

Einfluss der Hirnmorphologie auf die Inzidenz klinisch inapparenter, cerebraler Embolisationen im Rahmen der kathetergestützten Aortenklappenimplantation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Marius Benjamin Wilsing

aus Niederkassel

2022

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Alexander Ghanem
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Farhad Bakhtiary

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.08.2022

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II mit den Schwerpunkten Kardiologie,
Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	8
1.1	Epidemiologie der degenerativen Aortenklappenstenose	8
1.2	Definition, Symptome und Diagnosestellung	8
1.3	Prognose und Therapieoptionen	9
1.4	Fragestellung der Dissertation	10
2.	Material und Methoden	16
2.1	Studienprotokoll	16
2.2	Anamnese	17
2.3	Risikoscores	17
2.4	Neuropsychologische Untersuchung	17
2.5	Laborchemische Untersuchung	17
2.6	Echokardiographie	17
2.7	Farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Blutgefäße	18
2.8	Linksherzkatheteruntersuchung	18
2.9	Interventionelle, kathetergestützte Aortenklappenimplantation	18
2.10	Magnetresonanztomographie	19
2.11	Auswertung der magnetresonanztomographischen Daten	20
2.12	Statistik	23
3.	Ergebnisse	25
3.1	Patientenkollektiv	25
3.2	Patienteneigenschaften	25
3.3	Prozedurale Eigenschaften	27
3.4	Ergebnisse der Auswertung der Magnetresonanztomographien	27
3.4.1	Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz	27
3.4.2	Hirnvolumen	28
3.4.3	Hirninfarkte	29
3.4.4	Lakunäre Hirninfarkte	31
3.4.5	Territorialinfarkte	32
3.4.6	Diffusionsstörungen	33

3.5	Statistische Auswertung	36
4.	Diskussion	46
5.	Zusammenfassung	53
6.	Abbildungsverzeichnis	54
7.	Tabellenverzeichnis	55
8.	Literaturverzeichnis	56
9.	Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

ACA	arteria cerebri anterior
ACM	arteria cerebri media
ACP	arteria cerebri posterior
ADC	apparent diffusion coefficient
A/M	Grenzgebiet zwischen arteria cerebri anterior und arteria cerebri media
A/M/P	Grenzgebiet zwischen arteria cerebri anterior, media und posterior
CHADS	Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke
DS	Diffusionsstörung
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery
HWS	Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz
M	arithmetischer Mittelwert
MMSE	Mini Mental State Examination
M/P	Grenzgebiet zwischen arteria cerebri media und arteria cerebri posterior
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NYHA	New York Heart Association
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
SD	Standardabweichung
SCE	Schutzvorrichtung gegen cerebrale Embolien
STS	Society of Thoracic Surgeons
TIA	transitorische ischämische Attacke
VB	vertebrobasiläres Versorgungsgebiet
VHS	ventrikuläre Hochfrequenzstimulation

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der degenerativen Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist einer der häufigsten Herzklappenfehler im Erwachsenenalter in Industrieländern. So beschreiben Iung et al. (2003) die Aortenklappenstenose als häufigsten Herzklappenfehler in Europa bei Patienten, die wegen eines Herzklappenfehlers behandelt werden, mit einem Anteil von 43,1 %. Nkomo et al. (2006) hingegen sehen aufgrund ihrer in den USA durchgeführten populationsbasierten Studie die Aortenklappenstenose nur als dritthäufigsten Herzklappenfehler mit einer Prävalenz von 0,4 % an. Einig sind sich beide Autoren in der Aussage, dass die Prävalenz der Aortenklappenstenose mit steigendem Alter zunimmt. In ihrem Review über die Epidemiologie von Herzklappenfehlern kommen Iung und Vahanian (2011) zu dem Schluss, dass die Zunahme der Prävalenz der Aortenklappenstenose mit steigendem Alter in Industrieländern ihre Begründung in degenerativen Prozessen findet.

1.2 Definition, Symptome und Diagnosestellung

Bei der Aortenklappenstenose führt die Reduktion der Öffnungsfläche der Aortenklappe zu einem systolischen Druckgradienten und dadurch zu einer Druckbelastung des linksventrikulären Myokards. Dadurch entwickelt sich im Verlauf eine Myokardhypertrophie. Weiterhin kommt es zu einer Abnahme der linksventrikulären systolischen Funktion. Vahanian et al. (2012) und Baumgartner et al. (2017) beschreiben in den Leitlinien der European Society of Cardiology und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery zum Umgang mit Herzklappenfehlern unter anderem die Symptomatik und die Kriterien zur Diagnosestellung der Aortenklappenstenose. Demnach kann sich die Aortenklappenstenose durch das Auftreten von Belastungsdyspnoe, Angina pectoris, Schwindel oder Synkopen manifestieren. Die Präsentation dieser Symptome kann dadurch verhindert bzw. abgeschwächt werden, dass die Patienten ihre körperlichen Aktivitäten, eventuell auch unbewusst, einschränken. So können Patienten lange asymptomatisch bleiben (Otto et al., 1997; Pellikka et al., 2005; Rosenhek et al., 2000, 2010). Hierzu trägt auch die degenerative Pathogenese der Aortenklappenstenose bei, welche mit Kalzifikationen an der Aortenklappe einhergeht und sich über einen langen

Zeitraum entwickelt. Dadurch kann sich die Diagnosestellung hinauszögern. Als diagnostische Instrumente führen Vahanian et al. (2012) und Baumgartner et al. (2017) die Auskultation des Herzens und die Echokardiographie auf. Das durch Auskultation zu erfassende Systolikum sollte zu weiteren diagnostischen Maßnahmen führen. Die Echokardiographie in Verbindung mit der Dopplertechnik ist in der Lage, die Diagnose „Aortenklappenstenose“ zu sichern und erlaubt die Einteilung in Schweregrade. Belastungstests, bildgebende Verfahren wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie, die Bestimmung von natriuretischen Peptiden und die retrograde Katheterisierung des linken Ventrikels werden ergänzend zu Diagnostik, Planung der Therapie und Einschätzung der Prognose eingesetzt.

1.3 Prognose und Therapieoptionen

Eine alleinige medikamentöse Therapie bietet sich nur zur Behandlung von Symptomen der degenerativen Aortenklappenstenose und Begleiterkrankungen an, da sie weder kausal wirkt noch die Prognose der Aortenklappenstenose verbessert. Deswegen sollte sie ausschließlich Patienten, für die weder der operative Aortenklappenersatz noch die interventionelle, kathetergestützte Aortenklappenimplantation als Therapieoption in Frage kommen, angeboten werden (Vahanian et al., 2012; Baumgartner et al., 2017). Ohne kausale Therapie nehmen sowohl die Mortalität als auch der Anteil kardiovaskulärer Ursachen an diesen Todesfällen mit steigendem Schweregrad der Aortenklappenstenose zu. Iivanainen et al. (1996) finden in ihrer Studie bei Patienten im Alter von 75 bis 86 Jahren mit leichter, mittelschwerer und schwerer Aortenklappenstenose eine Vier-Jahres-Mortalität von jeweils 32 %, 50 % und 76 %. Delesalle et al. (2019) beschreiben bei mittelschwerer Aortenklappenstenose mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion Zwei-, Vier- und Sechs-Jahres-Mortalitäten von jeweils 22 %, 36 % und 47 %. Bei van Gils et al. (2017) liegt die Vier-Jahres-Mortalität bei mittelschwerer Aortenklappenstenose mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ebenso bei 36 %. Während für asymptotische Patienten die Gefahr für einen plötzlichen Herztod gering ist, steigt sie sobald sich die ersten Symptome einstellen. In der Literatur werden mittlere Überlebensdauern von zwei bis drei Jahren beschrieben (Bonow et al., 2006). Die solitäre Ballonvalvulotomie eignet sich wegen der Tendenz zur Restenosierung und der niedrigen Überlebensraten lediglich als überbrückende Therapiemaßnahme (Otto et al., 1994).

Kausale Therapieverfahren stellen der operative Aortenklappenersatz sowie die interventionelle, kathetergestützte Aortenklappenimplantation dar, wobei das interventionelle Verfahren sich als Alternative zur Operation vor allem für ältere, multimorbide Patienten mit hohem operativem Risiko etabliert hat und dem operativen Verfahren hinsichtlich der Mortalität ebenbürtig ist. Smith et al. (2012) beschreiben die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach Eingriff mit 5,2 % für die interventionelle Aortenklappenimplantation und mit 8,0 % für den operativen Aortenklappenersatz. Auch bei mittlerem operativem Risiko hat sich das interventionelle Verfahren als gleichwertige Alternative gegenüber dem operativen Verfahren mit Zwei-Jahres-Mortalitäten von 16,7 % (interventionell) und 18,0 % (operativ) erwiesen (Leon et al., 2016). Mack et al. (2019) sehen das interventionelle Verfahren dem operativen Verfahren hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunktes Tod, Schlaganfall oder Rehospitalisierung nach einem Jahr mit 8,5 % versus 15,1 % sogar als überlegen an. Thyregod et al. (2019) finden nach fünf Jahren bezüglich des kombinierten Endpunktes Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die mit dem interventionellen oder dem operativen Verfahren behandelt worden waren.

1.4 Fragestellung der Dissertation

Viele Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Vergleich von interventioneller Aortenklappenimplantation und operativem Aortenklappenersatz. Eine wichtige Rolle bei der Betrachtung der beiden Verfahren spielen Komplikationen, welche periinterventionell auftreten können. Eine dieser Komplikationen von besonderem Interesse stellen cerebrale Mikroembolisationen dar. Nach Durchführung interventioneller, kardiovaskulärer Prozeduren werden in postinterventionell durchgeführten kranialen Magnetresonanztomographien cerebrale Diffusionsstörungen mit hoher Inzidenz nachgewiesen. Bei der Durchführung interventioneller Prozeduren werden sowohl Aorta als auch Aortenklappe mechanischen Reizen ausgesetzt. Dadurch kann sich kalzifiziertes Material lösen und verschleppt werden. Diffusionsstörungen des Hirngewebes in postinterventionell durchgeführten kranialen, diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographien werden als radiologisches Korrelat von durch dieses gelöste Material verursachten Mikroembolisationen angesehen. In der Literatur schwanken die Angaben zu den Inzidenzen dieser cerebralen Diffusionsstörungen bzw. Mikroembolisationen nach

interventioneller, kathetergestützter Aortenklappenimplantation zwischen 70 % und 88 % (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Pagnesi et al., 2016; Testa et al., 2018; Woldendorp et al., 2021).

Besonderes Augenmerk bei der Betrachtung cerebraler Mikroembolisationen liegt auf deren Auswirkungen auf Veränderungen des Hirngewebes sowie der Beeinträchtigung der neuropsychologischen Funktion im Laufe des Lebens der Betroffenen.

Ghanem et al. (2010) und Knipp et al. (2013) untersuchten Patienten mit unmittelbar postinterventionell neu aufgetretenen cerebralen Mikroembolisationen drei Monate nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation. Erhoben wurden die National Institutes of Health Stroke Scale bzw. die Mini Mental State Examination und modified Rankin scale. Die Autoren sehen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem neuropsychologischen Status vor und nach der Intervention bei Patienten, die von cerebralen Mikroembolisationen betroffen waren.

Ghanem et al. (2013a) und Musa et al. (2019) beurteilten den neuropsychologischen Status bzw. die Fähigkeit zu einer unabhängigen Lebensführung der von cerebralen Mikroembolisationen betroffenen Patienten ein Jahr nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation durch Erhebung verschiedener neuropsychologischer Funktionstests und Scores wie z.B. des instrumental activities of daily living score, des Barthel Index und der Mini Mental State Examination. Beide Autoren finden ein Jahr nach dem Eingriff keine Verschlechterung der neuropsychologischen Funktion betroffener Patienten im Vergleich zum Zustand vor der Intervention.

Die Beurteilung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation liefern Ghanem et al. (2013b). Untersucht wurden von postinterventionell aufgetretenen cerebralen Mikroembolisationen betroffene Patienten mittels Erhebung der National Institutes of Health Stroke Scale und der Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. Auch diese Untersuchung zeigt keinen Anhalt dafür, dass betroffene Patienten eine Reduktion der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit erleiden. Als unabhängiger Risikofaktor für die Verschlechterung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit wird ein hohes Patientenalter beschrieben.

Ghanem et al. (2017) untersuchten Patienten, die sich einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation unterzogen, kurz vor und kurz nach der Intervention sowie nach drei Jahren. Durchgeführt wurden unter anderem kraniale Magnetresonanztomographien und eine neuropsychologische Untersuchung mittels Mini Mental State Examination. Eine Assoziation von cerebralen Mikroembolisationen und Verschlechterung der neuropsychologischen Funktion beobachteten die Autoren auch in diesem Patientenkollektiv nicht.

Im Hinblick auf morphologische Veränderungen waren in dem Patientenkollektiv von Ghanem et al. (2017) nach drei Jahren nur bei einem Bruchteil der postinterventionell aufgetretenen cerebralen Mikroembolisationen lokale Residuen nachweisbar. Als mögliche Ursache für eine Verschlechterung der neuropsychologischen Funktion werden klinisch asymptomatisch stattgehabte Hirninfarkte diskutiert. Nur ein kleiner Anteil dieser stummen Hirninfarkte kann ätiologisch auf cerebrale Mikroembolisationen zurückgeführt werden. Andere Studien stellen zwar einen Zusammenhang zwischen der Abnahme der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit und cerebralen Embolisationen bzw. stummen Hirninfarkten her, untersuchten diese aber nicht im Zusammenhang mit einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation, sondern nach Durchführung eines herzchirurgischen Eingriffes bzw. im Rahmen einer populationsbasierten Studie mit älteren, gesunden Probanden (Barber et al., 2008; Vermeer et al., 2003). Über die Durchführung interventioneller, kardiovaskulärer Prozeduren hinaus werden sowohl Vorhofflimmern als auch Thrombosen von Aortenklappenprothesen als von Interventionen unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von cerebralen Mikroembolisationen und stummen Hirninfarkten diskutiert (Nombela-Franco et al., 2012; Pache et al., 2016).

Obwohl cerebrale Diffusionsstörungen als das radiologische Korrelat von gelösten Mikroemboli betrachtet werden, sind aktuell keine unabhängigen Risikofaktoren für deren Auftreten bekannt. Bei den zuvor beschriebenen hohen Raten von cerebralen Diffusionsstörungen nach interventioneller Aortenklappenimplantation ist es deshalb von besonderem Interesse diese Risikofaktoren zu finden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Beziehung zwischen der in der Magnetresonanztomographie dargestellten

Morphologie des Hirngewebes und dem Auftreten neuer cerebraler Diffusionsstörungen nach interventioneller Aortenklappenimplantation näher zu beleuchten.

Die Betrachtung der Hirnmorphologie umfasst die Parameter Hirnvolumen, Hirninfarkte und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz.

Die Literatur stellt eine Vielzahl ätiologischer Mechanismen dar, welche zu einer Reduktion des Hirnvolumens im Sinne einer Hirnatrophie führen. Zum Tragen kommen ein normaler Alterungsprozess, neurodegenerative Erkrankungen, inflammatorische Prozesse, cerebrale Ischämie sowie Hypoxie, Traumata, chronischer Alkoholabusus und Intoxikationen. Den normalen Alterungsprozess als Ursache einer sich über einen Beobachtungszeitraum mehrerer Jahre entwickelnden magnetresonanztomographisch nachweisbaren Reduktion des Hirnvolumens bei Erwachsenen ohne kognitive Einschränkungen beschreiben Bagarinao et al. (2022), Hedman et al. (2012), Mueller et al. (1998) und Resnick et al. (2003). Dabei stellt sich dar, dass die Geschwindigkeit des Prozesses mit steigendem Alter zunimmt. Mehrere Studien zeigen, dass neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Chorea Huntington und Multiple Sklerose zur Entwicklung einer Hirnatrophie beitragen (Filippi et al., 2020; Frisoni et al., 2010; Kuhl et al., 1982; Tedeschi et al., 2005). Munir et al. (2019) sehen einen Zusammenhang zwischen der beschleunigten Entwicklung einer Hirnatrophie nach transitorischer ischämischer Attacke im Gegensatz zu gesunden Probanden. Darüber hinaus beschleunigen stattgehabte Schädel-Hirn-Traumata das Voranschreiten einer Hirnatrophie (Harris et al., 2019). Die Beziehung zwischen der Menge von chronisch konsumiertem Alkohol und damit einhergehender Hirnatrophie zeigen Paul et al. (2008) in ihrer Studie auf.

