faktoren nach herzchirurgischen Eingriffen aufgrund des steigenden Alters sowie der höheren Überlebensrate (Rudolph et al., 2010a, 2010b).

4.4 Studienlimitierende Faktoren

Die größte Einschränkung dieser Studie geht von der geringen Stichprobengröße sowie der Erfassung von nur einem Zentrum aus. Die limitierte Anzahl an Studienteilnehmer

führt zu stochastischen Effekten. Diese Arbeit beschränkt sich auf die kurzfristige neurologische und kognitive Funktion.

Das Delir-Screening wurde max. zweimal täglich durchgeführt, teilweise allerdings auch nur einmal täglich. Weiterhin wurde der CAM-ICU nicht nachts durchgeführt. Bei stark sedierten Patienten konnte der Test zunächst nicht durchgeführt werden und diese Patienten wurden zu einem späteren Zeitpunkt aufgesucht. Die Patienten wurden bei einmalig positivem Testergebnis in die „Delirgruppe“ aufgenommen. Hierbei besteht die Gefahr, dass dies nur eine Momentaufnahme darstellt. Allerdings ist der CAM-ICU ein äußerst valides Instrument zum Delir-Screening.

Die Testung an E2 konnte aufgrund des variablen post-operativen Verlaufs nicht bei jedem Patienten am gleichen Tag erfolgen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass auch Patienten mit kombinierten Eingriffen (ACB) eingeschlossen wurden.

Weitere Studien mit einem höheren Stichprobenumfang und an mehreren Zentren wären sinnvoll. Auch Untersuchungen über einen längeren Zeitraum zur Detektion von langfristigen Entwicklungen sollten folgen.

5. Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie wurde die kurzfristige neurologische und kognitive Funktion nach chirurgischem Aortenklappenersatz (AKE) von 30 Risikopatienten untersucht. Als Kontrollgruppe wurden 30 Patienten nach transfemoraler/-apikaler Aortenklappenimplantation (TAVI) eingeschlossen. Der kognitive Status der Patienten wurde umfassend, vor allem mithilfe des „Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status“ (RBANS), vor (E1) und einige Tage nach der Intervention (E2) erhoben. Im kurzfristigen Verlauf nach AKE und TAVI erfolgte ein intensives Delir-Screening mittels „Confusion Assessment Method for Intensive Care Units“ (CAM-ICU). Beide Kollektive zeigten bereits vor dem Eingriff leichte kognitive Einschränkungen. Nach AKE entwickelten Patienten häufiger ein Delir (14 Patienten/ 46,7 %) als nach TAVI (5 Patienten/ 16,7 %). Bei den TAVI-Patienten scheint das Auftreten eines Delirs vergesellschaftet mit höheren „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“ (EuroScore II) und „Society of Thoracic Surgeons“ (STS) score „permanent stroke“, häufigerer Prävalenz von Vorhofflimmern sowie schlechteren Resultaten im „Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Mild cognitive impairment – Activities of Daily Living“ (ADCS-MCI-ADL), als Indikator für die Alltagskompetenz. Innerhalb des chirurgischen Kollektivs konnte dies nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse ließen vermuten, dass eine längere Operations-, Aortenabklemm- und Bypasszeit Delir begünstigende Faktoren sein könnten. Die globale kognitive Funktion verschlechterte sich bei chirurgischen Patienten leicht zum Zeitpunkt E2, die Ergebnisse des Kurzzeitgedächtnisses blieben stabil. Bei den TAVI-Patienten kam es lediglich im Bereich der Konzentrationsfähigkeit zu einem leichten Abfall. Post-interventionell zeigten TAVI-Patienten mit Delir eine schlechtere globale kognitive Funktion und eingeschränkte Leistungen in den Domänen der sprachlichen Fähigkeiten, visuell-räumlich/konstruktiven Fähigkeiten sowie dem Langzeitgedächtnis. Bei den chirurgischen Patienten zeigte sich dies ausschließlich im Bereich des Langzeitgedächtnisses. Nach konventionellem AKE und Auftreten eines Delirs verschlechterten sich die globale kognitive Funktion, die sprachlichen und die visuell-räumlichen/konstruktiven Fähigkeiten verglichen zum prä-operativen Ausgangsniveau. Größere, längerfristige und multi-zentrische Untersuchungen stehen noch aus.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der Operations- (a), Aortenabklemm- (b) und Bypasszeit (c) jeweils in Minuten. Links jeweils die entsprechenden Zeiten für Patienten ohne Auftreten eines post-operativen Delirs, rechts für die Patienten mit post-operativem Delir. Der Box entspricht jeweils die Wertespanne vom 25%-Percentil bis zum 75 %-Percentil, der Strich dem Meridian und die Balken reichen bis max. 1,5 Boxlängen. Werte, die außerhalb dieses Bereichs liegen werden als Punkte dargestellt.