Die Erfassung der Hirninfarkte erfolgte anhand der drei Entitäten Hirninfarkt, Territorialinfarkt und lakunärer Hirninfarkt. Für die Begriffe Hirninfarkt und Territorialinfarkt existieren in der Medizin etablierte Definitionen. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2021) beschreibt in der Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ einen Hirninfarkt als das radiologische Korrelat eines ischämischen Hirnparenchymschadens. Dabei liegt der Ischämie ein arterieller Gefäßverschluss zugrunde, welcher ätiologisch auf einen Thrombus bzw. einen Embolus, mikroangiopathische Veränderungen oder auf Störungen in der Hämodynamik zurückgeführt werden kann. Seit mehreren Jahrzehnten

existiert die Hypothese, dass lakunäre Hirninfarkte pathophysiologisch auf dem Verschluss cerebraler Perforansarterien beruhen (Bamford und Warlow, 1988; Fisher, 1968). In ihrer Übersichtsarbeit beschreiben Bailey et al. (2012) ebenso den Verschluss cerebraler Perforansarterien als hauptursächlich für die Entstehung von lakunären Hirninfarkten. Mikroangiopathische Veränderungen cerebraler Blutgefäße sollen die Entstehung von Gefäßverschlüssen und somit von lakunären Infarkten begünstigen. Als der Mikroangiopathie zugrunde liegende Mechanismen werden Verdickung sowie Inflammation der Gefäßwände, Verlust muskulärer und elastischer Fasern, Aneurysmen, Blutungen und Atherosklerose diskutiert. Duering et al. (2013) beschreiben ebenso die Mikroangiopathie cerebraler Blutgefäße als Risikofaktor, jedoch betonen sie die Beziehung zwischen lakunären Infarkten und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz und nehmen Abstand von der Hypothese, dass die Entstehung von lakunären Infarkten allein durch den Verschluss von Perforansarterien bedingt ist. Dabei legen die Autoren besonders Augenmerk auf die Entstehung von lakunären Infarkten in unmittelbarer Nachbarschaft zu Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz.

Auch die Pathophysiologie der Entstehung von Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz ist Gegenstand aktueller Forschung. Breteler et al. (1994) stellen die generelle Assoziation von Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz mit stattgehabten Schlaganfällen, Myokardinfarkten und Veränderungen von Parametern der Hämostase dar. Darüber hinaus wird der Einfluss von arterieller Hypertonie und Höhe des Serumcholesterins beschrieben. Auch Garnier-Crussard et al. (2020) stellen den Zusammenhang zu hohem Patientenalter und arterieller Hypertonie dar. Den Risikofaktor arterielle Hypertonie bestätigen Wartolowska und Webb (2021). Darüber hinaus zeigen sie den Stellenwert von Diabetes mellitus, Tabakkonsum und Veränderungen der arteriellen Blutgefäße als Risikofaktoren auf. Über die Ursachen für die Entstehung sowohl von Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz als auch von lakunären Infarkten hinaus betonen Wardlaw et al. (2013) die Entwicklung einer Endotheldysfunktion kapillärer Blutgefäße, welcher vielfältige Grunderkrankungen und Pathophysiologien zugrunde liegen können. Huang et al. (2022) stellen eine Beziehung zwischen der Höhe von Werten inflammatorischer Serummarker und damit einhergehender Veränderungen der cerebralen Perfusion und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz her. Duering

et al. (2013), Potter et al. (2010) und Wardlaw et al. (2003) stellen heraus, dass der Pathogenese von lakunären Infarkten und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz teilweise die gleichen Mechanismen zugrunde liegen und sich ihre Entstehung zeitlich und kausal überlagert. Besonderes Interesse gilt der Entwicklung einer Endotheldysfunktion und dem dadurch verursachten Verlust der Blut-Hirn-Schranke. Aktuelle Untersuchungen richten ihren Fokus vermehrt auch auf die der Entstehung von lakunären Infarkten und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz zugrundeliegende Genetik (Armstrong et al., 2020; Malik et al., 2021; Rannikmäe et al., 2017; Traylor et al., 2016, 2021, 2022).

Die Untersuchung der Beziehung zwischen Hirnmorphologie und Diffusionsstörungen soll die Rolle der Hirnmorphologie als Prädiktor für neue cerebrale Diffusionsstörungen und somit die Relevanz der Magnetresonanztomographie als diagnostisches Werkzeug zur Abschätzung des periprozeduralen Risikos darstellen. Dazu sollen anhand von Magnetresonanztomographien, welche sowohl vor als auch nach der interventionellen, kathetergestützten Aortenklappenimplantation durchgeführt werden, auf der einen Seite die sich vor dem Eingriff darstellende Hirnmorphologie und auf der anderen Seite die sich nach dem Eingriff darstellenden cerebralen Diffusionsstörungen untersucht werden. Die darauffolgende statistische Ausarbeitung soll die Beziehung zwischen der Hirnmorphologie und den cerebralen Diffusionsstörungen beschreiben.

2. Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

Die Erhebung der vorliegenden Daten erfolgte von November 2008 bis März 2013. Erhoben wurden die Daten in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II sowie in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt. Die Richtlinien der Deklaration von Helsinki wurden erfüllt. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung in die Durchführung. Die Durchführung der Studie erfolgte in Kooperation mit der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Bonn. Alle Patienten, die sich im Zeitraum der Datenerhebung einer interventionellen, kathetergestützten Aortenklappenimplantation unterzogen, kamen zum Einschluss in die Studie in Frage. Die Indikation zur Durchführung der interventionellen, kathetergestützten Aortenklappenimplantation wurde durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kardiologen und Kardiochirurgen gestellt. Die von Vahanian et al. (2008) beschriebenen Empfehlungen wurden zur Indikationsstellung herangezogen. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen die Durchführung einer Magnetresonanztomographie nicht möglich war. Gründe dafür waren implantierte, nicht MRT-fähige Geräte oder Prothesen sowie die Ablehnung der MRT-Untersuchung durch den Patienten. Das Studienprotokoll sah vor, sowohl vor der Intervention als auch danach eine kraniale Magnetresonanztomographie durchzuführen. Weiterhin erfolgte vor der Intervention die Erhebung einer Anamnese. Zur Abschätzung der periprozeduralen Risiken wurden der Logistische Euro Score, der STS Score mortality und der STS Score permanent stroke berechnet. Vor und nach Intervention wurden neuropsychologische und laborchemische Untersuchungen durchgeführt. Darüber hinaus wurden vor Intervention eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie, eine farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Blutgefäße und eine Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt.

2.2 Anamnese

Bei der Anamnese erfolgte die Feststellung des Geschlechts, des Alters, der Vorerkrankungen und der kardiovaskulären Risikofaktoren Body Mass Index, NYHA-Klasse, CHADS₂-Score und Tabakkonsum.

2.3 Risikoscores

Zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos wurden der Logistische Euro Score (Roques et al., 1999) und der STS Score mortality (Hemmann et al., 2013) berechnet. Zur Abschätzung des Risikos eines Schlaganfalles wurde der STS Score permanent stroke berechnet.

2.4 Neuropsychologische Untersuchung

Vor und nach Intervention wurden die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, Muir et al., 1996; Adams et al., 1999; Frankel et al., 2000), die Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) und die Mini Mental State Examination (MMSE) durchgeführt.

2.5 Laborchemische Untersuchung

Vor der Intervention wurde der Kreatininwert bestimmt. Vor und nach Intervention erfolgte die Bestimmung der Neuronenspezifischen Enolase.

2.6 Echokardiographie

Es wurden sowohl transthorakale als auch transösophageale echokardiographische Untersuchungen durchgeführt. Die Untersuchungen wurden mit den zum jeweiligen Zeitpunkt zur Verfügung stehenden, handelsüblichen Ultraschallgeräten durchgeführt. Erhoben wurden die Morphologie und Funktion der Herzhöhlen und des Klappenapparates sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und der systolische Druckgradient über der Aortenklappe. Der Untersuchungsablauf für die transthorakale Untersuchung folgte den von Reeves et al. (2007) beschriebenen Empfehlungen der American Society of Echocardiography.

2.7 Farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Blutgefäße

Es erfolgte die Darstellung der Morphologie und Atherosklerose sowie der Flussgeschwindigkeit und des Flussprofils des Blutstroms der arteriellen hirnversorgenden Blutgefäße. Dazu wurde die Continuous Wave Dopplertechnik benutzt (Landwehr et al., 2001). Die Untersuchungen wurden mit den zum jeweiligen Zeitpunkt zur Verfügung stehenden, handelsüblichen Ultraschallgeräten durchgeführt.

2.8 Linksherzkatheteruntersuchung

Bei der Linksherzkatheteruntersuchung erfolgten eine Koronarangiographie zur Darstellung der Morphologie und Funktion der Koronararterien, eine Lävokardiographie zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion und des systolischen Druckgradienten über der Aortenklappe sowie eine Aortographie zur Darstellung der Morphologie der Aorta.

2.9 Interventionelle, kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Die Intervention erfolgte unter Sedierung der Patienten. Nach Durchführung einer Lokalanästhesie erfolgte die perkutane Punktion der rechten arteria femoralis in Seldingertechnik. Zum postinterventionellen Verschluss wurde ein perkutanes Nahtsystem eingebracht. Zur Durchführung der Angiographie wurde die linke arteria femoralis und zum Einbringen eines passageren Herzschrittmachers die linke vena femoralis punktiert. Zunächst wurde zur Mobilisierung der Aortenklappensegel eine Ballonvalvulotomie unter ventrikulärer Hochfrequenzstimulation durchgeführt. Bei einer kleinen Anzahl von Prozeduren wurde auf die Ballonvalvulotomie vor Implantation verzichtet. Danach wurde die Aortenklappenprothese retrograd eingebracht, positioniert und durch Ballondilatation unter ventrikulärer Hochfrequenzstimulation entfaltet. In einigen Fällen war eine Nachdilatation der Klappenprothese notwendig. Bei den selbstexpandierenden Klappentypen entfielen die Ballondilatation sowie die ventrikuläre Hochfrequenzstimulation. Zum Einsatz kamen insgesamt fünf verschiedene Typen von Aortenklappenprothesen. Bei wenigen Patienten wurde eine Schutzvorrichtung gegen cerebrale Embolien eingesetzt.

2.10 Magnetresonanztomographie

Die Durchführung der magnetresonanztomographischen Untersuchungen erfolgte an einem 1,5-Tesla- (Philips Intera) oder einem 3-Tesla- (Philips Ingenia) Magnetresonanztomographen (Philips Healthcare, Best, Niederlande). Das Protokoll der Bildgebung umfasste eine transversale T2-gewichtete Turbospinecho-Sequenz (Sequenzparameter: Repetitionszeit/Echozeit 1,5-Tesla-MRT: 4800/100 ms, 3-Tesla-MRT: 3300/80 ms, Matrix: 128x256, Schichtdicke 5 mm, Schichtlücke 1 mm), eine transversale Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery (FLAIR)-Sequenz (Sequenzparameter: Repetitionszeit/Echozeit 1,5-Tesla-MRT: 6000/120 ms, 3-Tesla-MRT: 12000/140 ms, Matrix: 128x256, Schichtdicke 5 mm, Schichtlücke 1 mm) und für die diffusionsgewichtete Bildgebung eine Spinecho-Echoplanarpuls-Sequenz (Sequenzparameter: Repetitionszeit/Echozeit 1,5-Tesla-MRT: 2921/78 ms, 3-Tesla-MRT: 3866/47 ms, Matrix: 128x256, Schichtdicke 5 mm, Schichtlücke 1 mm). Die diffusionsgewichtete Bildgebung wurde mit b-Werten für den Diffusionswichtungsfaktor von 0, 500 und 1000 s/mm² durchgeführt. Für die diffusionsgewichtete Bildgebung wurde der effektive Diffusionskoeffizient (ADC [Apparent diffusion coefficient] -Karte) berechnet. Die diffusionsgewichtete Bildgebung stellt die Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe dar (Stejskal und Tanner, 1965). Ist diese durch pathologische Vorgänge gestört, wird dies in der diffusionsgewichteten Bildgebung sichtbar. Ermöglicht wird dies durch Schaltung eines Dephasierungsgradienten gefolgt von einem Rephasierungsgradienten zwischen Hochfrequenzimpuls und Auslesung. Bei uneingeschränkter Diffusion ist die komplette Rephasierung durch die Bewegung der Wassermoleküle nicht möglich. Daraus resultiert ein niedriges T2-Signal. Ist die Diffusion hingegen gestört, kann der Rephasierungsgradient den Dephasierungsgradienten aufheben. Es resultiert ein hohes T2-Signal. Zur Reduktion von Artefakten wurde eine Einzelschusstechnik angewendet (Gass et al., 1999). Kommt es durch Mikroembolisationen zu einer Ischämie und konsekutiv zu einem lokalen, zytotoxischen Hirnödem, kann die daraus resultierende Diffusionsstörung dargestellt werden (Heiland und Sartor, 1999). Da aber mehrere Faktoren Einfluss auf die Bildinformation der Diffusionswichtung nehmen, werden nur Areale als diffusionsgestört angesehen, die in der korrespondierenden ADC-Karte hypointens erscheinen. Dadurch ist es möglich, sogenannte Durchscheineffekte, die zu einem hyperintensiven Signal in der Diffusionswichtung führen können, aber kein

korrespondierendes hypointenses Signal in der ADC-Karte aufweisen, zu erkennen und somit nicht als diffusionsgestört zu werten (Beauchamp und Bryan, 1998; Burdette et al., 1999). Die T2-gewichtete Bildgebung eignet sich in Verbindung mit der FLAIR-Sequenz, welche zu einer Unterdrückung des in der T2-Wichtung hyperintensiven Signals von freien Flüssigkeiten wie Liquor führt, zur Erhebung hirmorphologischer Befunde.

2.11 Auswertung der magnetresonanztomographischen Daten

Die Auswertung der gewonnenen MRT umfasste die Messung neu aufgetretener Diffusionsstörungen auf der einen Seite und folgender hirmorphologischer Parameter auf der anderen Seite: Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz, Hirnvolumen, Hirninfarkte, lakunäre Hirninfarkte und Territorialinfarkte. Diffusionsstörungen wurden anhand postinterventioneller, diffusionsgewichteter MRT mit einem b-Wert von 1000 s/mm² bestimmt. Die Messung der hirmorphologischen Parameter erfolgte an präinterventionellen, FLAIR- und T2-gewichteten MRT. Bei Patienten, die keine präinterventionelle MRT durchlaufen hatten, wurde dazu auf postinterventionelle MRT zurückgegriffen. Um sicherzustellen, dass es sich bei den hirmorphologischen Parametern, welche durch Auswertung postinterventioneller MRT gewonnen wurden, nicht um neue, prozedural bedingte, sondern tatsächlich um länger bestehende morphologische Veränderungen handelte, wurden nur Veränderungen ausgewertet, die keine Entsprechung in der Diffusionswichtung hatten. Für die Parameter Diffusionsstörung, Infarkt, lakunärer Infarkt und Territorialinfarkt wurden jeweils die Anzahl und das Volumen der einzelnen Läsionen in den verschiedenen Versorgungsgebieten der Hirnarterien bestimmt. Durchgeführt wurden diese Messungen mithilfe des frei erhältlichen Computerprogramms ITK-SNAP. ITK-SNAP dient zum einen als radiologisches Bildbetrachtungsprogramm und zum anderen zur manuellen und halbautomatischen Messung von Volumina durch die Segmentierung des jeweils im Zentrum des Interesses stehenden Areals. Die Segmentierung wird über alle Schnittebenen der MRT durchgeführt, welche das betreffende Areal enthalten. Diese Segmentierungen führt das Programm zu einer Volumetrie zusammen (Yushkevich et al., 2006). Die vorliegenden Auswertungen wurden mit ITK-SNAP, Version 2.4.0 vorgenommen. Die Volumina der Parameter Diffusionsstörung, Infarkt, lakunärer Infarkt und Territorialinfarkt wurden manuell gemessen. Als Diffusionsstörungen wurden Areale

gewertet, welche in der Diffusionswichtung hyperintens und in der korrespondierenden ADC-Karte hypointens zur Darstellung kamen. Die Analyse von Infarkten, lakunären Infarkten und Territorialinfarkten wurde an FLAIR-gewichteten MRT vorgenommen. Infarkte stellen hyperintense Areale dar, welche nicht das komplette Versorgungsgebiet einer Hirnarterie einnehmen. Lakunäre Infarkte repräsentieren hypointense Areale, die von einem hyperintensem Randsaum umgeben sind. Das hypointense Innere der lakunären Infarkte erscheint dabei im Vergleich in der T2-Wichtung als liquorisointenses Signal. Territorialinfarkte erscheinen als hyperintense Areale, die annähernd das komplette Versorgungsgebiet einer Hirnarterie betreffen. Areale, die in der T2-Wichtung durch ein liquorisointenses Signal den Verlust von Hirngewebe durch einen Territorialinfarkt anzeigen, wurden in die Berechnung des Volumens einbezogen. Die Zuordnung der Läsionen zu den einzelnen Versorgungsgebieten der Hirnarterien erfolgte auf Grundlage der beiden Arbeiten von Tatu et al. zu den arteriellen Territorien von Hirnhälften, Hirnstamm und Kleinhirn (Tatu et al., 1996, 1998). Die dort beschriebenen arteriellen Blutgefäße wurden nach ihrer jeweiligen Ursprungsarterie zu insgesamt vier Gebieten der arteriellen Versorgung zusammengefasst: arteria cerebri anterior (ACA), arteria cerebri media (ACM), arteria cerebri posterior (ACP) und vertebrobasiläres Versorgungsgebiet (VB) exklusive des Gebiets der ACP. Zur Bestimmung der Lage von Läsionen, die im Grenzgebiet benachbarter arterieller Territorien lagen, wurden nach dem Vorbild von Gensicke et al. (2013) drei arterielle Grenzgebiete definiert: zwischen arteria cerebri anterior und arteria cerebri media (A/M), zwischen arteria cerebri media und arteria cerebri posterior (M/P) und zwischen arteria cerebri anterior, arteria cerebri media und arteria cerebri posterior (A/M/P). Abbildung 1 zeigt am Beispiel von Diffusionsstörungen die Zuordnung einzelner Läsionen zu den genannten arteriellen Territorien.

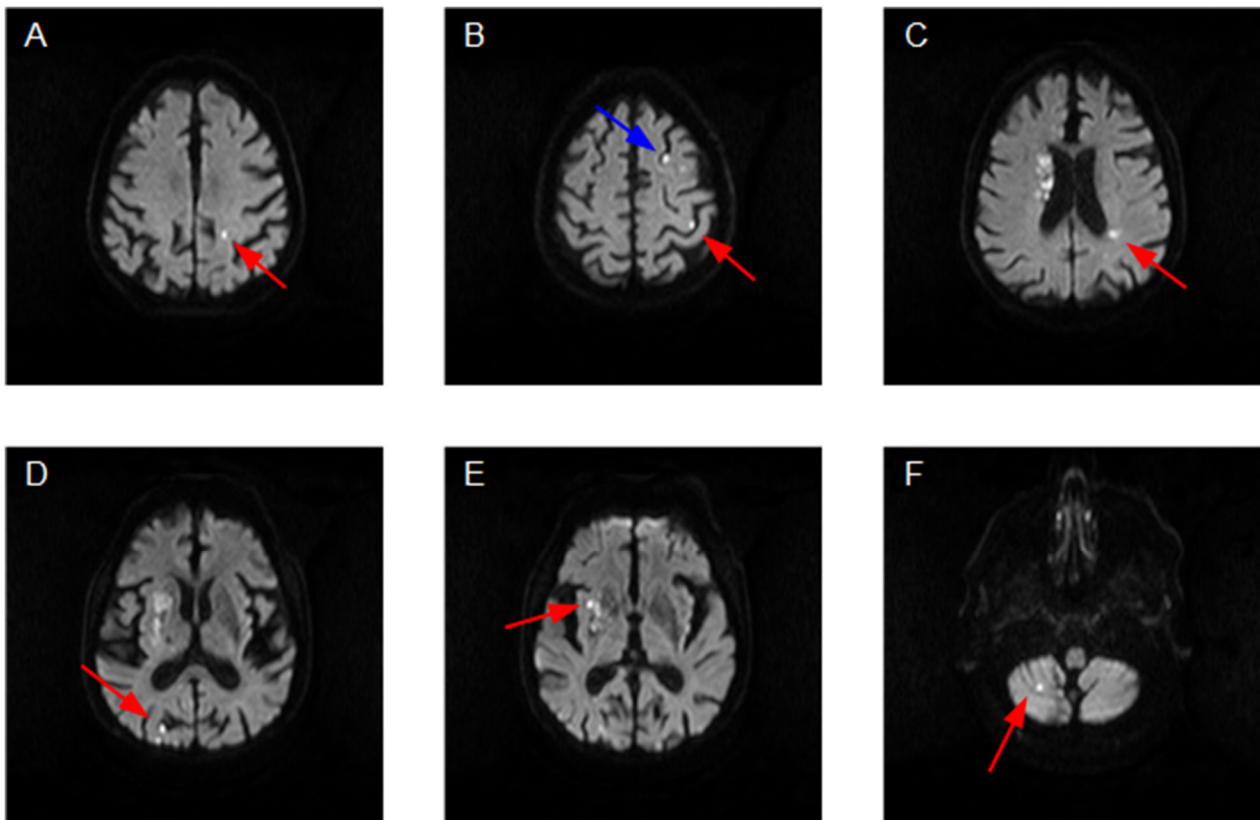


Abb. 1: Arterielle Territorien

Zuordnung von Läsionen zu den arteriellen Territorien am Beispiel von Diffusionsstörungen in der diffusionsgewichteten MRT

oben jeweils in der linken Hemisphäre, A: ACA; B: A/M (blauer Pfeil), ACM (roter Pfeil); C: M/P,

unten jeweils in der rechten Hemisphäre, D: ACP; E: A/M/P; F: VB

Abkürzungen:

ACA arteria cerebri anterior

ACM arteria cerebri media

ACP arteria cerebri posterior

A/M Grenzgebiet zwischen arteria cerebri anterior und arteria cerebri media

A/M/P Grenzgebiet zwischen arteria cerebri anterior, media und posterior

M/P Grenzgebiet zwischen arteria cerebri media und arteria cerebri posterior

VB vertebrobasiläres Versorgungsgebiet

Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz sind definiert als im Hirngewebe disseminiert liegende Hyperintensitäten in der FLAIR-Wichtung, die unabhängig von den Gebieten der arteriellen Versorgung auftreten. Ausgewertet wurde, getrennt für beide Hemisphären, das Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz mithilfe von ITK-SNAP. Dabei wurde mit einem halbautomatischen Verfahren gearbeitet. Dazu zieht das Programm Kontrastunterschiede zwischen den Hyperintensitäten in der weißen

Hirnsubstanz und dem umliegenden Hirngewebe heran. Die Grenze im Kontrastunterschied nach der die Hyperintensitäten als solche gewertet wurden, wurde manuell ermittelt. Nach dieser halbautomatischen Bestimmung des Volumens erfolgte eine manuelle Nachbearbeitung. Die Messung des Hirnvolumens erfolgte in zwei Arbeitsschritten. Zuerst wurden mit dem Brain Extraction Tool des frei erhältlichen Computerprogramms FSL die Schnittbilder von extracerebralen Strukturen befreit, sodass die Bildinformation nur noch Hirngewebe und Liquor enthielt. Danach wurden die neu entstandenen Schnittbilder mithilfe von ITK-SNAP nachbearbeitet. Dazu wurden alle Strukturen (Knochen, extrakranielle Gewebe, Augen, nervus opticus), die weder Hirngewebe noch Liquor entsprachen und nicht vom Brain Extraction Tool erkannt worden waren, markiert und von weiteren Messungen ausgeschlossen. Weiterhin wurden auf Grundlage der Unterschiede im Kontrast zwischen Hirngewebe und Liquor die Volumina dieser beiden Kompartimente halbautomatisch bestimmt. Auch hier erfolgte eine manuelle Nachbearbeitung. Die vorliegenden Auswertungen wurden mit FSL, Version 4.0 durchgeführt.

2.12 Statistik

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten wurde mithilfe des Computerprogramms IBM SPSS Statistics, Version 27 vorgenommen. Berechnet wurden die Lageparameter arithmetischer Mittelwert und Median sowie die Standardabweichung. Zur Untersuchung von Unterschieden zwischen Gruppen kam bei nominalen Daten der Exakte Test nach Fisher und bei ordinalen Daten der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Für metrische Daten wurde der t-Test für unverbundene Stichproben genutzt. Im Falle von verbundenen Stichproben wurde auf den t-Test für gepaarte Stichproben zurückgegriffen. Das Signifikanzniveau für Hypothesen wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Für ungerichtete Hypothesen wurde die zweiseitige Signifikanz berechnet. Für die Parameter der Hirnmorphologie wurde im Sinne einer gerichteten Hypothese die einseitige Signifikanz berechnet. Die Hypothese besagt, dass in der Gruppe der Patienten mit Diffusionsstörungen eine höhere Anzahl oder ein höheres Volumen von Hyperintensitäten in der weißen Hirnschicht, Hirninfarkten, lakunären Hirninfarkten oder Territorialinfarkten vorliegt. Lediglich für den hirmorphologischen Parameter des Hirnvolumens wurde eine ungerichtete Hypothese aufgestellt und somit die zweiseitige

Signifikanz berechnet. Korrelationskoeffizienten für bivariate Korrelationen wurden nach Pearson berechnet. Prozentangaben, welche aus eigenen Berechnungen hervorgegangen sind, wurden auf ganze Zahlen gerundet. Bei anderen Dezimalzahlen erfolgte die Rundung in der Regel auf eine Dezimalstelle.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 119 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei allen Patienten wurde eine postinterventionelle MRT durchgeführt. Bei 72 Patienten konnte eine präinterventionelle MRT durchgeführt werden. Die präinterventionelle MRT wurde $2,4 \pm 2,7$ Tage (M \pm SD) vor Intervention und die postinterventionelle MRT $5,8 \pm 2,6$ Tage (M \pm SD) nach Intervention durchgeführt.

3.2 Patienteneigenschaften

Einen Überblick über die Patienteneigenschaften wie Geschlecht, Alter, Body Mass Index, NYHA-Klasse, Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Risikoscores, neuropsychologische und laborchemische Untersuchungen sowie linksventrikuläre Ejektionsfraktion und systolischer Druckgradient gibt Tabelle 1.

Tab. 1: Patienteneigenschaften

Abkürzungen: CHADS = Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, M = arithmetischer Mittelwert, n = Anzahl, NYHA = New York Heart Association, RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, SD = Standardabweichung, STS = Society of Thoracic Surgeons, TIA = transitorische ischämische Attacke

Patientendaten	
n	119
Männer, n (%)	56 (47)
Alter, Jahre, M ± SD	81,0 ± 5,5
Kardiovaskuläres Risikoprofil	
Body Mass Index, M ± SD	25,8 ± 5,4
NYHA-Klasse, M ± SD	3,0 ± 0,4
CHADS ₂ -Score M ± SD	2,5 ± 1,1
Tabakkonsum, n (%)	24 (20)
Vorerkrankungen	
Dyslipidämie, n (%)	73 (61)
Arterielle Hypertonie, n (%)	107 (90)
Diabetes, n (%)	28 (24)
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz, n (%)	4 (3)
Vorhofflimmern/-flattern, n (%)	35 (29)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	45 (38)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	82 (69)
Stattehabter Myokardinfarkt, n (%)	32 (27)
Stattehabte Koronarstentimplantation, n (%)	47 (39)
Stattehabte koronararterielle Bypassoperation, n (%)	9 (8)
Stattehabter Schlaganfall/TIA, n (%)	23 (19)
Risikoscores	
Logistischer Euro Score, %, M ± SD	25,8 ± 16,0
STS Score mortality, %, M ± SD	8,7 ± 6,3
STS Score permanent stroke, %, M ± SD	3,2 ± 1,6
Neuropsychologische Untersuchungen	
RBANS, M ± SD	82,1 ± 16,4
Mini Mental State Examination, M ± SD	25,3 ± 3,5
National Institutes of Health Stroke Scale, M ± SD	0,3 ± 1,0
Laborchemische Untersuchungen	
Kreatinin, mg/dl, M ± SD	1,4 ± 0,8
Neuronenspezifische Enolase, ng/ml, M ± SD	21,6 ± 11,7
Herzfunktion	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, %, M ± SD	50,6 ± 14,5
Systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, mmHg, M ± SD	49,0 ± 22,0

3.3 Prozedurale Eigenschaften

Die Intervention dauerte $92,1 \pm 44,0$ Minuten ($M \pm SD$). Bei 14 (12 %) Patienten wurde eine Schutzvorrichtung gegen cerebrale Embolien eingesetzt. Bei 88 (74 %) Patienten erfolgte eine Ballonvalvulotomie vor Implantation der Aortenklappenprothese. Eine Nachdilatation der Klappenprothese war bei 46 (39 %) Patienten notwendig. Die Anzahl der Durchgänge der ventrikulären Hochfrequenzstimulation lag bei $1,3 \pm 1,1$ ($M \pm SD$). Eine Übersicht über die eingesetzten Aortenklappenprothesen verschiedener Hersteller und Größen enthält Tabelle 2.

Tab. 2: Aortenklappenprothesen

(aufgrund von Rundungen ergibt die Summation der Prozentwerte nicht exakt 100 %)

Abkürzungen: n = Anzahl

Klappentypen und -größe	n (%)
Medtronic Core Valve®	99 (84 %)
23 mm	3 (3 %)
26 mm	39 (33 %)
29 mm	49 (41 %)
31 mm	8 (7 %)
Edwards Centera®	14 (12 %)
23 mm	3 (3 %)
26 mm	11 (9 %)
Symetis®	4 (4 %)
23 mm	3 (3 %)
25 mm	1 (1 %)
Medtronic Evolute®, 23 mm	1 (1 %)
Direct Flow Medical®, 27 mm	1 (1 %)

3.4 Ergebnisse der Auswertung der Magnetresonanztomographien

3.4.1 Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz

Alle Patienten wiesen Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz auf. Das Volumen lag bei $14,4 \pm 14,1$ ml ($M \pm SD$). Bezogen auf die beiden Hirnhemisphären zeigte sich rechts ein Volumen von $7,6 \pm 7,7$ ml und links von $6,8 \pm 6,9$ ml ($M \pm SD$). Abbildung 2 zeigt ein Beispiel für Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz mit begleitender Volumetrie.