34

Abb. 2: Ergebnisse des RBANS (= Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status, a) und seiner Domänen Immediate Memory (b), Visuospatial/Constructional (c), Language (d), Attention (e), Delayed Memory (f) des chirurgischen Kollektivs („AKE“ = konventioneller Aortenklappenersatz) und des TAVI-Kollektivs („TAVI“ = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation). Die blauen Boxplots stellen jeweils die Ergebnisse zum Zeitpunkt E1 dar, die grünen jene zum Zeitpunkt E2. p* vergleicht die Werte zum Zeitpunkt E2 mit denen an E1 innerhalb der AKE-Patienten, p** innerhalb der TAVI-Patienten. Die Box entspricht jeweils der Wertespanne vom 25%-Percentil bis zum 75 %-Percentil, der Strich dem Meridian und die Balken reichen bis max. 1,5 Boxlängen. Werte die außerhalb dieses Bereichs liegen werden als Punkte dargestellt.

40

Abb. 3: Die einzelnen RBANS(= Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status)-Gesamtergebnisse („total score“) des AKE-Kollektivs (AKE = konventioneller Aortenklappenersatz) werden als Punkte dargestellt, unterteilt in Auftreten eines Delirs, oben die Ergebnisse prä-operativ (E1; a) und unten einige Tage nach der Intervention (E2; b).

49

Abb. 4: Ergebnisse des RBANS (= Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status; a) und seiner Domänen Immediate Memory (b), Visuospatial/Constructional (c), Language (d), Attention (e) and Delayed Memory (f) des AKE-Kollektivs (AKE = konventioneller Aortenklappenersatz) im Vergleich von Patienten mit Delir und ohne. Die blauen Boxplots stellen jeweils die Ergebnisse zum Zeitpunkt E1, die grünen zum Zeitpunkt E2 dar. Die Box entspricht jeweils der Wertespanne vom 25%-Percentil bis zum 75 %-Percentil, der Strich dem Meridian und die Balken reichen bis max. 1,5 Boxlängen. Werte, die außerhalb dieses Bereichs liegen, werden als Punkte dargestellt. 50

Abb. 5: Ergebnisse des RBANS (= Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status; a) und seiner Domänen Immediate Memory (b), Visuospatial/Constructional (c), Language (d), Attention (e) and Delayed Memory (f) der Patienten mit Auftreten eines post-operativen Delirs im Vergleich von AKE (konventioneller Aortenklappenersatz)- und TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation)-Patienten. Die blauen Boxplots stellen jeweils die Ergebnisse zum Zeitpunkt E1, die grünen zum Zeitpunkt E2 dar. Der Box entspricht jeweils die Wertespanne vom 25%-Percentil bis zum 75 %-Percentil, der Strich dem Meridian und die Balken reichen bis max. 1,5 Boxlängen. Werte die außerhalb dieses Bereichs liegen werden als Punkte dargestellt. 51