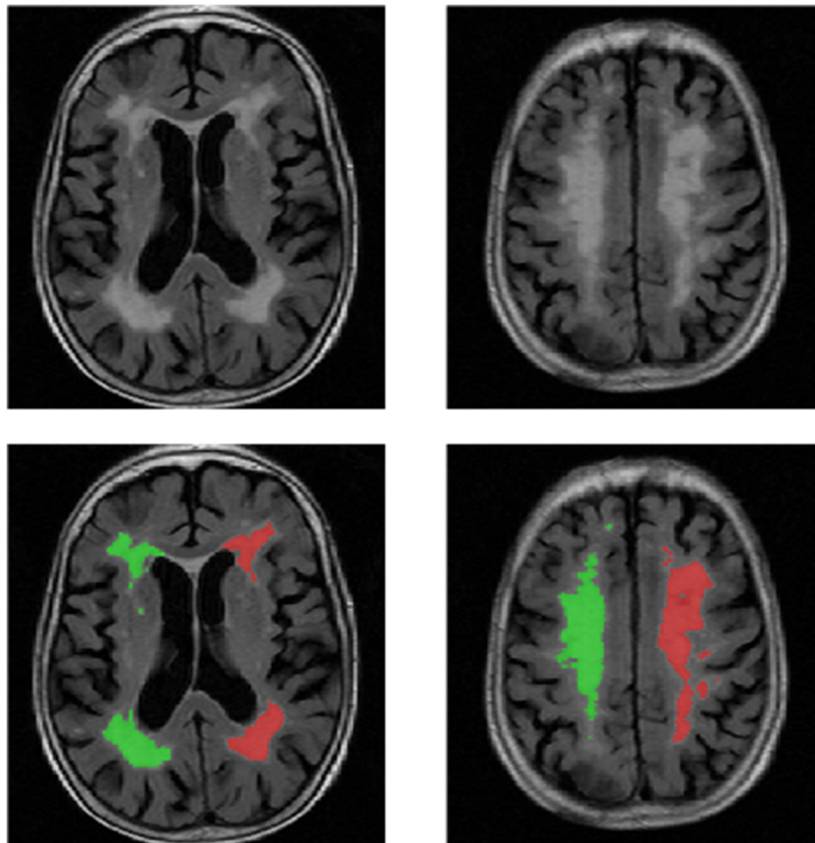


Abb. 2: Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz

Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz, dargestellt auf zwei Schnittbildebenen einer FLAIR-gewichteten MRT, unten mit begleitender Volumetrie, rechte Hemisphäre grün, linke Hemisphäre rot

Das relative Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz als prozentualer Anteil am Hirngewebe lag bei $1,2 \pm 1,2 \%$ ($M \pm SD$).

3.4.2 Hirnvolumen

Das Volumen des Hirngewebes lag bei $1178,2 \pm 129,2$ ml ($M \pm SD$). Der Liquor wurde mit einem Volumen von $183,8 \pm 56,3$ ml ($M \pm SD$) bestimmt. Es erfolgte die Zusammenfassung von Hirngewebe und Liquor zum intrakraniellen Volumen und die Berechnung des relativen Hirnvolumens als prozentualer Anteil des intrakraniellen Volumens. Das relative Hirnvolumen lag bei $86,6 \pm 3,6 \%$ ($M \pm SD$). Ein Beispiel für die Bestimmung des Hirnvolumens zeigt Abbildung 3.

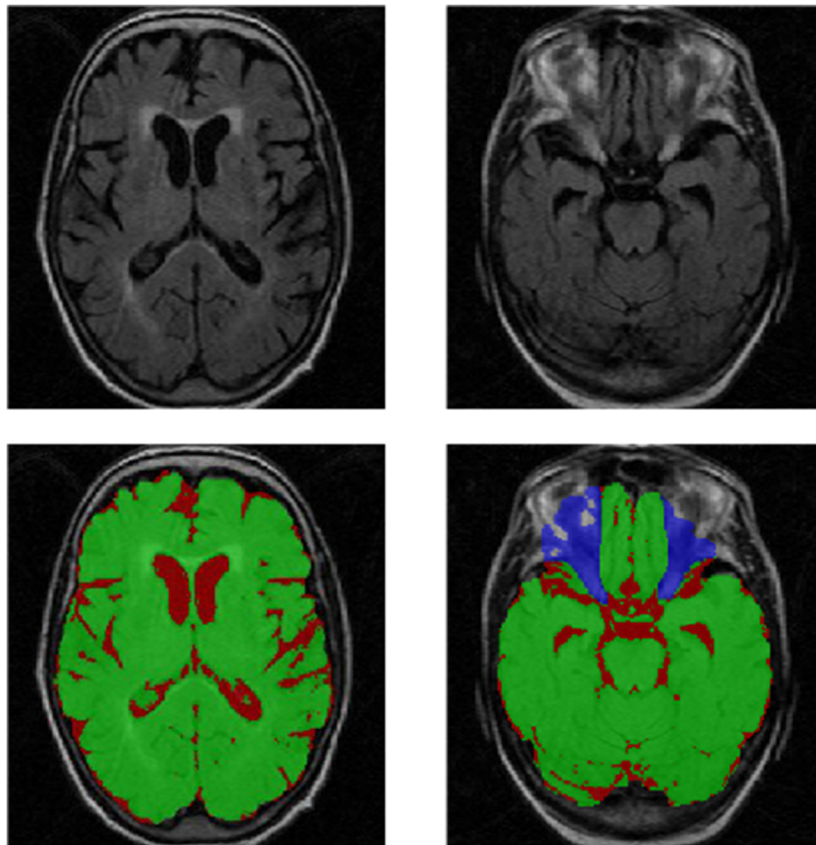


Abb. 3: Hirnvolumen

Bestimmung des Hirnvolumens, dargestellt auf zwei Schnittbildebeneen einer FLAIR-gewichteten MRT, unten mit begleitender Volumetrie, Hirnmasse grün, Liquor rot, Gewebe, welche weder Hirnmasse noch Liquor entsprechen blau

3.4.3 Hirninfarkte

25 (21 %) Patienten wiesen präexistente Hirninfarkte auf. Bei diesen 25 Patienten waren insgesamt 29 Hirninfarkte nachzuweisen. Ein Hirninfarkt zeigte ein mittleres Volumen von 4,9 ml. 17 (59 %) der Hirninfarkte waren in der rechten und 12 (41 %) in der linken Hirnhemisphäre angesiedelt. Abbildung 4 zeigt ein Beispiel für einen Hirninfarkt.

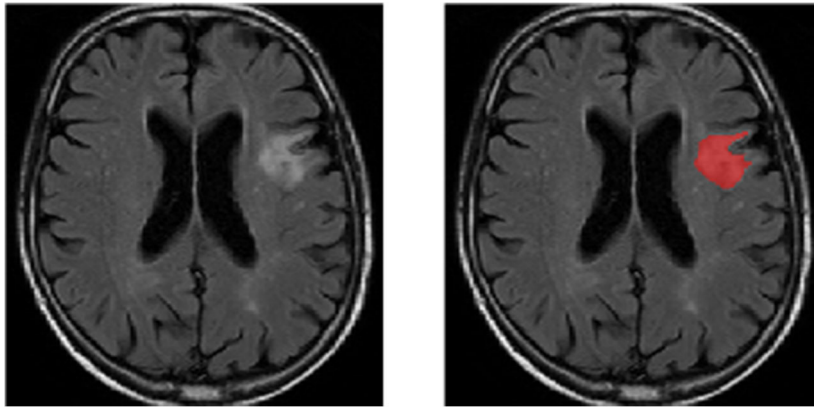


Abb. 4: Hirninfarkt

Hirninfarkt im Bereich des arteriellen Territoriums der linken arteria cerebri media, dargestellt in einer FLAIR-gewichteten MRT, rechts mit begleitender Volumetrie

Im Bereich der rechten Hemisphäre verteilen sich die Hirninfarkte auf die arteriellen Versorgungsgebiete ACA, AM, ACM und ACP, in der linken Hemisphäre auf die arteriellen Versorgungsgebiete AM, ACM, MP, ACP und VB. Die Verteilung zeigt Abbildung 5.

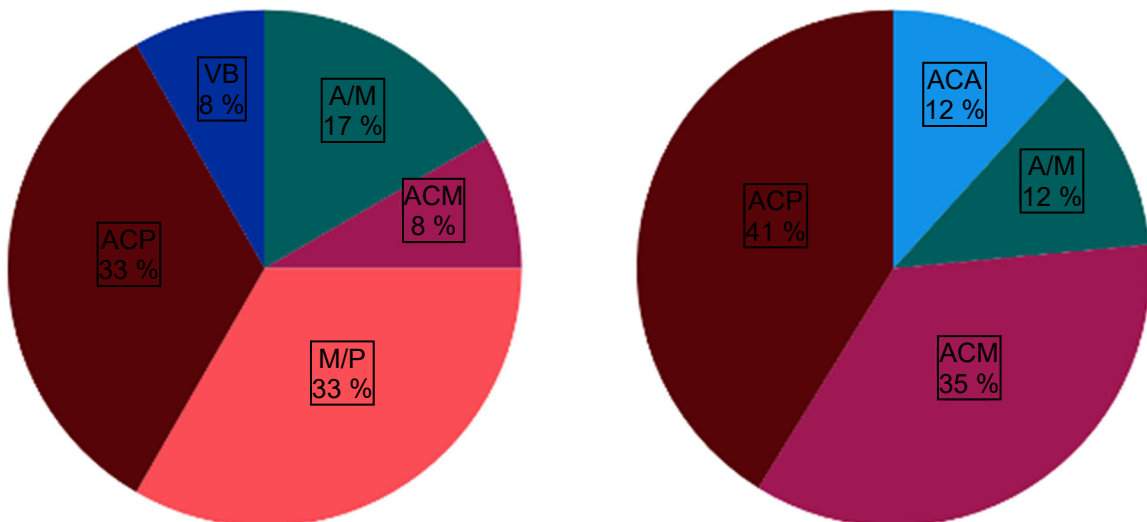


Abb. 5: Verteilung der Hirninfarkte

Verteilung der Hirninfarkte auf die arteriellen Territorien der jeweiligen Hemisphäre, links linke Hemisphäre, rechts rechte Hemisphäre (aufgrund von Rundungen ergibt die Summation der Prozentwerte nicht exakt 100 %)

Abkürzungen:

- ACA arteria cerebri anterior
- ACM arteria cerebri media
- ACP arteria cerebri posterior
- A/M Grenzgebiet zwischen arteria cerebri anterior und media
- M/P Grenzgebiet zwischen arteria cerebri media und posterior
- VB vertebrobasiläres Versorgungsgebiet

3.4.4 Lakunäre Hirninfarkte

36 (30 %) Patienten wiesen präexistente lakunäre Hirninfarkte auf. Bei diesen 36 Patienten waren insgesamt 64 lakunäre Hirninfarkte nachzuweisen. Ein lakunärer Hirninfarkt zeigte ein mittleres Volumen von 0,6 ml. 33 (52 %) der lakunären Hirninfarkte waren in der rechten und 31 (48 %) in der linken Hemisphäre angesiedelt. Abbildung 6 zeigt ein Beispiel für einen lakunären Hirninfarkt.

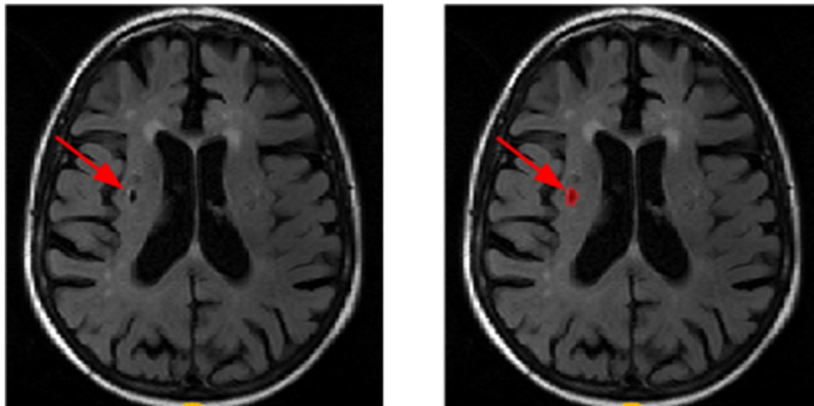


Abb. 6: Lakunärer Hirninfarkt

Lakunärer Hirninfarkt im Bereich des arteriellen Territoriums der rechten arteria cerebri media, dargestellt in einer FLAIR-gewichteten MRT, rechts mit begleitender Volumetrie

Im Bereich der rechten Hemisphäre verteilten sich die lakunären Hirninfarkte auf alle sieben definierten arteriellen Versorgungsgebiete, in der linken Hemisphäre auf die arteriellen Versorgungsgebiete AM, ACM, ACP, AMP und VB. Die Verteilung zeigt Abbildung 7.

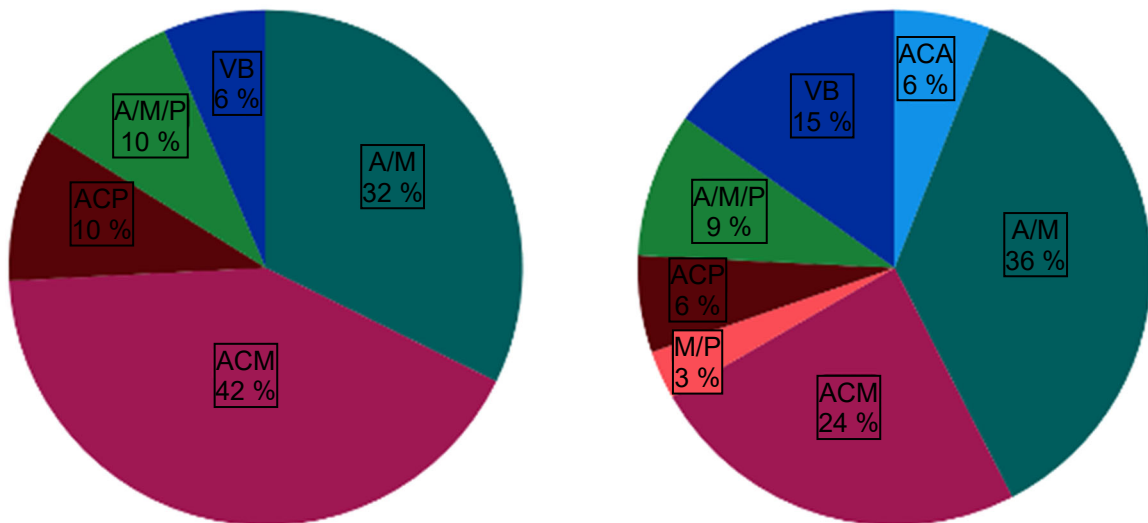


Abb. 7: Verteilung der lakunären Hirninfarkte

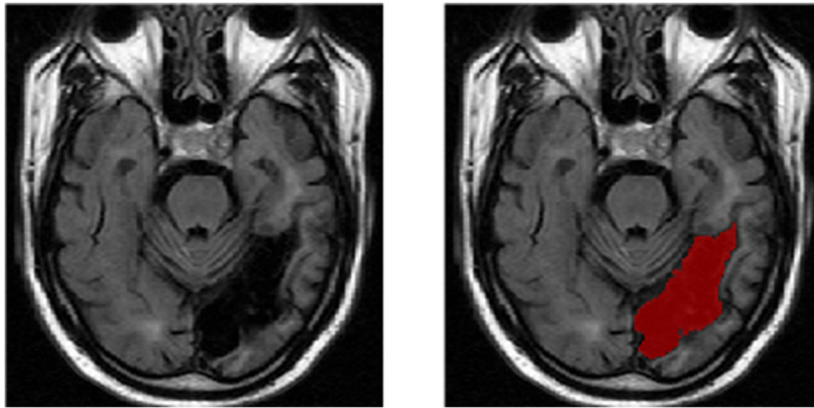
Verteilung der lakunären Hirninfarkte auf die arteriellen Territorien der jeweiligen Hemisphäre, links linke Hemisphäre, rechts rechte Hemisphäre (aufgrund von Rundungen ergibt die Summation der Prozentwerte nicht exakt 100 %)

Abkürzungen:

- **ACA** arteria cerebri anterior
- **ACM** arteria cerebri media
- **ACP** arteria cerebri posterior
- **A/M** Grenzgebiet zwischen arteria cerebri anterior und media
- **A/M/P** Grenzgebiet zwischen arteria cerebri anterior, media und posterior
- **M/P** Grenzgebiet zwischen arteria cerebri media und posterior
- **VB** vertebrobasiläres Versorgungsgebiet

3.4.5 Territorialinfarkte

Drei (3 %) Patienten wiesen jeweils einen präexistenten Territorialinfarkt auf. Ein Territorialinfarkt zeigte ein mittleres Volumen von 21,1 ml. Alle Territorialinfarkte waren in der linken Hemisphäre im Versorgungsgebiet ACP angesiedelt. Abbildung 8 zeigt ein Beispiel für einen Territorialinfarkt.