Abb. 6: Kognitionverlauf bis Zeitpunkt E3 (nach 3 Monaten). Linkes Diagramm (a) zeigt die RBANS (= Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) Total Scores des gesamten AKE-Kollektivs (AKE = konventioneller Aortenklappenersatz; n=22) zu den Zeitpunkten E1, E2 und E3. Das rechte Diagramm (b) unterscheidet zwischen Auftreten eines post-operativem Delirs (n=9) und kein post-operatives Delir (n=13). 52

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Patientencharakteristika des AKE-Kollektivs und des TAVI-Kollektivs bei Einschluss in die Studie. AKE = konventioneller Aortenklappenersatz. TAVI = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation. EuroScore = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. STS = Society of Thoracic Surgeons. NYHA = New York Heart Association. ADCS-MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – Mild cognitive impairment – Activities of Daily Living. EFS = Edmonton Frail Scale. GDS = Geriatric Depression Scale. SF12v2 = Medical Outcomes Study Short-Form Version 2. PCS = Physical Component Score. MCS = Mental Component Score. RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. MMSE = Minimental-State- Examination	31
Tab. 2: Post-prozedurale Komplikationen des AKE- und des TAVI-Kollektivs. AKE = konventioneller Aortenklappenersatz. TAVI = Transkatheter- Aortenklappen-Implantation	32
Tab. 3: Medikation zur Delirtherapie bei den Patienten nach konventionellem Aortenklappenersatz (AKE)	32
Tab. 4: Peri-prozedurale Daten nach konventionellem Aortenklappenersatz (AKE)	33
Tab. 5: Peri-prozedurale Daten unterteilt in Patienten mit bzw. ohne Auftreten eines post-operativen Delirs nach konventionellem Aortenklappenersatz (AKE)	33
Tab. 6: Peri-prozedurale Charakteristika des TAVI-Kollektivs. TAVI = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation	34
Tab. 7: Patientencharakteristika bei Einschluss mit bzw. ohne Auftreten eines	

post-operativen Delirs nach chirurgischem AKE und nach TAVI; p* univariate Varianzanalyse. AKE = konventioneller Aortenklappenersatz. TAVI = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation. EuroScore = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. STS = Society of Thoracic Surgeons. NYHA = New York Heart Association. ADCS-MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – Mild cognitive impairment – Activities of Daily Living. EFS = Edmonton Frail Scale. GDS = Geriatric Depression Scale. SF12v2 = Medical Outcomes Study Short-Form Version 2. PCS = Physical Component Score. MCS = Mental Component Score. RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. MMSE = Minimental-State-Examination 36

Tab. 8: Kognitionsergebnisse (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Ergebnisse des EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 PCS/MCS (Medical Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) prä- (E1) und unmittelbar post-interventionell (E2) unterteilt in Patienten nach AKE (= konventioneller Aortenklappenersatz) und nach TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation) 38

Tab. 9: Kognitionsverlauf (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Verlauf von EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 (= Medical Outcomes Study Short-Form Version 2) unterteilt in Patienten nach AKE (= konventioneller Aortenklappenersatz) und nach TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation). PCS = Physical Component Score. MCS = Mental Component Score 39

Tab. 10: Kognitionsergebnisse (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Ergebnisse des EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) prä- (E1) und unmittelbar post-interventionell (E2) sowie Ergebnisse des MMSE (= Minimental-State-Examination), ADCS-MCI-ADL (= Alzheimer's Disease Cooperative Study

– Mild cognitive impairment – Activities of Daily Living und GDS (= Geriatric Depression Scale) unterteilt in Patienten mit prä-operativem MCI (= Mild Cognitive Impairment) und ohne MCI nach AKE (= konventioneller Aortenklappenersatz) und nach TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation) 42

Tab. 11: Kognitionsverlauf (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Verlauf von EFS (= Edmonton Frail Scale), GDS (= Geriatric Depression Scale) und SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) nach TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation) unterteilt in Patienten mit prä-operativem und ohne MCI (= Mild Cognitive Impairment) 43

Tab. 12: Kognitionsverlauf (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Verlauf von EFS (= Edmonton Frail Scale) und SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) nach AKE (= konventioneller Aortenklappenersatz) unterteilt in Patienten mit prä-operativem und ohne MCI (= Mild Cognitive Impairment) 45

Tab. 13: Kognitionsergebnisse (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) sowie Ergebnisse des EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) prä-interventionell (E1) sowie unmittelbar post-interventionell (E2) unterteilt in Auftreten eines post-operativen Delirs und ohne post-operativen Delir nach AKE (= konventioneller Aortenklappenersatz) und nach TAVI (= Transkatheter-Aortenklappen-Implantation) 46

Tab. 14: Kognitionsverlauf (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Verlauf von EFS (= Edmonton Frail Scale),

SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) des AKE-Kollektivs (AKE = konventioneller Aortenklappenersatz) unterteilt in Auftreten eines post-operativen Delirs bzw. ohne post-operativem Delir 47

Tab. 15: Kognitionsverlauf (RBANS = Repeatable Battery of Assessment of Neuropsychological Status) und Verlauf von EFS (= Edmonton Frail Scale), SF12v2 PCS/MCS (= Mental Outcomes Study Short-Form Version 2 Physical Component Score/Mental Component Score) des TAVI- Kollektivs (TAVI = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation) unterteilt in Auftreten eines post-operativen Delirs bzw. ohne post-operativem Delir 48

8. Literaturverzeichnis

Abawi M, Nijhoff F, Agostoni P, Emmelot-Vonk MH, De Vries R, Doevendans PA, Stella PR. Incidence, predictive factors, and effect of delirium after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 160-168

Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller JJ, 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. Transcatheter aorticvalve replacement with a selfexpanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1790-1798

APA [American Psychiatric Association]. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5 (5. Aufl.). Arlington: American Psychiatric Association, 2013

Bakker RL, Osse RJ, Talen JH, Kappetein AP, Bogers AJ. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 544-549

Banach M, Kazmierski J, Kowman M, Okonski PK, Sobow T, Kloszewska I, Mikhailidis DP, Goch A, Banys A, Rysz J, Goch JH, Jaszewski R. Atrial fibrillation as a nonpsychiatric predictor of delirium after cardiac surgery: a pilot study. *Med Sci Monit* 2008; 14(5): 286-291

Balas MC, Deutschman CS, Sullivan-Marx EM, Strumpf NE, Alston RP, Richmond TS. Delirium in older patients in surgical intensive care units. *J Nurs Scholarsh* 2007; 39: 147-154

Baumgartner H, Falk V, Bax J, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017a; 38: 2739-2791

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM. Focus update on the echocardiographic assessment of

aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017b; 18: 254-275

Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease – a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *Circulation* 2006; 114: 84-231

Brown TM, Boyle MF. ABC of psychological medicine: Delirium. *BMJ* 2002; 325(7365): 644

Burkhardt CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 555-559

Cao C, Ang SC, Indraratna P, Manganas C, Bannon P, Black D, Tian D, Yan TD. Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Cardiothorac Surg* 2013; 2: 10-23

Cole MG, You Y, McCusker J, Ciampi A, Belzile E. The 6 and 12 month outcomes of older medical in-patients who recover from delirium. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 301-307

Colombo R, Corona A, Praga F, Minari C, Giannotti C, Castelli A, Raimondi F. A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 1026-1033

Cribier A, Eltachninoff 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* 2002; 106: 3006-3008

Daniel DWG, 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

Davis DHJ, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, Cunningham C, Polvikoski T, Sulkava R, MacLulich AMJ, Brayne C. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. Brain 2012; 135(9): 2809-2816

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

Eide LS, Ranhoff AH, Fridlund B, Haaverstad R, Hufthammer KO, Kuiper KK, Nordrehaug JE, Norekvål TM. Comparison of frequency, risk factors, and time course of postoperative delirium in octogenarians after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. Am J Cardiol 2015; 115: 802-809