**Abb. 8:** Territorialinfarkt

Territorialinfarkt im Bereich des arteriellen Territoriums der linken arteria cerebri posterior, dargestellt in einer FLAIR-gewichteten MRT, rechts mit begleitender Volumetrie

3.4.6 Diffusionsstörungen

Von 119 Patienten wiesen 78 (66 %) in der postinterventionell durchgeführten MRT Diffusionsstörungen auf. Bei diesen 78 Patienten waren insgesamt 369 Diffusionsstörungen nachzuweisen. Eine Diffusionsstörung zeigte ein mittleres Volumen von 0,5 ml. 157 (43 %) der Diffusionsstörungen waren in der rechten und 212 (57 %) in der linken Hirnhemisphäre angesiedelt. Ein Beispiel für Diffusionsstörungen zeigt Abbildung 9. Darüber hinaus verdeutlicht Abbildung 9 die Bedeutung der ADC-Karte für die Detektion von sich in der Diffusionswichtung hypertintens darstellender Areale, welche keine Entsprechung in der ADC-Karte finden und somit nicht als diffusionsgestört angesehen werden.

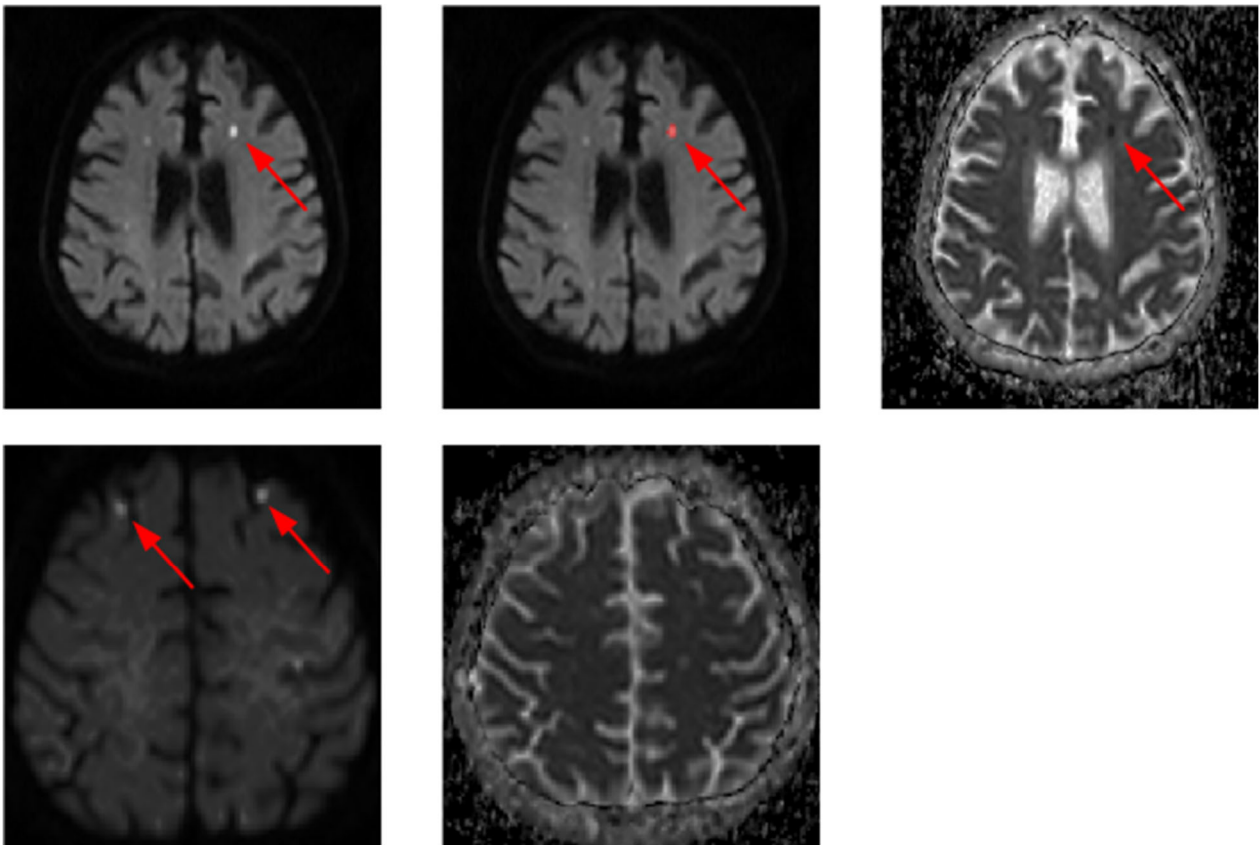


Abb. 9: Diffusionsstörungen

oben: diffusionsgewichtete MRT mit Diffusionsstörung im Bereich des arteriellen Grenzgebiets zwischen arteria cerebri anterior und arteria cerebri media, mittig mit begleitender Volumetrie, rechts ADC-Karte mit korrespondierendem hypointensem Signal

unten: zwei in der Diffusionswichtung (links) hyperintens erscheinende Areale, welche in der ADC-Karte (rechts) kein korrespondierendes hypointenses Signal aufweisen und dementsprechend nicht als Diffusionsstörungen gewertet werden

Die Diffusionsstörungen verteilen sich in beiden Hemisphären auf alle sieben definierten arteriellen Versorgungsgebiete. Die Verteilung zeigt Abbildung 10.

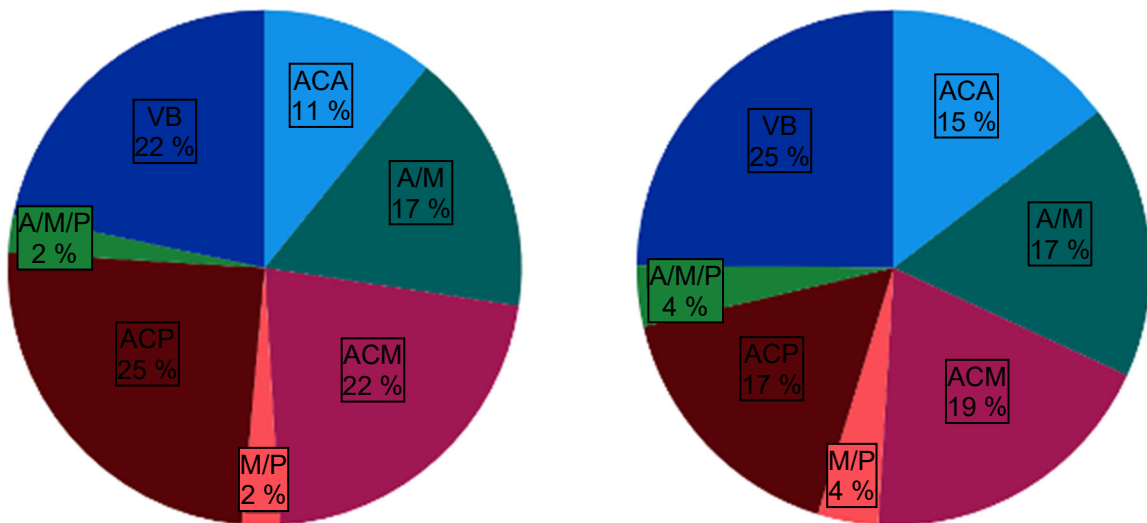


Abb. 10: Verteilung der Diffusionsstörungen

Verteilung der Diffusionsstörungen auf die arteriellen Territorien der jeweiligen Hemisphäre, links linke Hemisphäre, rechts rechte Hemisphäre (aufgrund von Rundungen ergibt die Summation der Prozentwerte nicht exakt 100 %)

Abkürzungen:

- **ACA** arteria cerebri anterior
- **ACM** arteria cerebri media
- **ACP** arteria cerebri posterior
- **A/M** Grenzgebiet zwischen arteria cerebri anterior und media
- **A/M/P** Grenzgebiet zwischen arteria cerebri anterior, media und posterior
- **M/P** Grenzgebiet zwischen arteria cerebri media und posterior
- **VB** vertebrobasiläres Versorgungsgebiet

Eine Übersicht über die Daten der Hirnmorphologie und der Diffusionsstörungen liefert Tabelle 3.

Tab. 3: Hirnmorphologie und Diffusionsstörungen

Abkürzungen: M = arithmetischer Mittelwert, n = Anzahl, SD = Standardabweichung

Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz	
Volumen, ml, M ± SD	14,4 ± 14,1
Volumen rechte Hemisphäre, ml, M ± SD	7,6 ± 7,7
Volumen linke Hemisphäre, ml, M ± SD	6,8 ± 6,9
relatives Volumen am Hirngewebe, %, M ± SD	1,2 ± 1,2
Hirnvolumen	
Volumen Hirngewebe, ml, M ± SD	1178,2 ± 129,2
Volumen Liquor, ml, M ± SD	183,8 ± 56,3
relatives Hirnvolumen, %, M ± SD	86,6 ± 3,6
Hirnininfarkte	
Patienten mit Hirnininfarkten, n (%)	25 (21)
Gesamtanzahl an Hirnininfarkten	29
Anzahl rechte Hemisphäre, (%)	17 (59)
Anzahl linke Hemisphäre, (%)	12 (41)
Volumen, ml, M	4,9
Lakunäre Hirnininfarkte	
Patienten mit lakunären Hirnininfarkten, n (%)	36 (30)
Gesamtanzahl an lakunären Hirnininfarkten	64
Anzahl rechte Hemisphäre, (%)	33 (52)
Anzahl linke Hemisphäre, (%)	31 (48)
Volumen, ml, M	0,6
Territorialinfarkte	
Patienten mit Territorialinfarkten, n (%)	3 (3)
Gesamtanzahl an Territorialinfarkten	3
Anzahl rechte Hemisphäre, (%)	0
Anzahl linke Hemisphäre, (%)	3 (100)
Volumen, ml, M	21,1
Diffusionsstörungen	
Patienten mit Diffusionsstörungen, n (%)	78 (66)
Gesamtanzahl an Diffusionsstörungen	369
Anzahl rechte Hemisphäre, (%)	157 (43)
Anzahl linke Hemisphäre, (%)	212 (57)
Volumen, ml, M	0,5

3.5 Statistische Auswertung

Bezüglich der Verteilung auf die beiden Hemisphären war das Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz in der rechten Hemisphäre signifikant höher ($p = 0,023$). Hirnininfarkte zeigten weder hinsichtlich der Anzahl ($p = 0,413$) noch des

Volumens ($p = 0,182$) eine Präferenz für eine Hemisphäre. Ebenso verhielt es sich mit Anzahl ($p = 0,779$) und Volumen ($p = 0,744$) der lakunären Hirninfarkte. Bei den Diffusionsstörungen war das Volumen gleich verteilt ($p = 0,168$), die Anzahl hingegen war in der linken Hemisphäre signifikant höher ($p = 0,005$). Die Gegenüberstellung der Hemisphären fasst Tabelle 4 zusammen.

Tab. 4: Verteilung der hirmorphologischen Parameter und Diffusionsstörungen auf die Hemisphären

Abkürzungen: M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung

	linke Hemisphäre	rechte Hemisphäre	p-Wert
Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz			
Volumen, ml, M \pm SD	6,8 \pm 6,9	7,6 \pm 7,7	0,023
Hirninfarkte			
Anzahl, M \pm SD	0,1 \pm 0,4	0,1 \pm 0,4	0,413
Volumen, ml, M \pm SD	0,4 \pm 1,6	0,8 \pm 3,4	0,182
Lakunäre Hirninfarkte			
Anzahl, M \pm SD	0,3 \pm 0,6	0,3 \pm 0,6	0,779
Volumen, ml, M \pm SD	0,1 \pm 0,5	0,2 \pm 0,4	0,744
Diffusionsstörungen			
Anzahl, M \pm SD	1,8 \pm 2,6	1,3 \pm 2,0	0,005
Volumen, ml, M \pm SD	1,3 \pm 7,3	0,3 \pm 0,8	0,168

Der Vergleich der Patientengruppen ohne neu aufgetretene und mit neu aufgetretenen Diffusionsstörungen zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Patienteneigenschaften, siehe Tabelle 5.

Tab. 5: Vergleich der Patienteneigenschaften von Patienten ohne und mit Diffusionsstörungen

Abkürzungen: CHADS = Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, DS = Diffusionsstörung, M = arithmetischer Mittelwert, MMSE = Mini Mental State Examination, n = Anzahl, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, NYHA = New York Heart Association, RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, SD = Standardabweichung, STS = Society of Thoracic Surgeons, TIA = transitorische ischämische Attacke

	ohne DS	mit DS	p-Wert
Patientendaten			
n (%)	41 (34)	87 (66)	
Männer, n (%)	18 (44)	38 (49)	0,700
Alter, M ± SD	80,3 ± 5,7	81,4 ± 5,4	0,305
Kardiovaskuläres Risikoprofil			
Body Mass Index, M ± SD	26,6 ± 5,7	25,4 ± 5,3	0,244
NYHA-Klasse, Median	3	3	0,231
CHADS ₂ -Score, Median	2	2	0,106
Tabakkonsum, n (%)	9 (22)	15 (19)	0,811
Vorerkrankungen			
Dyslipidämie, n (%)	24 (59)	49 (63)	0,695
Arterielle Hypertonie, n (%)	37 (90)	70 (90)	1,000
Diabetes, n (%)	12 (29)	16 (21)	0,363
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz, n (%)	1 (2)	3 (4)	1,000
Vorhofflimmern/-flattern, n (%)	13 (32)	22 (28)	0,679
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	16 (39)	29 (37)	0,845
Koronare Herzkrankheit, n (%)	30 (73)	52 (67)	0,535
Stattgehabter Myokardinfarkt, n (%)	14 (34)	18 (23)	0,201
Stattgehabte Koronarstentimplantation, n (%)	15 (37)	32 (41)	0,696
Stattgehabte koronararterielle Bypassoperation, n (%)	5 (12)	4 (5)	0,272
Stattgehabter Schlaganfall/TIA, n (%)	11 (27)	12 (15)	0,149
Risikoscores			
Logistischer EuroSCORE, %, M ± SD	28,5 ± 17,6	24,4 ± 15,1	0,180
STS Score mortality, %, M ± SD	9,3 ± 5,7	8,3 ± 6,6	0,408
STS Score permanent stroke, %, M ± SD	3,4 ± 1,8	3,1 ± 1,5	0,403
Neuropsychologische Untersuchungen			
RBANS, M ± SD	79,4 ± 13,6	83,5 ± 17,6	0,319
MMSE, Median, M ± SD	26,0 ± 3,4	24,9 ± 3,5	0,198
NIHSS, Median, M ± SD	0,5 ± 1,4	0,2 ± 0,7	0,199

Tab. 5, Fortsetzung

	ohne DS	mit DS	p-Wert
Laborchemische Untersuchungen			
Kreatinin, mg/dl, M ± SD	1,5 ± 0,9	1,3 ± 0,6	0,082
Neuronenspezifische Enolase, ng/ml, M ± SD	25,1 ± 17,4	19,8 ± 7,0	0,093
Herzfunktion			
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, %, M ± SD	48,5 ± 14,6	51,8 ± 14,3	0,250
Systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, mmHg, M ± SD	50,2 ± 24,9	48,4 ± 20,4	0,663

Ebenso erfolgte die Prüfung dieser beiden Gruppen auf Unterschiede bezüglich der prozeduralen Eigenschaften sowie des Typs und der Größe der Aortenklappenprothesen. Dabei zeigte sich lediglich für die Prozedurdauer ein marginal signifikanter Unterschied ($p = 0,049$), siehe Tabelle 6.