Eide LS, Ranhoff AH, Fridlund B, Haaverstad R, Hufthammer KO, Kuiper KK, Nordrehaug JE, Norekvål TM. Readmissions and mortality in delirious versus non-delirious octogenarian patients after aortic valve therapy: a prospective cohort study. BMJ 2016; 6: 1-8

Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. Semin Respir Crit Care Med 2001a; 22: 115-126

Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Crit Care Med 2001b; 29: 1370-1379

Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). JAMA 2001c; 286: 2703-2710

Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289: 2983-2991

Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell Jr FE, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-1762

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

Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 210-220

Foreman B, Westwood AJ, Claassen J, Bazil CW. Sleep in the neurological intensive care unit: feasibility of quantifying sleep after melatonin supplementation with environmental light and noise reduction. *J Clin Neurophysiol* 2015; 32: 66-74

Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease – pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316-3326

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001; 56: 146-156

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 Disorder* 1997; 11: 33-39

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

Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweikert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light AW, Shintani AK,

Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 126-134

Gold DA. An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34(1): 11-34

Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, Selnes OA, McKhann GM. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol* 2010; 67: 338-344

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

Guenther U, Wrigge H, Popp J, Andorfer U, Muders T, Putensen C. German short version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit for routine delirium monitoring. *Anästh Intensivmed* 2009; 50: 592-600

Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C. Validity and reliability of the CAMICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care* 2010; 25: 144-151

Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, Brimmers K, Malik R, Stori S, Scheidemann M, Putensen C, Popp J. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Ann Surg* 2013; 257: 1160-1167

Hemmann K, Sirotina M, De Rosa S, Ehrlich JR, Fox H, Weber J, Moritz A, Zeiher AM, Hofmann I, Schächinger V, Doss M, Sievert H, Fichtlscherer S, Lehmann R. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 359-364

Hickey A, Barker M, McGee H, O'Boyle C. Measuring health-related quality of life in older patient populations: a review of current approaches. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 971-993

Hogan DB, Macknight C, Bergman H. Models, definitions and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15(3 suppl): 3-29

Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988; 9: 57-64

Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669-676

Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383(9920): 911-922

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

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

Jamieson WRE. Modern cardiac valve devices – bioprostheses and mechanical prostheses: state of the art. *J Cardiac Surg* 1993; 8(1): 89-98

Jones D, Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 465-471

Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, Nissen H, Petursson P, Kjeldsen BJ, Steinbrüchel DA, Olsen PS, Søndergaard L. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2021; 42: 2912-2919

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

Katznelson R, Djaiani G, Mitsakakis N, Lindsay TF, Tait G, Friedman Z, Wasowicz M, Beattie WS. Delirium following vascular surgery: increased incidence with preoperative β -blocker administration. *Can J Anesth* 2009; 56: 793-801

Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *J Psychosom Res* 2010; 69: 179-185

Khan MM, Herrmann N, Gallagher D, Gandell D, Femes SE, Wijeyesundera HC, Radhakrishnan S, Sun YR, Lanctot KL. Cognitive outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a metaanalysis. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 254-262

Kleikamp G, Maleszka A, Zittermann A, Korfer R. Surgical management of aortic valve stenosis. *Herz* 2006; 31: 670-675

Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaijff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114: 541-548

Koster S, Oosterveld FG, Hensens AG, Wijma A, van der Palen J. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1883-1887

Koster S, Hensens AG, van der Palen J. The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1469-1474

Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Risk factors of delirium after cardiac surgery: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011; 10: 197-204

Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Consequences of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 705-711

Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Prediction of delirium after cardiac surgery and the use of a risk checklist. *Eur J Cardiovasc Nur* 2013; 12: 284-292

Krauseneck T, Seemuller F, Krahenmann O, Schelling G, Padberg F. Psychiatric disorders in the ICU I: delirium. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006; 41: 720-726

Lai KSP, Herrmann N, Saleem M, Lanctôt KL. Cognitive outcomes following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2015; 2015: 209569

Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, Ehtisham A, Nold J, Agarwal S, Azocar R, Burke P. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients: *Crit Care Med* 2009; 37: 1898-1905

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 aorticvalve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-1607

Leon MB, Smith CR, Mack M., 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* 2016; 374: 1609-1620

Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Alu MC, Madhavan MV, Chau KH, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Blanke P, Leipsic JA, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Herrmann JC, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Lu M, Webb JG, Smith CR, Pibarot P. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(9): 1149-1161

Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 566-573

Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005594

Loponen P, Luther M, Wistbacka JO, Nissinen J, Sintonen H, Huhtala H, Tarkka MR. Postoperative delirium and health related quality of life after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 337-344

Luetz A, Balzer F, Radtke FM, Jones C, Citerio G, Walder B, Weiss B, Wernecke KD, Spies C. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists. *PloS One* 2014; 9: e110935

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380(18): 1695-1705

Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes, DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020; 382: 799-809

Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206-217

Maniar HS, Lindman BR, Escallier K, Avidan M, Novak E, Melby SJ, Damiano MS, Lasala J, Quader N, Singh Rao R, Lawton J, Moon MR, Helsten D, Pasque MK, Damiano RJ, Zajarias A. Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151(3): 815-823

Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 516-522

Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, Bergeron S, Arsenault M, Le Tourneau T, Ennezat PV, Pibarot P. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1390-1397

Martin BJ, Burth KJ, Arora RC, Baskett RZ. Delirium: a cause for concern beyond the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1114-1120

Mart MF, Pun BT, Pandharipande P, Jackson JC, Ely EW. ICU survivorship—the relationship of delirium, sedation, dementia, and acquired weakness. *Crit Care Med* 2012; 49(8): 1227

Mauri V, Reuter K, Körber MI, Wienemann H, Lee S, Eghbalzadeh K, Kuhn E, Baldus S, Kelm M, Nickenig G, Veulemans V, Jansen F, Adam M, Rudolph TK. Incidence, risk factors and impact on long-term outcome of postoperative delirium after transcatheter aortic valve replacement. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 645724

McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 457-463

Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, Truman B, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 955-962

Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 411-431

Mitnitski A, Song X, Skoog I, Broe GA, Cox JL, Grunfeld E, Rockwood K. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2184-2189

Miyazaki S, Yoshitani K, Miura N, Irie T, Inatomi Y, Ohnishi Y, Kobayashi J. Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 379-383

Nannapaneni S, Lee SJ, Kashiouris M, Elmer JL, Thakur LK, Nelson SB, Bowron CT, Danielson RD, Surani S, Ramar K. Preliminary noise reduction efforts in a medical intensive care unit. *Hosp Pract* 2015; 43: 94-100

Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 734–745

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2438-2488

Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A, Uzdavinys G. Incidence and precipitation factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 180-185

O’Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann intern Med* 2011; 154: 746-751

Otto CM. Valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2141-2151

Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33: 66-73

Pandharipande PP, Cotton BA, Shintani A, Thompson JL, Costabile S, Truman Pun B, Dittus RS, Ely EW. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1726-1731

Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369: 1306-1316

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

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

Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 479-484

Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, Bleiziffer S, de Jaegere PP, Gahl B, Anderson RH, Kappetein AP, Lange R, Serruys PW, Windecker S, Jüni P. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 443-451

Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1092-1097

Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensivecare unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 731-738

Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M, Karck M, Kopitz J. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med* 2010; 36: 2081-2089

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 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 Neuropsychol Dev Cogn Sect A* 1998; 20: 310-319

Rasch D, Guiard V. The Robustness of Parametric Statistical Methods. *Psychol Sci* 2004; 46: 175–208

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 PW, Kappetein AP. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1321-1331

Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489-495

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

Rolfson DB, Majumdar SR, Taher A, Tsuyuki RT. Development and validation of a new instrument for frailty. *Clin Invest Med* 2000; 23: 336.