Tab. 6: Vergleich der Prozedurdaten und Aortenklappenprothesen von Patienten ohne und mit Diffusionsstörungen

Abkürzungen: DS = Diffusionsstörung, M = arithmetischer Mittelwert, n = Anzahl, SCE = Schutzvorrichtung gegen cerebrale Embolien, SD = Standardabweichung, VHS = ventrikuläre Hochfrequenzstimulation

	ohne DS	mit DS	p-Wert
Prozedurdaten			
Prozedurdauer, Minuten, M ± SD	82,6 ± 29,7	97,1 ± 49,4	0,049
SCE, n (%)	4 (10)	10 (13)	0,769
Ballonvalvulotomie, n (%)	26 (63)	62 (79)	0,078
Nachdilatation, n (%)	16 (39)	30 (38)	1,000
VHS, n, M ± SD	1,1 ± 1,0	1,4 ± 1,1	0,155
Typ der Aortenklappenprothese			
Medtronic Core Valve®, n (%)	32 (78)	67 (86)	0,095
Edwards Centera®, n (%)	8 (20)	6 (8)	
Symetis®, n (%)	0	4 (5)	
Medtronic Evolute®, n (%)	1 (2)	0	
Direct Flow Medical®, n (%)	0	1 (1)	
Größe der Aortenklappenprothese			
23 mm, n (%)	6 (15)	4 (5)	0,204
25 mm, n (%)	0	1 (1)	
26 mm, n (%)	19 (46)	31 (40)	
27 mm, n (%)	0	1 (1)	
29 mm, n (%)	12 (29)	37 (47)	
31 mm, n (%)	4 (10)	4 (5)	

Zur Untersuchung der Beziehung zwischen Hirnmorphologie und postinterventionell neu aufgetretenen Diffusionsstörungen wurden die hirnmorphologischen Parameter dichotomisiert. Bei den Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz und dem Hirnvolumen erfolgte die Dichotomisierung nach dem Median der Volumina (\leq Median und $>$ Median). Hirninfarkte, lakunäre Hirninfarkte und Territorialinfarkte wurden unterteilt nach Fehlen und Vorhandensein der jeweiligen Entität. In der Gruppe der Patienten mit einem Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz größer dem Median wiesen postinterventionell signifikant mehr Patienten Diffusionsstörungen auf ($p = 0,031$). Abbildung 11 stellt dieses Verhältnis graphisch dar.

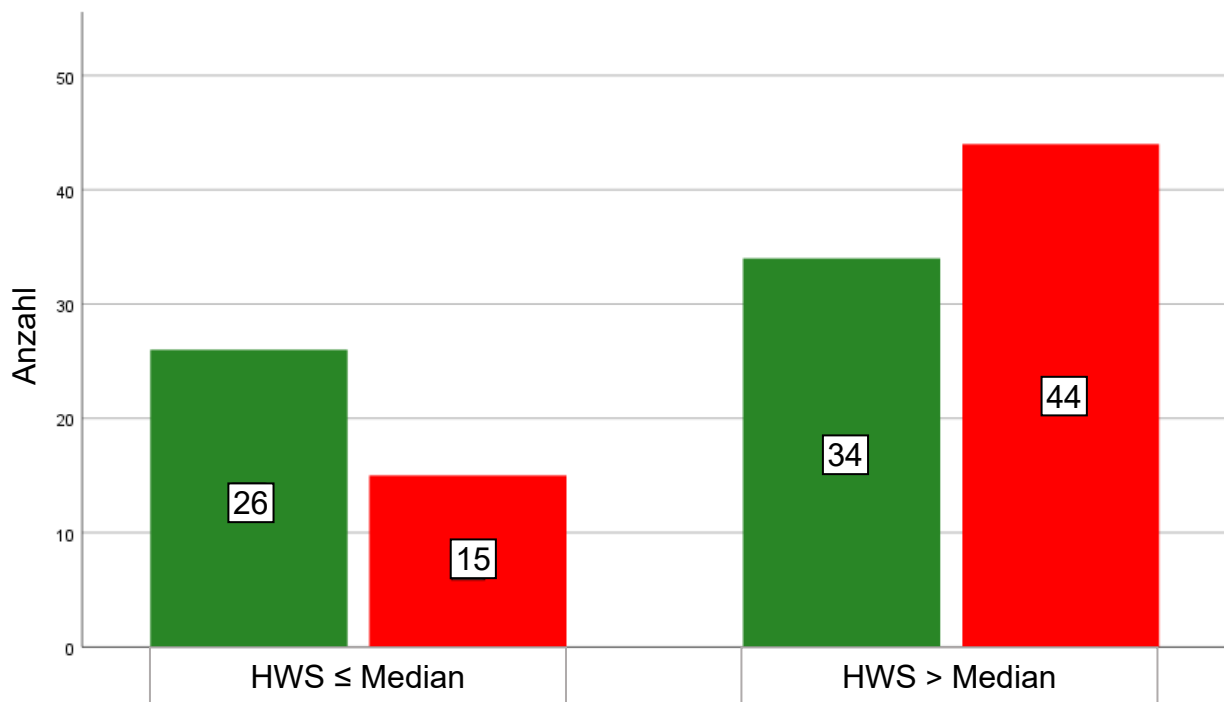


Abb. 11: Beziehung zwischen Diffusionsstörungen und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz

Anzahl der Patienten mit einem Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz (HWS) kleiner gleich dem Median (links) und größer dem Median (rechts), für Patienten ohne Diffusionsstörungen grün (jeweils linker Balken), mit Diffusionsstörungen rot (jeweils rechter Balken) dargestellt

Bei den verbleibenden hirmorphologischen Parametern bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten ohne und mit Diffusionsstörungen. Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tab. 7: Anzahl von Patienten ohne und mit Diffusionsstörungen in den dichotomisierten Gruppen der hirmorphologischen Parameter
Abkürzungen: DS = Diffusionsstörung, n = Anzahl

	ohne DS	mit DS	p-Wert
Relatives Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz			
≤ Median, n (%)	25 (61)	35 (45)	0,070
> Median, n (%)	16 (39)	43 (55)	
Hirnvolumen			
≤ Median, n (%)	21 (51)	39 (50)	1,000
> Median, n (%)	20 (49)	39 (50)	
Relatives Hirnvolumen			
≤ Median, n (%)	23 (56)	37 (47)	0,442
> Median, n (%)	18 (44)	41 (53)	
Hirninfarkte			
Patienten ohne Hirninfarkte, n (%)	31 (76)	63 (81)	0,333
Patienten mit Hirninfarkten, n (%)	10 (24)	15 (19)	
Lakunäre Infarkte			
Patienten ohne lakunäre Hirninfarkte, n (%)	28 (68)	55 (71)	0,480
Patienten mit lakunären Hirninfarkten, n (%)	13 (32)	23 (29)	
Territorialinfarkte			
Patienten ohne Territorialinfarkte, n (%)	39 (95)	77 (99)	0,273
Patienten mit Territorialinfarkten, n (%)	2 (5)	1 (1)	

Für das relative Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,070$), jedoch war das Verhältnis ähnlich wie bei dem absoluten Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ohne und mit postinterventionell neu aufgetretenen Diffusionsstörungen zeigten sich im Hinblick auf das Hirnvolumen, dessen relatives Volumen sowie die Anzahl und das Volumen von Hirninfarkten, lakunären Hirninfarkten und Territorialinfarkten nicht. Das Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz und deren relatives Volumen hingegen war in der Gruppe mit Diffusionsstörungen signifikant höher ($p = 0,035$, $p = 0,042$), siehe Tabelle 8.

Tab. 8: Vergleich der Parameter der Hirnmorphologie von Patienten ohne und mit Diffusionsstörungen

Abkürzungen: DS = Diffusionsstörung, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung

	ohne DS	mit DS	p-Wert
Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz			
Volumen, ml, M ± SD	11,2 ± 13,0	16,1 ± 14,5	0,035
Relatives Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz			
%, M ± SD	1,0 ± 1,1	1,4 ± 1,2	0,042
Hirnvolumen			
Volumen, ml, M ± SD	1166,6 ± 143,9	1184,2 ± 121,3	0,481
Relatives Hirnvolumen			
%, M ± SD	86,2 ± 3,9	86,8 ± 3,5	0,401
Hirninfarkte			
Anzahl, M ± SD	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,5	0,222
Volumen, ml, M ± SD	1,4 ± 3,9	1,1 ± 3,7	0,334
Lakunäre Hirninfarkte			
Anzahl, M ± SD	0,5 ± 0,9	0,5 ± 1,2	0,496
Volumen, ml, M ± SD	0,3 ± 0,6	0,3 ± 0,7	0,397
Territorialinfarkte			
Anzahl, M ± SD	0,05 ± 0,2	0,01 ± 0,1	0,164
Volumen, ml, M ± SD	1,3 ± 6,1	0,1 ± 1,2	0,123

Um die Rolle der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz näher zu beleuchten, erfolgte die Betrachtung jeder einzelnen Hemisphäre als für sich stehender, individueller Fall. Das Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz einer Hemisphäre lag bei $7,2 \pm 7,3$ ml (M ± SD). Von insgesamt 238 Hemisphären waren 124 (52 %) von Diffusionsstörungen betroffen. Die Gruppe der Hemisphären mit einem Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz größer dem Median wies signifikant häufiger Diffusionsstörungen auf ($p < 0,001$), vergleiche Abbildung 12.



Abb. 12: Beziehung zwischen Diffusionsstörungen der Hemisphären und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz
Anzahl der Hemisphären mit einem Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz (HWS) kleiner gleich dem Median (links) und größer dem Median (rechts), für Hemisphären ohne Diffusionsstörungen grün (jeweils linker Balken), mit Diffusionsstörungen rot (jeweils rechter Balken) dargestellt

Bei Hemisphären mit Diffusionsstörungen war das Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz mit einem Wert von $8,2 \text{ ml} \pm 7,1 \text{ ml}$ ($M \pm SD$) signifikant höher als bei Hemisphären ohne Diffusionsstörungen mit einem Wert von $6,1 \pm 7,3 \text{ ml}$ ($M \pm SD$, $p = 0,013$). Die Untersuchung der Anzahl und des Volumens der Diffusionsstörungen in den nach dem Median des Volumens der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz dichotomisierten Hemisphären wies eine signifikant höhere Anzahl von Diffusionsstörungen in der Gruppe mit einem Volumen größer dem Median auf ($p = 0,002$), vergleiche Tabelle 9.

Tab. 9: Vergleich der Diffusionsstörungen von Hemisphären in den dichotomisierten Gruppen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz

Abkürzungen: DS = Diffusionsstörung, HWS = Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung

	HWS \leq Median	HWS $>$ Median	p-Wert
Anzahl der DS, M \pm SD	1,1 \pm 2,0	2,0 \pm 2,6	0,002
Volumen der DS, ml, M \pm SD	0,3 \pm 0,6	1,3 \pm 7,3	0,057

Das Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz der jeweiligen Hemisphären korrelierte signifikant schwach positiv mit der Anzahl der Diffusionsstörungen ($r = 0,145$, $p = 0,012$). Für das Volumen der Diffusionsstörungen erwies sich eine nicht signifikante schwach positive Korrelation ($r = 0,016$, $p = 0,401$).

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit stellt erstmals die Beziehung zwischen dem Auftreten von cerebralen Diffusionsstörungen nach interventioneller, kathetergestützter Aortenklappenimplantation und der präinterventionell erhobenen Hirnmorphologie dar.

Für die Hirnmorphologie wurden die fünf Parameter Hirnvolumen, Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz, Hirninfarkte, lakunäre Hirninfarkte und Territorialinfarkte erhoben. Für die Bestimmung von Volumina wurden Volumetriemithilfe des Computerprogramms ITK-SNAP durchgeführt. Das Programm wurde von Yushkevich et al. (2006) für den klinischen Anwender konzipiert. Yushkevich et al. (2006) setzten es für die Segmentierung des nucleus caudatus ein. Die damit gewonnenen Ergebnisse haben eine hohe Reproduzierbarkeit, zahlreiche Autoren verweisen in ihren Publikationen auf den Gebrauch des Programms unter anderem zur Messung des Volumens von Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz und Hirninfarkten sowie zur Darstellung der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz (Grosu et al., 2021; Kosciak et al., 2021; Schellhorn et al., 2021; van Genderen et al., 2020). Für die Messung der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz und des Hirnvolumens wurde mit einer halbautomatischen und für die Parameter Hirninfarkt, lakunärer Hirninfarkt, Territorialinfarkt und Diffusionsstörungen mit einer manuellen Methode gearbeitet.

Im vorliegendem Patientenkollektiv wiesen 66 % der Patienten postinterventionell neue, cerebrale Diffusionsstörungen auf. Dabei zeigten die Diffusionsstörungen eine signifikante Präferenz für die linke Hemisphäre. Diese Präferenz könnte ihre Ursache in anatomischen Gegebenheiten des Aortenbogens sowie in Eigenschaften des Blutflusses haben. Abschließend erklärt werden kann sie aber nicht. Werden Aorta und Aortenklappe mechanischer Belastung durch Katheterisierung ausgesetzt kann es zu cerebralen Embolisationen kommen, welche sich magnetresonanztomographisch als cerebrale Diffusionsstörungen darstellen lassen (Braekken et al., 1998; Omran et al., 2003). Die Inzidenz neu aufgetretener Diffusionsstörungen nach interventioneller, kathetergestützter Aortenklappenimplantation liegt mit 66 % im eigenen Patientenkollektiv ein wenig unterhalb des Bereichs, der in der Literatur beschrieben wird. So berichten Ghanem et al.

(2010) und Kahlert et al. (2010) von sehr hohen Inzidenzraten von jeweils 72,2 % und 84 %. In ihren Reviews und Metaanalysen zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation nennen Pagnesi et al. (2016), Testa et al. (2018) und Woldendorp et al. (2021) Inzidenzen von jeweils 77,5 %, 88 % und 70 %. Dabei beobachten die Autoren nur eine niedrige Rate klinisch apparenter Diffusionsstörungen.

In der Literatur stellen sich vorrangig anatomische Eigenschaften im Bereich der Aortenklappe sowie die Durchführung und das eingesetzte Material der Prozedur als Risikofaktoren für das Auftreten von cerebralen Diffusionsstörungen dar. Bei Braekken et al. (1998) wird der Einfluss sowohl der Positionierung des Führungsdrahtes als auch des Kathetertyps bei der Durchführung von Linksherzkatheteruntersuchungen deutlich. Omran et al. (2003) stellen in ihrer Arbeit den Einfluss der retrograden Katheterisierung der Aortenklappe bei Durchführung von Linksherzkatheteruntersuchungen dar. Ghanem et al. (2010) identifizieren bei der interventionellen, kathetergestützten Aortenklappenimplantation die Passage und die Ballonvalvulotomie der nativen Aortenklappe sowie das retrograde Einbringen, die Positionierung und die Anpassung der Aortenklappenprothese als Hauptrisikofaktoren. Uddin et al. (2015) benennen das Ausmaß der Atherosklerose im Aortenbogen als Risikofaktor. Woldendorp et al. (2021) sehen die Anzahl der Ballonvalvulotomien der nativen Aortenklappe als hauptverantwortlichen Risikofaktor an. Das Auftreten von Schlaganfällen nach interventioneller, kathetergestützter Aortenklappenimplantation bei Patienten mit bikuspiden und trikuspiden Aortenklappen untersuchten Makkar et al. (2019). Mit einer Inzidenz von 2,5 % innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention erlitten Patienten mit bikuspider Aortenklappe signifikant häufiger Schlaganfälle als Patienten mit trikuspider Aortenklappe mit einer Inzidenz von 1,6 %. In der Literatur wird die kathetergestützte Implantation einer Aortenklappenprothese in eine bereits zuvor implantierte Klappenprothese als Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen diskutiert. Aktuell können Macherey et al. (2021) in ihrer Metaanalyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Inzidenzraten von Schlaganfällen nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation in eine vorhandene Klappenprothese gegenüber der Implantation in eine native Aortenklappe erkennen. Die Arbeit von Rodés-Cabau et al. (2011) stellt das Auftreten von cerebralen Embolisationen nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation über den transfemorale Zugangsweg der

Methode über den transapikalen Weg über die Herzspitze mittels Minithorakotomie gegenüber. Die Autoren finden zwar keine unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten von Embolisationen, jedoch zeigt sich auch kein signifikanter Unterschied in den beiden gegenübergestellten Gruppen. Die Inzidenz von cerebralen Embolisationen war in der Gruppe, welche über den transapikalen Zugangsweg behandelt wurde, mit 71 % sogar höher als in der Gruppe, die über den transfemorale Zugangsweg behandelt wurde und eine Inzidenz von 66 % aufwies. Dies verdeutlicht die Relevanz der Suche nach unabhängigen Risikofaktoren, da bei dem transapikalen Verfahren deutlich weniger mechanische Belastung auf Aortenklappe und Aortenbogen entsteht und dementsprechend eigentlich mit einer niedrigeren Inzidenz von cerebralen Diffusionsstörungen gerechnet werden sollte.