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

Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 816-823

Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ, Milberg WP, King EG, Lipsitz LA, Levkoff SE, Marcantonio ER. Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 937–941

Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, McElhaney JE, Xie D, Sellke FW, Khabbaz K, Levkoff SE, Marcantonio ER. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63: 184-189

Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Ramlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation* 2009; 119: 229-236

Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, Marcantonio ER. Delirium: An independent predictor of functional decline after cardiac surgery: delirium and function after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc* 2010a; 58: 643-649

Rudolph JL, Schreiber KA, Culley PJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S, Marcantonio ER. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010b; 54: 663-667

Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367: 30-39

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

Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1874-1882

Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1338-1344

Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemmann S, Benk C, Schlensak C, Beyersdorf F. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 200-207

Siregar S, Groenwold RH, de Heer F, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Performance of the original EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 746-754

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

Sockalingam S, Parekh N, Israel Bogoch I, Sun J, Mahtani R, Beach C, Bollegalla N, Turzanski S, Seto E, Kim J, Dulay P, Scarrow S, Bhalerao S. Delirium in the postoperative cardiac patient: a review. *J Card Surg* 2005; 20: 560-567

Spies CD, Rommelspacher H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth Analg* 1999; 88: 946-954

Spies CD, Otter HE, Hüske B, Sinha P, Neumann T, Rettig J, Lenzenhuber E, Kox WJ, Sellers EM. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2230-2238

Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P, Grossmann E, Haneya A, Moritz S, Raffer M, Schmid C, Graf BM, Trabold B. Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor of prolonged mechanical ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 968-974

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: cardio vascular health study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634

Tilley E, Psaltis PJ, Loetscher T, Davis DH, Harrison SL, Kim S, Keage HA. Meta-analysis of prevalence and risk factors for delirium after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2018; 122(11): 1917-1923

Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 922-935

Tully PJ, Baker RA, Winefield HR, Turnbull DA. Depression, anxiety disorders and Type D personality as risk factors for delirium after cardiac surgery. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44: 1005-1011

Tse L, Bowering JB, Schwarz SK, Moore RL, Burns KD, Barr AM. Postoperative delirium following transcatheter aortic valve implantation: a historical cohort study. *Clin Res Cardiol* 2015; 62: 22-30

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, 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, 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, Schwitter 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 Heart J* 2012; 33: 2451-2496

Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Angelini A, Antunes M, Garcia Fernandez MA, Gohlke-Baerwolf CG, McMurray J, Otto C, Pierard L, Pomar JL, Prendergast B, Rosenhek R, Sousa Uva M, Tamargo J. Guidelines on the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-268

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sadaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2022; 43(7): 561-632

Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for intensive care delirium: a systematic review. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24: 98-107

Van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Pickkers P. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *CritCare* 2013; 17: R9

Veliz-Reissmuller G, Agüero Torres H, van der Linden J, Lindblom D, Eriksdotter Jonhagen M. Preoperative mild cognitive dysfunction predicts risk for postoperative delirium after elective cardiac surgery. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 172-177

Walther T, Dewey T, Borger MA, Kempfert J, Linke A, Becht R, Falk V, Schuler G, Mohr FW, Mack M. Transapical aortic valve implantation: step by step. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 276-283

Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care* 1996; 34: 220-233

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983; 17: 37-49

9. Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und gleichzeitig Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Alexander Ghanem für die Überlassung dieses Dissertationsthemas, für die exzellente wissenschaftliche Betreuung, sowie für die stets freundliche und umgehende Unterstützung bei etwaigen Fragen und Problemen.

Herrn Dr. med. Christopher Gestrich aus der Herzchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn danke ich ganz herzlich für seine Hilfsbereitschaft, sowie Verfügbarkeit bei jeglichen Anliegen bzgl. der herzchirurgischen Patienten.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Georg Nickenig, Direktor der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn, bedanke ich mich für die Möglichkeit der Erstellung dieser Dissertation in seiner Abteilung.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei den anderen Doktoranden unserer Arbeitsgruppe für die große Unterstützung bedanken. Durch ihre Arbeit haben sie teilweise einen nicht unerheblichen Anteil an dieser Promotionsschrift.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester, auf deren Rückhalt und Unterstützung ich mich jederzeit verlassen konnte und kann.