Gerade vor dem Hintergrund, dass die Indikation für die interventionelle Aortenklappenimplantation zunehmend auch bei Patienten mit mittlerem bis niedrigem operativem Risiko gestellt wird und mit sinkendem operativem Risiko meist ein niedrigeres Patientenalter einhergeht (Kuck et al., 2020), werden in Zukunft Nachbeobachtungen über längere Zeiträume möglich sein. Es bleibt abzuwarten, welche Ergebnisse Langzeituntersuchungen hinsichtlich der Auswirkungen der Diffusionsstörungen auf neurokognitive Funktionen, Lebensqualität und Mortalität liefern werden. Obwohl diese Untersuchungen ausstehen, ist es aktuell von besonderem wissenschaftlichem Interesse weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Diffusionsstörungen, welche unabhängig von der Morphologie von Aortenklappe und Aortenbogen sowie von der Technik interventioneller, kardiovaskulärer Prozeduren bestehen, zu finden. Die Intention der vorliegenden Arbeit ist es, verschiedene Aspekte der Hirnmorphologie auf ihren Nutzen als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von cerebralen Diffusionsstörungen nach interventioneller, kathetergestützter Aortenklappenimplantation zu untersuchen.

In der Betrachtung der einzelnen Entitäten der Hirnmorphologie trat die Assoziation von Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz mit dem Auftreten von cerebralen Diffusionsstörungen im Gegensatz zu den anderen Entitäten der Hirnmorphologie eindeutig in Erscheinung. Die Verteilung der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz zeigte eine leichte Präferenz für die rechte Hemisphäre. Es konnte gezeigt

werden, dass in der Gruppe der Patienten mit Diffusionsstörungen das Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz signifikant höher war. Ebenso war die Anzahl der Diffusionsstörungen bei Patienten mit einem großen Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz signifikant höher. Die Betrachtung der einzelnen Hemisphären bestätigte diese Beziehung mit einer hohen statistischen Signifikanz. Die Parameter Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz und Diffusionsstörungen wurden auf ihre Korrelation hin untersucht. Die Korrelation war statistisch signifikant, wenn auch nur schwach positiv ausgeprägt.

Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz sind assoziiert mit hohem Lebensalter, arterieller Hypertonie, stattgehabtem Schlaganfall oder Myokardinfarkt und thrombogenen sowie mikroangiopathischen Erkrankungen. Funktionell schlagen sie sich in der Beeinträchtigung neuropsychologischer Funktionen nieder und begünstigen die Entwicklung dementieller Erkrankungen (Breteler et al., 1994; de Bruijn et al., 2014; de Groot et al., 2000; de Leeuw und Nichols, 2017; Garnier-Crussard et al., 2020; Ikram et al., 2010; Qi et al., 2019). Wartolowska und Webb (2021) beschreiben neben Diabetes mellitus, Tabakkonsum und Veränderungen der arteriellen Blutgefäße die arterielle Hypertonie als maßgeblich an der Entstehung von Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz beteiligt. Ikram et al. (2009) sehen einen Zusammenhang zwischen dem Volumen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz und der Mortalität. Poels et al. (2012) sehen cerebrale Mikroangiopathien in Form von stattgehabten stummen Hirninfarkten und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz als Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen an.

Die sich in den vorliegenden Daten darstellende Beziehung zwischen Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz und dem Auftreten von cerebralen Diffusionsstörungen und die in der Literatur dargestellte Assoziation von Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz zu Erkrankungen, welche sich auf die Neurokognition auswirken, zeigen den Stellenwert der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz als den wichtigsten unabhängigen Risikofaktor im Bereich der Hirnmorphologie auf. Eine signifikante Assoziation von Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz zu dem Auftreten von Schlaganfällen embolischer Genese mit unklarer Herkunft des embolischen Materials stellen auch Kashima et al. (2018) in ihrer Studie dar.

Die Untersuchung des Hirnvolumens konnte keine signifikante Beziehung zu cerebralen Diffusionsstörungen erkennen lassen. Für die Messung des Hirnvolumens wurde vor der Volumetrie mittels ITK-SNAP mithilfe des Brain Extraction Tool des Computerprogramms FSL die Bildinformation auf die Parameter Hirngewebe und Liquor reduziert. Das Programm wurde von Smith (2002) entwickelt. Die Technik wird als akkurate Methode auch im Vergleich zu anderen manuellen und automatisierten Techniken beschrieben. Sowohl die Methodik als auch die Ergebnisse der Hirnvolumetrie werden in den Untersuchungen von Lüders et al. (2002), Royle et al. (2013) und Jäncke et al. (2019) ähnlich dargestellt. Weder ein hohes noch ein niedriges Hirnvolumen war mit dem Auftreten von Diffusionsstörungen vergesellschaftet. In der aktuellen Literatur finden sich keine Untersuchungen dazu, ob das Hirnvolumen in Beziehung zu cerebralen Diffusionsstörungen steht. Die Arbeit von Schirmer et al. (2020) untersucht lediglich den Einfluss des Hirnvolumens auf die klinischen Folgen von akuten ischämischen Schlaganfällen.

Für die Entitäten Hirninfarkt, lakunärer Hirninfarkt und Territorialinfarkt wurden die Volumina und die Anzahlen bestimmt. Sie wurden ebenso wie die Diffusionsstörungen arteriellen Territorien zugeordnet. Dazu wurde auf die Arbeiten von Tatu et al. (1996; 1998) und Gensicke et al. (2013) zurückgegriffen. Diese Zuordnung zu den arteriellen Gebieten und Grenzgebieten erscheint logisch, da sie auf den anatomischen Gegebenheiten der Hirnarterien beruht und Grenzfällen eigene Kategorien zuordnet.

Die Definition der Entitäten Hirninfarkt und Territorialinfarkt ist allgemeiner Inhalt der Lehrmeinung in der Neurologie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2021). Die Genese sowohl von Hirninfarkten als auch von Territorialinfarkten kann neben anderen pathophysiologischen Vorgängen embolischer Natur sein. Die Genese und Ätiologie lakunärer Hirninfarkte ist Gegenstand aktueller Forschung. Mehrere Mechanismen sind an der Entstehung beteiligt. Regenhardt et al. (2018) identifizieren in ihrem Review zur Pathophysiologie von lakunären Hirninfarkten verschiedene Faktoren wie Mikroangiopathie, Atherosklerose, Endotheldysfunktion und Embolien verschiedener Herkunft. Interessanterweise liegen der Entstehung von lakunären Hirninfarkten und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz teilweise ähnliche Mechanismen zugrunde.

Ob einer der drei hirmorphologischen Parameter Hirninfarkt, lakunärer Hirninfarkt oder Territorialinfarkt im Umkehrschluss als Risikofaktor für das Auftreten von cerebralen Diffusionsstörungen nach interventioneller, kathetergestützter Aortenklappenimplantation dienen kann, wurde bislang in der Literatur nicht beschrieben. Die vorliegenden Daten lassen keine Assoziation mit cerebralen Diffusionsstörungen erkennen. Dabei könnten sowohl die Anzahl der Patienten des vorliegenden Kollektivs als auch die spezielle Genese der Diffusionsstörungen im Zusammenhang mit der interventionellen Aortenklappenimplantation eine Rolle spielen.

Über die Hirnmorphologie hinaus wurde der vorliegende Datensatz auf eine Assoziation von cerebralen Diffusionsstörungen mit den prozeduralen Eigenschaften Dauer der Intervention, Einsatz einer Schutzvorrichtung gegen cerebrale Embolien, Ballonvalvulotomie der nativen Aortenklappe, Nachdilatation der Klappenprothese, Anzahl der Durchgänge der ventrikulären Hochfrequenzstimulation sowie Hersteller und Größen der Aortenklappenprothesen untersucht. Lediglich die Dauer der Intervention war in der Gruppe der Patienten mit Diffusionsstörungen marginal signifikant höher. Die von anderen Autoren dargestellten Risikofaktoren im Bereich der Prozedur und insbesondere der von Woldendorp et al. (2021) in ihrer Metaanalyse dargestellte Risikofaktor Ballonvalvulotomie konnten anhand der vorliegenden Daten nicht identifiziert werden. Dies unterstreicht noch einmal, ebenso wie die fehlenden signifikanten Unterschiede zwischen interventionellen Aortenklappenimplantationen, die über den transfemorale versus den transapikale Zugangsweg durchgeführt worden sind (Rodés-Cabau et al., 2011), die Notwendigkeit der Suche nach Risikofaktoren für das Auftreten cerebraler Diffusionsstörungen nach interventioneller Aortenklappenimplantation.

Neben den Prozedurdaten wurden die Patienteneigenschaften Geschlecht, Alter, Body Mass Index, NYHA-Klasse, Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Risikoscores, neuropsychologische und laborchemische Untersuchungen sowie linksventrikuläre Ejektionsfraktion und systolischer Druckgradient erhoben. In der Gegenüberstellung der Patientengruppen ohne versus mit postinterventionell neu aufgetretene cerebrale Diffusionsstörungen traten keine Unterschiede dieser Parameter zu Tage. Im Gegensatz dazu werden in der Literatur Diabetes mellitus und

Niereninsuffizienz bzw. erhöhte Kreatininwerte als Risikofaktoren beschrieben (Woldendorp et al., 2021).

In Zusammenschau der vorliegenden Daten lässt sich erkennen, dass eine Beziehung zwischen Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz und dem Auftreten von cerebralen Diffusionsstörungen nach interventioneller, kathetergestützter Aortenklappenimplantation besteht. Limitiert wurde die Untersuchung durch die Erhebung der Daten an nur einem Zentrum, sowie durch den, im Vergleich zu anderen Studien dieser Art, kleinen Stichprobenumfang. Dies stellt aber die grundsätzliche Erkenntnis, dass Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz als Risikofaktor für das Auftreten von cerebralen Diffusionsstörungen nach interventioneller, kathetergestützter Aortenklappenimplantation dienen können, nicht in Frage. Weitere Untersuchungen im Rahmen multizentrischer Studien mit großen Patientenkollektiven sind nötig um die Beziehung zwischen der Hirnmorphologie, insbesondere der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz, und Diffusionsstörungen eingehender untersuchen zu können. Es bleibt abzuwarten, ob die praeinterventionelle Durchführung cerebraler MRT und die Erhebung hirmorphologischer Daten in sinnvoller Weise zur Risikostratifizierung und als Entscheidungshilfe beispielsweise für den Einsatz von Schutzvorrichtungen vor Embolien sowie für die Wahl der plättchenhemmenden bzw. antikoagulatorischen medikamentösen Therapie vor interventioneller kathetergestützter Aortenklappenimplantation auch in der klinischen Routine eingesetzt werden kann.

5. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist einer der häufigsten Herzklappenfehler. Als kausal wirkende, kurative Therapie existiert aktuell nur die Implantation einer Aortenklappenprothese. Dafür eignet sich sowohl der operative Aortenklappenersatz als auch die interventionelle, kathetergestützte Aortenklappenimplantation. Während der Prozedur der interventionellen, kathetergestützten Aortenklappenimplantation kommt es zu mechanischen Belastungen von Aorta und Aortenklappe. Dadurch können cerebrale Embolien verursacht werden, welche sich magnetresonanztomographisch als Diffusionsstörungen darstellen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Beziehung zwischen der Hirnmorphologie und dem Auftreten dieser Diffusionsstörungen zu untersuchen. Die Hirnmorphologie wurde anhand von präinterventionellen MRT erhoben und umfasst die Parameter Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz, Hirnvolumen, Hirninfarkte, lakunäre Hirninfarkte und Territorialinfarkte. Die darüber hinaus erhobenen Daten zu Patienteneigenschaften und prozeduralen Eigenschaften stehen in keiner Beziehung zu Diffusionsstörungen. Im Bereich der hirmorphologischen Parameter zeigen die Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz eine signifikante Assoziation zu dem Auftreten von Diffusionsstörungen nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation.

Trotz der Limitation durch das monozentrische Studienprotokoll mit relativ kleinem Stichprobenumfang zeigen die vorliegenden Daten die Beziehung zwischen Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz und dem Auftreten von Diffusionsstörungen nach interventioneller, kathetergestützter Aortenklappenimplantation auf. Weitere Studien sind nötig, um die Rolle der Hirnmorphologie, insbesondere der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz, als Risikofaktor für das Auftreten von Diffusionsstörungen nach interventioneller, kathetergestützter Aortenklappenimplantation näher zu untersuchen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Arterielle Territorien	22
Abbildung 2:	Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz	28
Abbildung 3:	Hirnvolumen	29
Abbildung 4:	Hirnfarkt	30
Abbildung 5:	Verteilung der Hirnfarkte	30
Abbildung 6:	Lakunärer Hirnfarkt	31
Abbildung 7:	Verteilung der lakunären Hirnfarkte	32
Abbildung 8:	Territorialinfarkt	33
Abbildung 9:	Diffusionsstörungen	34
Abbildung 10:	Verteilung der Diffusionsstörungen	35
Abbildung 11:	Beziehung zwischen Diffusionsstörungen und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz	41
Abbildung 12:	Beziehung zwischen Diffusionsstörungen der Hemisphären und Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz	44

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patienteneigenschaften	26
Tabelle 2:	Aortenklappenprothesen	27
Tabelle 3:	Hirnmorphologie und Diffusionsstörungen	36
Tabelle 4:	Verteilung der hirmorphologischen Parameter und Diffusionsstörungen auf die Hemisphären	37
Tabelle 5:	Vergleich der Patienteneigenschaften von Patienten ohne und mit Diffusionsstörungen	38
Tabelle 6:	Vergleich der Prozedurdaten und Aortenklappenprothesen von Patienten ohne und mit Diffusionsstörungen	40
Tabelle 7:	Anzahl von Patienten ohne und mit Diffusionsstörungen in den dichotomisierten Gruppen der hirmorphologischen Parameter	42
Tabelle 8:	Vergleich der Parameter der Hirnmorphologie von Patienten ohne und mit Diffusionsstörungen	43
Tabelle 9:	Vergleich der Diffusionsstörungen von Hemisphären in den dichotomisierten Gruppen der Hyperintensitäten in der weißen Hirnsubstanz	45

8. Literaturverzeichnis

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

Armstrong NJ, Mather KA, Sargurupremraj M, Knol MJ, Malik R, Satizabal CL, Yanek LR, Wen W, Gudnason VG, Dueker ND, Elliott LT, Hofer E, Bis J, Jahanshad N, Li S, Logue MA, Luciano M, Scholz M, Smith AV, Trompet S, Vojinovic D, Xia R, Alfaro-Almagro F, Ames D, Amin N, Amouyel P, Beiser AS, Brodaty H, Deary IJ, Fennema-Notestine C, Gampawar PG, Gottesman R, Griffanti L, Jack CR Jr, Jenkinson M, Jiang J, Kral BG, Kwok JB, Lampe L, C M Liewald D, Maillard P, Marchini J, Bastin ME, Mazoyer B, Pirpamer L, Rafael Romero J, Roshchupkin GV, Schofield PR, Schroeter ML, Stott DJ, Thalamuthu A, Trollor J, Tzourio C, van der Grond J, Vernooij MW, Witte VA, Wright MJ, Yang Q, Morris Z, Siggurdsson S, Psaty B, Villringer A, Schmidt H, Haberg AK, van Duijn CM, Jukema JW, Dichgans M, Sacco RL, Wright CB, Kremen WS, Becker LC, Thompson PM, Mosley TH, Wardlaw JM, Ikram MA, Adams HHH, Seshadri S, Sachdev PS, Smith SM, Launer L, Longstreth W, DeCarli C, Schmidt R, Fornage M, Debette S, Nyquist PA. Common Genetic Variation Indicates Separate Causes for Periventricular and Deep White Matter Hyperintensities. *Stroke* 2020; 51: 2111-2121

Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Kawabata K, Hara K, Ohdake R, Ogura A, Mori D, Yoneyama N, Imai K, Yokoi T, Kato T, Koyama S, Katsuno M, Wakabayashi T, Kuzuya M, Hoshiyama M, Isoda H, Naganawa S, Ozaki N, Sobue G. Reserve and Maintenance in the Aging Brain: A Longitudinal Study of Healthy Older Adults. *eNeuro* 2022; 9: ENEURO.0455-21.2022

Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, Wardlaw JM. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans--a systematic review. *Brain Pathol* 2012; 22: 583-591

Bamford JM, Warlow CP. Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke* 1988; 19: 1074-1082

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

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

Beauchamp NJ Jr, Bryan RN. Acute cerebral ischemic infarction: a pathophysiologic review and radiologic perspective. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 73-84

Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, 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): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114: e84-231

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

Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JHW, van Harskamp F, Tanghe HLJ, de Jong PTVM, van Gijn J, Hofman A. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994; 44: 1246-1252

Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology* 1999; 212: 333-339

de Bruijn RF, Akoudad S, Cremers LG, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Vernooij MW, Ikram MA. Determinants, MRI correlates, and prognosis of mild cognitive impairment: the Rotterdam Study. *J Alzheimers Dis* 2014; 42: 239-249

de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000; 47: 145-151

de Leeuw FE und Nichols F 3rd. Waxing and waning of white matter hyperintensities. *Neurology* 2017; 89: 984-985

Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Maréchaux S, Tribouilloy C. Characteristics and Prognosis of Patients With Moderate Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011036

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2021: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie. https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030_046_LL_Akuttherapie_Ischaemischer_Schlaganfall_2021.pdf (Zugriffsdatum: 03.04.2022)

Duering M, Csanadi E, Gesierich B, Jouvent E, Hervé D, Seiler S, Belaroussi B, Ropele S, Schmidt R, Chabriat H, Dichgans M. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain* 2013; 136: 2717-2726

Filippi M, Sarasso E, Piramide N, Stojkovic T, Stankovic I, Basaia S, Fontana A, Tomic A, Markovic V, Stefanova E, Kostic VS, Agosta F. Progressive brain atrophy and clinical evolution in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin* 2020; 28: 102374

Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1968; 12: 1-15

Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, Libman R, Levine SR, Brott T. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000; 55: 952-959

Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 67-77

Garnier-Crussard A, Desestret V, Cotton F, Chételat G, Krolak-Salmon P. Hypersignaux de la substance blanche chez la personne âgée: physiopathologie, troubles cognitifs associés et pistes de prévention [White matter hyperintensities in ageing: Pathophysiology, associated cognitive disorders and prevention]. *Rev Med Interne* 2020; 41: 475-484

Gass A, Gaa J, Sommer A, Hirsch J, Georgi M, Hennerici MG, Schwartz A. Echoplanare diffusionsgewichtete MRT in der Diagnostik des akuten ischämischen Schlaganfalls. Möglichkeiten und Grenzen bei der interpretation auffälliger Bildbefunde. *Radiologe* 1999; 39: 695-702

Gensicke H, Zumbunn T, Jongen LM, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Lyrer PA, Wetzel SG, van der Lugt A, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST, Bonati LH. Characteristics of ischemic brain lesions after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis: results from the international carotid stenting study-magnetic resonance imaging substudy. *Stroke* 2013; 44: 80-86

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

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

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

Ghanem A, Dörner J, Schulze-Hagen L, Müller A, Wilsing M, Sinning JM, Lütken J, Frerker C, Kuck KH, Gräff I, Schild H, Werner N, Grube E, Nickenig G. Subacute Subclinical Brain Infarctions after Transcatheter Aortic Valve Implantation Negatively Impact Cognitive Function in Long-Term Follow-Up. *PLoS One* 2017; 12: e0168852

Grosu S, Rospleszcz S, Hartmann F, Habes M, Bamberg F, Schlett CL, Galie F, Lorbeer R, Auweter S, Selder S, Buelow R, Heier M, Rathmann W, Mueller-Peltzer K, Ladwig KH, Grabe HJ, Peters A, Ertl-Wagner BB, Stoecklein S. Associated factors of white matter hyperintensity volume: a machine-learning approach. *Sci Rep* 2021; 11: 2325

Harris TC, de Rooij R, Kuhl E. The Shrinking Brain: Cerebral Atrophy Following Traumatic Brain Injury. *Ann Biomed Eng* 2019; 47: 1941-1959

Hedman AM, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 1987-2002

Heiland S, Sartor K. Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall-methodische Grundlagen und klinische Anwendung. *Rofo* 1999; 171: 3-14

Hemmann K, Siroтина 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

Huang CJ, Zhou X, Yuan X, Zhang W, Li MX, You MZ, Zhu XQ, Sun ZW. Contribution of Inflammation and Hypoperfusion to White Matter Hyperintensities-Related Cognitive Impairment. *Front Neurol* 2022; 12: 786840

Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am J Cardiol* 1996; 78: 97-101

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

Ikram MA, Vernooij MW, Vrooman HA, Hofman A, Breteler MM. Brain tissue volumes and small vessel disease in relation to the risk of mortality. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 450-456

Ikram MA, Vrooman HA, Vernooij MW, den Heijer T, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Brain tissue volumes in relation to cognitive function and risk of dementia. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 378-386

lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 162-172

Jäncke L, Liem F, Merillat S. Scaling of brain compartments to brain size. *Neuroreport* 2019; 30: 573-579

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

Kashima S, Shimizu T, Akiyama H, Hasegawa Y. Magnetic Resonance Imaging White Matter Hyperintensity as a Predictor of Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 3613-3620

Knipp SC, Kahlert P, Jokisch D, Schlamann M, Wendt D, Weimar C, Jakob H, Thielmann M. Cognitive function after transapical aortic valve implantation: a single-centre study with 3-month follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 116-122

Koscik TR, van der Plas E, Gutmann L, Cumming SA, Monckton DG, Magnotta V, Shields RK, Nopoulos PC. White matter microstructure relates to motor outcomes in myotonic dystrophy type 1 independently of disease duration and genetic burden. *Sci Rep* 2021; 11: 4886

Kuck KH, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, Nef H, Thiele H, Treede H, Wimmer-Greinecker G, Walther T. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Kardiologie* 2020; 14: 182-204

Kuhl DE, Phelps ME, Markham CH, Metter EJ, Riege WH, Winter J. Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol* 1982; 12: 425-434

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

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374: 1609-1620

Lüders E, Steinmetz H, Jäncke L. Brain size and grey matter volume in the healthy human brain. *Neuroreport* 2002; 13: 2371-2374

Macherey S, Meertens M, Mauri V, Frerker C, Adam M, Baldus S, Schmidt T. Meta-Analysis of Stroke and Mortality Rates in Patients Undergoing Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019512

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, 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, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695-1705

Makkar RR, Yoon SH, Leon MB, Chakravarty T, Rinaldi M, Shah PB, Skipper ER, Thourani VH, Babaliaros V, Cheng W, Trento A, Vemulapalli S, Kapadia SR, Kodali S, Mack MJ, Tang GH, Kaneko T. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid vs Tricuspid Aortic Stenosis and Mortality or Stroke. *JAMA* 2019; 321: 2193-2202

Malik R, Beaufort N, Frerich S, Gesierich B, Georgakis MK, Rannikmäe K, Ferguson AC, Haffner C, Traylor M, Ehrmann M, Sudlow CLM, Dichgans M. Whole-exome sequencing reveals a role of HTRA1 and EGFL8 in brain white matter hyperintensities. *Brain* 2021; 144: 2670-2682

Mueller EA, Moore MM, Kerr DC, Sexton G, Camicioli RM, Howieson DB, Quinn JF, Kaye JA. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 1998; 51:1555-1562

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

Munir M, Ursenbach J, Reid M, Gupta Sah R, Wang M, Sitaram A, Aftab A, Tariq S, Zamboni G, Griffanti L, Smith EE, Frayne R, Sajobi TT, Coutts SB, d'Esterre CD, Barber PA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal Brain Atrophy Rates in Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke Patients and Cognitive Profiles. *Front Neurol.* 2019; 10: 18

Musa TA, Uddin A, Loveday C, Dobson LE, Igra M, Richards F, Swoboda PP, Singh A, Garg P, Foley JRJ, Fent GJ, Goddard AJP, Malkin C, Plein S, Blackman DJ, McCann GP, Greenwood JP. Silent cerebral infarction and cognitive function following TAVI: an observational two-centre UK comparison of the first-generation CoreValve and second-generation Lotus valve. *BMJ Open* 2019; 9: e022329

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

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

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

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

Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR Jr, Lambrew CT, McKay CR, Palacios IF, Powers ER, Rahimtoola SH, Weiner BH, Davis KB. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994; 89: 642-650

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

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

Paul CA, Au R, Fredman L, Massaro JM, Seshadri S, Decarli C, Wolf PA. Association of alcohol consumption with brain volume in the Framingham study. *Arch Neurol* 2008; 65: 1363-1367

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

Poels MM, Steyerberg EW, Wieberdink RG, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Breteler MM. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1174-1179

Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, Wardlaw JM. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction. *Stroke* 2010; 41: 267-272

Qi X, Tang H, Luo Q, Ding B, Chen J, Cui P, Chen S, Ling H, Ma J. White Matter Hyperintensities Predict Cognitive Decline: A Community-Based Study. *Can J Neurol Sci* 2019; 46: 383-388

Rannikmäe K, Sivakumaran V, Millar H, Malik R, Anderson CD, Chong M, Dave T, Falcone GJ, Fernandez-Cadenas I, Jimenez-Conde J, Lindgren A, Montaner J, O'Donnell M, Paré G, Radmanesh F, Rost NS, Slowik A, Söderholm M, Traylor M, Pulit SL, Seshadri S, Worrall BB, Woo D, Markus HS, Mitchell BD, Dichgans M, Rosand J, Sudlow CLM; Stroke Genetics Network (SiGN), METASTROKE Collaboration, and International Stroke Genetics Consortium (ISGC). COL4A2 is associated with lacunar ischemic stroke and deep ICH: Meta-analyses among 21,500 cases and 40,600 controls. *Neurology* 2017; 89: 1829-1839

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

Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1273-1281

Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci* 2003; 23: 3295-3301

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

Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611-617

Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121: 151-156

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: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 816-822

Royle NA, Booth T, Valdés Hernández MC, Penke L, Murray C, Gow AJ, Maniega SM, Starr J, Bastin ME, Deary IJ, Wardlaw JM. Estimated maximal and current brain volume predict cognitive ability in old age. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 2726-2733

Schellhorn T, Aamodt EB, Lydersen S, Aam S, Wyller TB, Saltvedt I, Beyer MK. Clinically accessible neuroimaging predictors of post-stroke neurocognitive disorder: a prospective observational study. *BMC Neurol* 2021; 21: 89

Schirmer MD, Donahue KL, Nardin MJ, Dalca AV, Giese AK, Etherton MR, Mocking SJT, McIntosh EC, Cole JW, Holmegaard L, Jood K, Jimenez-Conde J, Kittner SJ, Lemmens R, Meschia JF, Rosand J, Roquer J, Rundek T, Sacco RL, Schmidt R, Sharma P, Slowik A, Stanne TM, Vagal A, Wasselius J, Woo D, Bevan S, Heitsch L, Phuah CL, Strbian D, Tatlisumak T, Levi CR, Attia J, McArdle PF, Worrall BB, Wu O, Jern C, Lindgren A, Maguire J, Thijs V, Rost NS, MRI-GENIE and GISCOME Investigators and the International Stroke Genetics Consortium. Brain Volume: An Important Determinant of Functional Outcome After Acute Ischemic Stroke. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 955-965

Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; 17: 143-155

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

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

Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. *Neurology* 1996; 47: 1125-1135

Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology* 1998; 50: 1699-1708

Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, Prinster A, Dinacci D, Savettieri G, Quattrone A, Livrea P, Messina C, Reggio A, Bresciamorra V, Orefice G, Paciello M, Brunetti A, Coniglio G, Bonavita S, Di Costanzo A, Bellacosa A, Valentino P, Quarantelli M, Patti F, Salemi G, Cammarata E, Simone IL, Salvatore M, Bonavita V, Alfano B. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 280-285

Testa L, Latib A, Casenghi M, Gorla R, Colombo A, Bedogni F. Cerebral Protection During Transcatheter Aortic Valve Implantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008463

Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Steinbrüchel DA, Olsen PS, Søndergaard L. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients. *Circulation* 2019; 139: 2714–2723

Traylor M, Rutten-Jacobs LC, Thijs V, Holliday EG, Levi C, Bevan S, Malik R, Boncoraglio G, Sudlow C, Rothwell PM, Dichgans M, Markus HS. Genetic Associations With White Matter Hyperintensities Confer Risk of Lacunar Stroke. *Stroke* 2016; 47: 1174-1179

Traylor M, Persyn E, Tomppo L, Klasson S, Abedi V, Bakker MK, Torres N, Li L, Bell S, Rutten-Jacobs L, Tozer DJ, Griessenauer CJ, Zhang Y, Pedersen A, Sharma P, Jimenez-Conde J, Rundek T, Grewal RP, Lindgren A, Meschia JF, Salomaa V, Havulinna A, Kourkoulis C, Crawford K, Marini S, Mitchell BD, Kittner SJ, Rosand J, Dichgans M, Jern C, Strbian D, Fernandez-Cadenas I, Zand R, Ruigrok Y, Rost N, Lemmens R, Rothwell PM, Anderson CD, Wardlaw J, Lewis CM, Markus HS; Helsinki Stroke, Study Dutch Parelsnoer Institute-Cerebrovascular Accident (CVA) Study Group; National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Genetics Network; UK DNA Lacunar Stroke Study Investigators; International Stroke Genetics Consortium. Genetic basis of lacunar stroke: a pooled analysis of individual patient data and genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2021; 20: 351-361

Traylor M, Malik R, Gesierich B, Dichgans M. The BS variant of C4 protects against age-related loss of white matter microstructural integrity. *Brain* 2022; 145: 295-304

Uddin A, Fairbairn TA, Djoukhader IK, Igra M, Kidambi A, Motwani M, Herzog B, Ripley DP, Musa TA, Goddard AJ, Blackman DJ, Plein S, Greenwood JP. Consequence of cerebral embolism after transcatheter aortic valve implantation compared with contemporary surgical aortic valve replacement: effect on health-related quality of life. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e001913

Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr F, Nataf P, Pierard L, Pomar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van Hout B, Von Segesser LK, Walther T. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention* 2008; 4: 193-199

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451-2496

van Genderen JG, Van den Hof M, Boyd AC, Caan MWA, Wit FWNM, Reiss P, Pajkrt D. Differences in location of cerebral white matter hyperintensities in children and adults living with a treated HIV infection: A retrospective cohort comparison. *PLoS One* 2020; 15: e0241438

van Gils L, Clavel MA, Vollema EM, Hahn RT, Spitzer E, Delgado V, Nazif T, De Jaegere PP, Geleijnse ML, Ben-Yehuda O, Bax JJ, Leon MB, Pibarot P, Van Mieghem NM. Prognostic Implications of Moderate Aortic Stenosis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2383-2392

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

Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003; 34: 806-812

Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483-497

Wartolowska KA, Webb AJS. Midlife blood pressure is associated with the severity of white matter hyperintensities: analysis of the UK Biobank cohort study. *Eur Heart J* 2021; 42: 750-757

Woldendorp K, Indja B, Bannon PG, Fanning JP, Plunkett BT, Grieve SM. Silent brain infarcts and early cognitive outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021; 42: 1004-1015

Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006; 31: 1116-1128

9. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Alexander Ghanem danke ich außerordentlich für die Überlassung des Themas. Geduldig ermöglichte er es immer zeitnah Fragen zu diskutieren und Probleme zu lösen. Seine fachliche Expertise und Unterstützung ermöglichten mir die Abfassung der vorliegenden Arbeit.

Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Georg Nickenig bedanke ich mich für die Ermöglichung dieser Arbeit durch seinen herausragenden Einsatz auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie.

Herrn Dr. med. Andreas Müller danke ich für die Einführung in die Technik der Auswertung der magnetresonanztomographischen Daten.

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jonas Dörner bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Weiterentwicklung der Technik der Auswertung der magnetresonanztomographischen Daten.

Herrn Prof. Dr. med. Jan-Malte Sinning danke ich für die Organisation der Studie.

Bei Herrn Thomas Schröder bedanke ich mich für die Einführung in die Studienabläufe und in die Datenerhebung.

Für die gute Zusammenarbeit bedanke ich mich bei dem ehemaligen Direktor der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn, Herr Prof. Dr. med. Hans Heinz Schild und dem ehemaligen Direktor der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Bonn, Herr Prof. Dr. med. Armin Welz sowie deren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern.