

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich der perioperativen Kognitionsentwicklung zwischen
konventionell und katheter-gestützt operierten
Aortenklappenpatienten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paul Philipp Staebe

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
Zusammenfassung	XI
Abstract	XII
1 Einleitung	1
1.1 Postoperative kognitive Dysfunktionen	1
1.2 Einflussfaktoren postoperativer kognitiver Funktionsstörungen	3
1.2.1 Patienten-, operations- und narkoseassoziierte Risikofaktoren.....	4
1.2.2 Allgemeine herzchirurgische Ursachen.....	5
1.2.3 Herzkatheter-assoziierte Ursachen	5
1.3 Ätiologie von Aortenklappenvitien	6
1.3.1 Aortenklappenstenose.....	6
1.3.2 Aortenklappeninsuffizienz.....	8
1.4 Operationsindikation	9
1.4.1 Aortenklappenstenose.....	9
1.4.2 Aortenklappeninsuffizienz.....	11
1.5 Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen	12
1.6 Zielsetzung der Arbeit und Untersuchungsansatz	14
2 Material und Methodik	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.1.1 Patientenkollektiv k-AKE.....	15
2.1.2 Patientenkollektiv Tf-AKE.....	16
2.2 Neuropsychologische Beurteilung	16
2.2.1 Organisation der neuropsychologischen Beurteilung.....	16
2.2.2 Neuropsychologische Testbatterie.....	16
2.3 Testbatterie	17
2.4 Erhebung weiterer Patientendaten (Aktenanalyse)	18

2.4.1	Studienbuch	18
2.4.2	Präoperative diagnostische Maßnahmen und Interventionen	19
2.4.3	Operationsdaten	19
2.5	Risikostratifizierungsmodelle	19
2.5.1	EuroSCORE	20
2.6	Operationsverfahren.....	20
2.6.1	Konventioneller Aortenklappenersatz	20
2.6.1.1	Herz-Lungen-Maschine	21
2.6.2	Perkutan transfemoraler Aortenklappenersatz.....	22
2.7	Datenverarbeitung und Datenauswertung	23
2.7.1	Statistische Methoden.....	23
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Vergleich demographischer Daten	25
3.2	Vergleich präinterventioneller Ergebnisse bei beiden AKE-Verfahren.....	25
3.2.1	Zugrunde liegende Aortenklappenvitien	25
3.2.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen im jeweiligen Patientenkollektiv	25
3.2.3	Frühere herzchirurgische Eingriffe.....	26
3.2.4	Operations- bzw. interventionsrelevante Vorerkrankungen	27
3.3	Ergebnisse der Risikostratifizierung.....	28
3.3.1	Additiver EuroSCORE	28
3.3.2	Logistischer EuroSCORE.....	29
3.4	Vergleich periinterventioneller Ergebnisse bei beiden AKE-Verfahren.....	30
3.4.1	Operations- und Interventionszeit	30
3.5	Komplikationen.....	30
3.5.1	Neurologische Komplikationen.....	31
3.5.2	Kardiale Komplikationen	31
3.5.2.1	Rhythmusstörungen und Implantation eines permanenten Schrittmachers.....	31
3.5.3	Verfahrensspezifische Komplikationen.....	32
3.5.3.1	Komplikationen des vaskulären Zugangsweges beim Tf-AKE-Verfahren	32
3.5.4	Reoperationen während des stationären Aufenthaltes.....	32
3.5.4.1	Rethorakotomien.....	32
3.6	Vergleich postinterventioneller Ergebnisse bei beiden AKE-Verfahren.....	32
3.6.1	Verwendete Klappenprothesen.....	32

3.6.2	Mortalität	33
3.6.3	Krankenhausverweildauer	34
3.6.4	Prä- und postoperative Klappenfunktion.....	34
3.6.5	Postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz.....	35
3.7	Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie.....	37
3.7.1	Subtest 1 (Aktives bildliches Kurzzeitgedächtnis).....	37
3.7.2	Subtest 2 (Episodisches Gedächtnis).....	38
3.7.3	Subtest 3 (Symboldiskrimination und konzentriertes Arbeiten)	39
3.7.4	Subtest 4 (Mentale Flexibilität für kurzfristiges Umbelegen schon lange fixierter Gedächtnisinhalte).....	40
3.7.5	Subtest 5 (Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung)	41
3.7.6	Subtest 6 (Passives bildliches Kurzzeitgedächtnis).....	42
3.7.7	Kognitive Gesamtleistung	43
3.7.8	Einfluss von Alter, Operationszeit und Zugehörigkeit der Therapiegruppe auf die Veränderung der kognitiven Gesamtleistung	47
4	Diskussion	48
4.1	Interpretation der demographischen und operationsbezogenen Ergebnisse	48
4.2	Interpretation der Ergebnisse der neurokognitiven Testbatterie	48
4.2	Kognitives Defizit und Tf-AKE	52
4.4	Grenzen der eigenen Arbeit	54
4.4.1	Patientenkollektiv	55
4.4.2	HEART-Team	55
4.4.3	Material und Methoden	56
5	Abschließende Betrachtung und Ausblick.....	59
	Literaturverzeichnis.....	XII
	Anhang	XVI
	Eidesstattliche Versicherung.....	XVIII
	Tabellarischer Lebenslauf	XIX
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	XXII
	Danksagung.....	XXIII

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ADAS	Alzheimer Disease Assessment Scale
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AKÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AS	Aortenklappenstenose
AVR	Aortic valve replacement
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AR	Aortic regurgitation
BSA	Body surface area
ca.	Circa
c-AVI	Conventional aortic valve implantation
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPB	Cardiopulmonary bypass
d	Tage
DWI-MRT	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EACTS	European Association For Cardio-Thoracic Surgery
ECS	European Society of Cardiology
EF	Ejektionsfraktion
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
k-AKE	Konventioneller Aortenklappenersatz
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
Med Rx	Medical therapy
Mm	Millimeter
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n. s.	Nicht signifikant
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktionen
Präop - postop	Präoperativ - postoperativ
p _{Bonf}	p-Wert nach Bonferroni-Korrektur
RW	Reichweite
S	Kognitive Gesamtleistung
S _{prä}	Kognitive Gesamtleistung präoperativ
S _{prä Patient_x}	Patientenspezifische präoperative kognitive Gesamtleistung
S _{prä-post}	Veränderung der kognitiven Gesamtleistung
S _{pre}	Preoperative overall cognitive function
S _{pre-post}	Change of cognitive function
S _{post}	Kognitive Gesamtleistung postoperativ
S _{post Patient_x}	Patientenspezifische postoperative kognitive Gesamtleistung
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SKT	Syndrom-Kurz-Test
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons Score
Sub _{xprä}	Subtest x präoperativ
Sub _{xpost}	Subtest x postoperativ
Sub _{xprä-post}	Differenzbildung prä- zu postoperativ in Subtest x
Ta-AKE	Transapikaler Aortenklappenersatz
Tf-AKE	Perkutan transfemoraler Aortenklappenersatz
Tf-AVI	Percutaneous transfemoral aortic valve implantation
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOE	Transoesophageale Echokardiographie
V _{max}	Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
vs.	Versus

ΔP_{\max}

Spitzendruckgradient über der Aortenklappe

ΔP_{mean}

Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsschema Aortenklappenstenose	10
Abbildung 2: Behandlungsschema Aortenklappeninsuffizienz.....	11
Abbildung 3: Risikoeinteilung des additiven EuroSCOREs in der k-AKE-Gruppe.	28
Abbildung 4: Risikoeinteilung des additiven EuroSCOREs in der Tf-AKE-Gruppe.....	29
Abbildung 5: Vergleich der Ergebnisse im Subtest 1	37
Abbildung 6: Differenzen der prä- und postoperativen Untersuchungsergebnisse bei den Patientengruppen im Subtest 1	37
Abbildung 7: Vergleich der Ergebnisse im Subtest 2	38
Abbildung 8: Differenzen der prä- und postoperativen Untersuchungsergebnisse bei den Patientengruppen im Subtest 2	38
Abbildung 9: Vergleich der Ergebnisse im Subtest 3	39
Abbildung 10: Differenzen der prä- und postoperativen Untersuchungsergebnisse bei den Patientengruppen im Subtest 3	39
Abbildung 11: Vergleich der Ergebnisse im Subtest 4	40
Abbildung 12: Differenzen der prä- und postoperativen Untersuchungsergebnisse bei den Patientengruppen im Subtest 4	40
Abbildung 13: Vergleich der Ergebnisse im Subtest 5	41
Abbildung 14: Differenzen der prä- und postoperativen Untersuchungsergebnisse bei den Patientengruppen im Subtest 5	41
Abbildung 15: Vergleich der Ergebnisse im Subtest 6	42
Abbildung 16: Differenzen der prä- und postoperativen Untersuchungsergebnisse bei den Patientengruppen im Subtest 6	42
Abbildung 17: Vergleich der Ergebnisse der kognitiven Gesamtleistung.....	43
Abbildung 18: Darstellung der Differenz der kognitiven Gesamtleistung beider Vergleichsgruppen	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Aortenklappenstenose	7
Tabelle 2: Kardiovaskuläre Erkrankungen	26
Tabelle 3: Herzchirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte	27
Tabelle 4: Operations- bzw. interventionsrelevante Vorerkrankungen	27
Tabelle 5: Demographische und operationsbezogene Daten der beiden Therapiegruppen.....	30
Tabelle 6: Kardiale Komplikationen	31
Tabelle 7: Implantierte Klappenprothesen der k-AKE-Gruppe	33
Tabelle 8: Implantierte Klappenprothesen der Tf-AKE-Gruppe.....	33
Tabelle 9: Todesursachen und deren Verteilung in den beiden Vergleichsgruppen	34
Tabelle 10: Prä- und postoperative Klappenfunktion.....	34
Tabelle 11: Prothesengröße	35
Tabelle 12: Postoperative sonographische Bestimmung der Klappenfunktion.....	35
Tabelle 13: Postoperative sonographische Bestimmung der Lokalisation der Aortenklappeninsuffizienz	36
Tabelle 14: Vergleich der errechneten Mittelwerte sowie der kognitiven Gesamtleistung zwischen den beiden Therapiegruppen	44
Tabelle 15: Vergleich prä- und postoperativer Ergebnisse sowie kognitiver Gesamtleistung innerhalb einer Therapiegruppe	45
Tabelle 16: Vergleich nach Differenzbildung in den einzelnen Subtests und der kognitiven Gesamtleistung zwischen den Therapiegruppen.....	46
Tabelle 17: Einfluss von Alter, Operationszeit und Zugehörigkeit der Therapiegruppe mit der von prä- zu postoperativ veränderten kognitiven Gesamtleistung ($S_{\text{prä-post}}$)	47

Zusammenfassung

Einführung

Postoperative kognitive Leistungseinschränkungen, sogenannte postoperative kognitive Dysfunktionen (POCD), sind bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen unter Anwendung der Herz- und Lungenmaschine (HLM) bekannt. Insbesondere bei Patienten, die einen Aorto-Coronaren-Venen-Bypass (ACVB) erhalten haben, ist dies eine häufig zu beobachtende postoperative Komplikation, welche jedoch auch bei Patienten auftritt, die einen konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz (k-AKE) erhalten haben. Seit 2002 hat sich zunehmend der perkutan transfemorale Aortenklappenersatz (Tf-AKE) bei Patienten mit hohem chirurgischen Risiko ohne die Anwendung einer HLM etablieren können. Die vorliegende Arbeit untersuchte den Effekt auf die frühpostoperative kognitive Funktion zwischen den beiden Therapieverfahren.

Methoden

Die prä- ($S_{\text{prä}}$) und postoperative (S_{post}) kognitive Leistungsfähigkeit wurde zwischen zwei therapeutischen Gruppen verglichen. 50 Patienten erhielten einen Aortenklappenersatz (AKE) nach konventionell chirurgischer Methode sowie weitere 50 Patienten nach perkutan transfemorale Methode. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde anhand einer psychometrischen Testbatterie beurteilt, welche aus insgesamt 6 Subtests bestand, die dem "Syndrom-Kurz-Test" (SKT) und der "Alzheimer's Disease Assessment Scale" (ADAS) entnommen worden waren. Die kognitive Gesamtleistung (S) sowie die Veränderung der kognitiven Gesamtleistung von prä- zu postoperativ ($S_{\text{prä-post}}$) konnte mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse ermittelt werden.

Ergebnisse

$S_{\text{prä}}$ und S_{post} waren vergleichbar zwischen beiden Therapiegruppen. Beide Gruppen zeigten eine postoperative Abnahme der kognitiven Gesamtfunktion ($S_{\text{prä}}$ k-AKE 0.2 ± 1.0 vs. S_{post} k-AKE -0.6 ± 1.1 , $p < 0,0005$ und $S_{\text{prä}}$ Tf-AKE $-0,2 \pm 1,0$ vs. S_{post} Tf-AKE $-0,6 \pm 1,1$, $p = 0,002$). $S_{\text{prä-post}}$ war jedoch unabhängig von der Zugehörigkeit der Therapiegruppe ($p = 0,11$), der Operationsdauer ($p = 0,29$) und dem Alter ($p = 0,98$).

Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit konnte keinen Vorteil für eines der beiden Therapieverfahren hinsichtlich S und $S_{\text{prä-post}}$ zeigen. Ein zerebroprotektiver Effekt konnte weder für das konventionell chirurgische (k-AKE) noch für das perkutan transfemorale (Tf-AKE) Verfahren ermittelt werden.

Abstract

Background

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is commonly known after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB) especially with patients who underwent coronary artery bypass grafting (ACVB). Moreover, it is described with patients who underwent conventional aortic valve implantation (c-AVI). Since 2002 the percutaneous transfemoral aortic valve implantation (Tf-AVI) has been established among patients with high surgical risk without using a CPB. This study investigates the effects of Tf-AVI versus c-AVI on cognitive function early after intervention/surgery.

Methods

Pre- (S_{pre}) and postoperative (S_{post}) cognitive functions were compared between two therapeutic groups. 50 patients underwent an aortic valve implantation (AVI) by using Tf-AVI and another 50 patients by using c-AVI. Psychometric assessment involved six neuropsychological subtests from the “Syndrom-Kurz-Test” (SKT) and “Alzheimer’s Disease Assessment Scale” (ADAS). These Subtests were performed preoperatively and at the third postoperative day. By using the principal component analysis the overall cognitive function (S) and the change of postoperative function ($S_{pre-post}$) across all tests have been calculated.

Results

S_{pre} and S_{post} were similar in both groups. Both groups showed a postoperative decline of cognitive function (S_{pre} c-AVI 0.2 ± 1.0 vs. S_{post} c-AVI -0.6 ± 1.1 , $p < 0,0005$ and S_{pre} Tf-AVI $0,2 \pm 1,0$ vs. S_{post} Tf-AVI $-0,6 \pm 1,1$, $p = 0,002$). $S_{pre-post}$ was neither associated with the type of operation ($p = 0,11$) nor the duration of operation ($p = 0,29$) nor the age ($p = 0,98$).

Conclusion

The study showed no advantages between both therapeutic groups in regard to S and $S_{pre-post}$. A cerebroprotective effect was neither detected with the Tf-AVI procedure nor with the c-AVI procedure.

1 Einleitung

Im Jahr 2011 sind in den 78 herzchirurgischen Kliniken Deutschlands insgesamt 84402 Operationen durchgeführt worden. Nach der Koronarchirurgie stellt die Therapie von erworbenen Herzklappenfehlern die zweithäufigste Indikation für einen herzchirurgischen Eingriff dar. Somit sind im Jahr 2011 26972 Eingriffe an Herzklappen vorgenommen worden. Dies entspricht einem Anteil von circa (ca.) 32 Prozent aller herzchirurgischen Operationen¹.

Die Aortenklappe (AK) ist dabei die am häufigsten pathologisch veränderte und somit auch die am häufigsten operativ behandelte Herzklappe¹. Die strukturellen Veränderungen an der AK lassen sich nach Art der Dysfunktion bzw. nach funktionellen Aspekten in eine Aortenklappenstenose (AS), eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) oder in eine Kombination aus beidem einteilen. Im Jahr 2011 sind insgesamt 16655 isolierte Aortenklappenersatzoperationen in Deutschland durchgeführt worden. Immer älter werdende Patienten sowie die damit verbundenen oftmals schwerwiegenden Begleiterkrankungen lassen es oftmals nicht zu, dass die Empfehlung zu einem AKE nach konventioneller Methode, mittels Sternotomie und Anschluss an eine HLM, ausgesprochen wird, da die klassische Operation mit zunehmender Multimorbidität und höherem Alter komplikationsreicher wird^{2,3}. So sind lediglich 11572 Implantationen konventionell-chirurgisch (k-AKE) erfolgt. Die übrigen 5083 AKE erfolgten interventionell. Insgesamt 2777 der interventionellen AKE wurden über den transapikalen (Ta-AKE) sowie 2306 über den perkutan-transfemorale Zugangsweg (Tf-AKE) implantiert¹.

Neben den oft beschriebenen und untersuchten peri- bzw. postoperativen Komplikationen, wie zum Beispiel Luftembolien, Apoplexe, paravalvuläre Lecks, Endokarditiden und Herzrhythmusstörungen, die im Rahmen des AKE auftreten können, ist eine weitere, nicht unbedeutende Komplikation die POCD. Erstmalig wurde diese Form der Komplikation nach den ersten herzchirurgischen Eingriffen unter der Verwendung der HLM in den 1950er Jahren und später in den 1960er Jahren im Zusammenhang mit den ersten ACVB beschrieben^{4,5}.

1.1 Postoperative kognitive Dysfunktionen

Unter dem Begriff POCD werden neu aufgetretene kognitive Funktionsstörungen nach einer Operation zusammengefasst^{6,7}. Von diesen psychometrisch erfassbaren Veränderungen sind primäre Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie exekutive motorische Funktionen betroffen⁸.

Somit sind im Rahmen der offenen Herzchirurgie und speziell unter dem Einsatz der HLM POCD im postoperativen Verlauf als Komplikation bekannt. Trotz Verbesserungen im Bereich chirurgischer Techniken, dem Umgang mit der HLM und der postoperativen Nachbetreuung sowie der Verwendung von wirksamen neuroprotektiven Strategien ist die Inzidenz zerebraler Schädigungen in den letzten Jahren weitestgehend konstant geblieben⁹. Dabei treten in Abhängigkeit vom Patiententyp, dem Zeitpunkt der neuropsychologischen Diagnostik und der Varianz innerhalb der verschiedenen POCD-Definitionen bei ca. 30 Prozent bis 70 Prozent der am offenen Herzen operierten Patienten POCD im postoperativen Verlauf auf¹⁰⁻¹³.

Der k-AKE ist eine in der Herzchirurgie häufig durchgeführte Operation und gilt als sicheres und effizientes Therapieverfahren. Die derzeitige Technik des k-AKE beinhaltet die mediane oder die partielle Sternotomie, den Anschluss an die HLM, die Aortenklammung, die Aortotomie sowie die Resektion der nativen AK mit anschließender Implantation einer Aortenklappenprothese unter kardioplegischem Herzstillstand¹⁴.

Neurologische Komplikationen sind im Rahmen der Koronar- und Klappenchirurgie und insbesondere im Umgang mit der HLM bekannt. Diese neurologischen Schäden umfassen ein weites Spektrum von neurokognitiven Dysfunktionen, wie Delirium, Enzephalopathie bis hin zu deren Maximalvariante in Form von Koma oder Schlaganfall^{10,12,15}. Die Inzidenz von Schlaganfällen wird in der Fachliteratur in der Aortenklappenchirurgie mit 1,5 Prozent bis 4 Prozent angegeben¹⁶. Bei einigen Patienten kommt es jedoch im postoperativen Verlauf zu anderen oftmals latenten, reversiblen bis hin zu irreversiblen kognitiven Störungen¹⁷, die definitionsgemäß nicht als ein Schlaganfall klassifiziert werden können. Davon sind bei den Patienten vor allem neben dem Kurz- und Langzeitgedächtnis auch die Aufmerksamkeit sowie die Konzentrationsfähigkeit, das Auffassungsvermögen und die Feinmotorik betroffen¹⁸. Dieser Zustand beeinflusst nicht nur die Lebensqualität der operierten Patienten, sondern verlängert oftmals auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und lässt so zusätzlich höhere Behandlungskosten entstehen^{10,19}. Die Dauer und die Ausprägung der postoperativen kognitiven Beeinträchtigungen können entschieden variieren²⁰.

Dabei lässt sich in der frühen postoperativen Periode (erste postoperative Woche) bei ca. 50 Prozent bis 70 Prozent der Patienten eine Leistungsabnahme einiger Gehirnfunktionen feststellen, wohingegen diese nach zwei Monaten nur noch bei 30 Prozent bis 50 Prozent anzutreffen ist²¹. Die Arbeitsgruppe um Newman et al. (2001) konnte hingegen zeigen, dass bei 40 Prozent von insgesamt 261 Patienten, die einen ACVB erhielten, auch noch nach 5 Jahren POCD detektiert bzw. verzeichnet werden konnten¹².

Der k-AKE gilt als der momentane Goldstandard zur Therapie von symptomatisch gewordenen Aortenklappenvitien. Nach der ersten Fallbeschreibung im Jahre 2002 der Arbeitsgruppe Cribier et al.²² hat sich in den letzten Jahren das Tf-AKE-Verfahren als ein alternatives Therapieverfahren neben der konventionell chirurgischen Methode bei Patienten mit symptomatisch schwerer AS bei gleichzeitig hohem chirurgischen Risiko etablieren können²³. Hier konnte gezeigt werden, dass das Tf-AKE-Verfahren bei Patienten, die nicht geeignete Kandidaten für eine Operation nach konventioneller Methode waren, im Vergleich zur Standardtherapie die Gesamtmortalität, die Krankenhausaufenthalte sowie die kardiale Beschwerdesymptomatik reduzierte. Im Gegenzug zeigte sich jedoch eine erhöhte Inzidenz bzgl. Schlaganfällen und/oder vaskulärer Komplikationen²⁴.

Mit der Entwicklung dieses minimalinvasiven Verfahrens, bei dem Patienten über einen Katheter eine auf einem Stent-montierte Bioprothese implantiert bekommen, können Hochrisikopatienten behandelt werden, denen zuvor ein AKE aufgrund ihres Alters und/oder ihrer Komorbiditäten verwehrt blieb²⁵.

Im Gegensatz zum k-AKE erfolgt die Implantation der Aortenklappenprothese bei diesem Verfahren nach vorheriger Ballonvalvuloplastie ohne Einsatz einer HLM oder der Resektion der alten AK. Aufgrund der unterschiedlichen Durchführungsweise und des anderen prozeduralen Ansatzes ist die Annahme möglich, dass im postoperativen Verlauf bei Tf-AKE-Patienten andere oder aber auch ähnliche Komplikationen auftreten können als solche, die bei einem k-AKE bekannt sind. Da es sich bei dem Tf-AKE-Verfahren um ein relativ neues Therapieverfahren handelt und die Indikation für einen Tf-AKE momentan nur bei Patienten mit symptomatisch schwerer AS bei sehr hohem chirurgischen Risiko gestellt werden darf, sind bisher kaum Daten bezüglich postoperativer kognitiver Leistungsminderung erhoben worden. Es wird jedoch von einer periinterventionell erhöhten Schlaganfallrate von 2,9 Prozent bis zu 10 Prozent ausgegangen²⁶⁻²⁹, die im postinterventionellen Verlauf einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben könnten.

1.2 Einflussfaktoren postoperativer kognitiver Funktionsstörungen

Bei vermutlich multifaktorieller Genese von POCD werden im Folgenden die allgemeinen, nicht-herzchirurgischen (patienten- und narkoseassoziierten) Faktoren dargestellt und erläutert, die im Verdacht stehen, POCD ausbilden zu können. Des Weiteren werden verfahrensspezifische (k-AKE und Tf-AKE) Faktoren gesondert aufgezeigt, die an der Ausbildung von POCD beteiligt sein könnten.

1.2.1 Patienten-, operations- und narkoseassoziierte Risikofaktoren

Es existiert eine Vielzahl von patientenspezifischen Faktoren, die im Verdacht stehen, das Risiko für das Auftreten von POCD zu erhöhen.

Im Rahmen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), deren Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt, sind gerade atherosklerotische Veränderungen insbesondere im Bereich der proximalen Aorta und des Aortenbogens von Bedeutung, da diese intra- bzw. perioperativ durch Manipulation (z.B. Aortenklammung und Aortenkanülierung) zu zerebralen Minderperfusionen (Embolien) führen können. Diese Minderperfusionen können verschiedenartig klinisch in Erscheinung treten. Somit reicht das klinische Erscheinungsbild von temporären oder permanenten Bewusstseinsstörungen/Bewusstseins Einschränkungen (im Sinne von transitorisch ischämischer Attacken (TIA) und/oder POCD) bis hin zur Maximalvariante von Schlaganfällen mit fokal neurologischen Defiziten^{12,30,31}.

Zusätzlich wirken bestimmte endokrinologische Stoffwechselfunktionsstörungen prädisponierend. So können hypo- sowie hyperglykämische Stoffwechsellentgleisungen insbesondere im Rahmen eines an Diabetes mellitus erkrankten Patienten die Ausbildung von POCD begünstigen^{30,32}. Diese gelten ebenso für Patienten, die nicht an Diabetes mellitus erkrankt sind. Elektrolytstörungen im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz sowie der damit verbundenen übermäßigen Akkumulation harnpflichtiger Abbauprodukte oder aber auch harnpflichtiger Medikamente können ebenfalls postoperativ zu kognitiven Leistungseinschränkungen führen³².

Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, welche bereits präoperativ bestehen oder intraoperativ bzw. als postoperative Komplikation auftreten, gelten ebenso wie eine höhergradige Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) als Risikofaktoren^{12,33}.

Auch das Alter der operierten Patienten scheint maßgeblich für die Entstehung von POCD verantwortlich zu sein. In einer von Newman et al. durchgeführten Studie mit insgesamt 215 Patienten, die im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) einen ACVB bekamen, konnte gezeigt werden, dass ein höheres Patientenalter für eine kognitive Verschlechterung, insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses, prädisponiert³⁴. Auch bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen in generalisierter Allgemeinanästhesie können POCD auftreten, wie die Arbeitsgruppe um William-Russo et al. zeigen konnte³⁵. So sind POCD im Rahmen der operativen Versorgung von Hüftfrakturen oder bei Totalendoprothesenersatz im Bereich des Hüft- und Kniegelenks beschrieben worden³⁶.

Die Arbeitsgruppe um Moller et al. konnte dies in einer Studie von insgesamt 1218 nicht-herzchirurgischen Patienten ebenso zeigen und identifizierte zusätzlich das Bildungsniveau als einen potentiellen Risikofaktor³⁷.

1.2.2 Allgemeine herzchirurgische Ursachen

Beim k-AKE findet ebenso wie bei vielen anderen kardiochirurgischen Eingriffen die HLM Verwendung. In diesem Zusammenhang wird hauptsächlich die Kombination von drei Faktoren verantwortlich gemacht POCD auszulösen: Makroembolisierung, zerebrale Hypoperfusion und das „systemic inflammatory response syndrom“ (SIRS)^{9,10,13}.

Als zusätzliche Risikofaktoren zur Ausbildung von POCD gelten unter anderem Hyperthermie, Hyperglykämie, das operative Trauma, der übermäßige Gebrauch von Transfusionen und aggregierte Blutplättchen (in Form von Mikroembolien)⁹, die sich trotz Vollheparinisierung an der großen Fremdoberfläche des extrakorporalen Kreislaufs bilden können³⁸.

Ein weiteres Problem stellen atherosklerotische Ablagerungen im Bereich der Aorta ascendens dar, die gerade bei älteren Patienten häufig anzutreffen sind⁹. Diese von extern nicht immer palpablen Kalkablagerungen sind bei der intermittierenden totalen Abklemmung der Aorta ascendens von Bedeutung, da diese dadurch rupturieren und so zu zerebralen Embolien führen und sich klinisch als POCD manifestieren können^{8,39}. Eine weitere Problematik stellen Gasembolien dar. Da es sich beim k-AKE-Verfahren um ein offen-herzchirurgisches Verfahren handelt, gelangt zwangsläufig Luft in die eröffnete linke Herzhöhle, welche in der Folge zu Gasembolien führen kann⁴⁰. Ebenfalls können Gasembolien bei der Abklemmung der Aorta, beim Legen bzw. Entfernen der Kanülen zwecks An- und Abschluss der extrakorporalen Zirkulation oder bei der Verwendung des Oxygenators entstehen⁴¹. So wird nach Verschluss der Herzhöhle sowie vor Beendigung der extrakorporalen Zirkulation durch verschiedene Entlüftungsmanöver (zum Beispiel: der Aortenvent) versucht, den Anteil der zurückbleibenden Luft möglichst gering zu halten. Jedoch kann auch schon ein geringer Anteil an intrakardial zurückbleibender Luft zu zerebralen Embolien führen⁴².

1.2.3 Herzkatheter-assoziierte Ursachen

Bei der Durchführung des Tf-AKE-Verfahrens erfolgt weder die Eröffnung der linken Herzkammer noch wird grundsätzlich eine HLM benötigt.

Jedoch tritt auch bei diagnostischen Linksherzkatheteruntersuchungen sowie bei therapeutischen Koronarinterventionen eine hohe Anzahl von zerebralen Mikroembolien auf, die mittels transkranieller Doppleruntersuchungen nachgewiesen werden konnten und in Verdacht stehen, ebenfalls POCD beim Patienten hervorrufen zu können⁴³. Die meisten (ca. 90 Prozent) der zerebral hervorgerufenen Mikroembolien bei Linksherzkatheteruntersuchungen sind gasförmig und treten in der Regel während der Kontrastmittelinjektion oder bei unzureichender Katheterspülung auf. Lediglich eine Minderheit dieser zerebralen Mikroembolien ist solide und entstehen wahrscheinlich als Folge des Vorschubens des Katheterdrahtes durch die oftmals atherosklerotisch veränderte Aorta oder durch sich auf der Spitze des Herzkatheters bildende Blutgerinnsel⁴³⁻⁴⁵. Da es sich bei dem Tf-AKE-Verfahren um ein katheter-gestütztes Verfahren handelt, liegt die Vermutung nahe, dass die beschriebenen Faktoren auch im Rahmen des Tf-AKE-Verfahrens auftreten und somit zu POCD führen können.

1.3 Ätiologie von Aortenklappenvitien

1.3.1 Aortenklappenstenose

Die AS ist heute in Europa und Nordamerika die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der KHK⁴⁶.

Häufigste Ursache der AS in den industrialisierten Ländern ist die altersabhängige degenerative Kalzifizierung der Aortenklappentaschen. Aufgrund der demographischen Entwicklung in der Bundesrepublik Deutschland hin zu einer immer älter werdenden Gesellschaft und der damit verbundenen steigenden Lebenserwartung nimmt diese Form stetig zu⁴⁶. Folglich wird heutzutage über eine Inzidenz der AS von 2-7 Prozent bei den über 65-Jährigen berichtet^{47,48}. Die Aortenklappensklerose, die als unmittelbare Vorstufe der kalzifizierenden AS gilt, ist sogar bei bis zu 30 Prozent bei den über 65-Jährigen nachweisbar⁴⁹.

Weitere Ursachen für die Ausbildung einer AS sind mit weitem Abstand zur kalzifizierenden AS eine bereits bei der Geburt bestehende bikuspidale Anlage und die in Deutschland selten gewordene postreumatische Form der AS.

Die normale Aortenklappenöffnungsfläche (AKÖF) beträgt ca. 3 bis 4 cm². Die AS geht mit einer Abnahme der AKÖF um ca. 0,1 cm² pro Jahr einher⁴⁶.

Bei zunehmendem Stenosierungsgrad der AK kommt es zu einer Abnahme der AKÖF und bei Abnahme dieser unter 1,5 cm² zu hämodynamischen Auswirkungen sowie strukturellen Veränderungen am Herzen. Im Rahmen des gesteigerten Druckgradienten an der AK zwischen

dem linkem Ventrikel (LV) und der Aorta kommt es zu einer vermehrten Druckbelastung des LV. Um das Herzzeitvolumen (HZV) aufrechterhalten zu können, kommt es zunächst zu einer konzentrischen Hypertrophie des Herzmuskels des LV. Bei meist lang erhaltener systolischer Ventrikelfunktion kommt es jedoch im weiteren Verlauf zu einer diastolischen Dysfunktion durch eine verminderte Dehnbarkeit des Myokards⁵⁰. Infolgedessen steigt der Druck in den Pulmonalvenen, was letztlich zu einer Lungenstauung führen und sich klinisch beim Patienten durch zunehmende Leistungsminderung und/oder Belastungsdyspnoe äußern kann⁵⁰. Neben der Linksherzhypertrophie, die zu einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs führt, beeinträchtigt die Ventrikelwanddicke die Koronarperfusion, wobei insbesondere der subendokardiale Blutfluss beeinträchtigt wird, sodass Angina pectoris auch ohne Vorliegen von Koronarstenosen auftreten kann⁵⁰. Weitere klinische Symptome sind rezidivierende Synkopen sowie Schwindel bei Belastung durch zerebrale Minderperfusion oder der plötzliche Herztod⁵⁰. Das wichtigste diagnostische Instrument ist neben der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und dem Auskultationsbefund die Echokardiographie⁵¹. Mit deren Hilfe lassen sich Aussagen sowohl über die Morphologie der Herzklappen als auch über den Schweregrad der AS machen. Die Beurteilung und die Einteilung der Schweregrade einer AS erfolgen anhand des mittleren und maximalen Druckgradienten (ΔP_{mean} und ΔP_{max}) sowie der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit (V_{max}) über der AK. Mit Hilfe der transoesophagealen Echokardiographie (TOE) lässt sich planimetrisch die AKÖF bestimmen. Die planimetrische Messung wird allerdings durch oftmals kalzifizierte Klappen erschwert und ist dadurch nur bedingt aussagekräftig⁵². Zusätzlich kann die Ausmessung des Aortenannulus erfolgen, welcher zur Durchführung und Planung eines AKE im Rahmen des Tf-AKE-Verfahrens benötigt wird⁵³⁻⁵⁵. Nach klinischer Manifestation einer AS haben Patienten unter konservativer Therapie eine oftmals schlechte Prognose. Die Überlebensrate liegt nach 2 Jahren bei 50 Prozent und nach 5 Jahren bei gerade einmal 20 Prozent^{47,56}.

Tabelle 1: Einteilung der Aortenklappenstenose^{50,51}

Variable	AKÖF (cm²)	AKÖF/KOF (cm²/m²)	Mittlere Δp (mmHg)	V_{max} (m/s)
Leichtgradige Aortenklappenstenose	>1,5	>1,0	<25	<3,0
Mittelgradige Aortenklappenstenose	1,0-1,5	0,6-1,0	25-50	3,0-4,0
Hochgradige Aortenklappenstenose	<1,0	<0,6	>50	>4,0

1.3.2 Aortenklappeninsuffizienz

Die AI ist definiert als mangelhafter Schluss der AK mit Rückfluss des Blutes während der Diastole aus der Aorta in den LV infolge einer Deformierung der Semilunarklappe, Dilatation der Aortenwurzel, Prolaps einer Aortenklappentasche oder Zerstörung der Klappe⁵⁰. Dabei sind akute von chronischen Verläufen abzugrenzen. Akute AI kommen häufig im Rahmen von bakteriellen Endokarditiden vor. Seltener hingegen treten akute AI im Zusammenhang mit einer Aortendissektion Stanford Typ A auf⁵⁰. Durch die plötzlich einsetzende Volumenbelastung kommt es zu einer perakuten kardialen Dekompensation mit dem klinischen Bild eines Lungenödems/kardiogenen Schocks⁴⁶.

Chronische AI entstehen größtenteils durch die aortoanuläre Ektasie, welche eine strukturell-degenerative Veränderung der AK ist, in deren Verlauf es zu einer Dilatation der Aortenwurzel und des Klappenringes kommt. Häufig entstehen chronische AI auf dem Boden einer kongenital bikuspid angelegten AK^{46,47}. Des Weiteren können AI als Folge von genetisch bedingten Bindegewebserkrankungen, wie zum Beispiel dem Marfan-, dem Ehlers-Danlos-Syndrom oder aber auch als Spätfolge der Lues entstehen⁵⁰.

Die schlussunfähige AK führt zu einem diastolischen Rückfluss von Blut in den LV, welches als Pendelblutvolumen bezeichnet wird, und in der Folge zu einer Vergrößerung des Schlagvolumens führt. Im Zuge dieser vermehrten Volumenbelastung kommt es zu einer progredienten Dilatation bis hin zu einer exzentrischen Linksherzhypertrophie. Durch die anfangs noch vorhandene Dehnbarkeit des LV steigt der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) nur gering an, sodass das initial benötigte HZV erhalten bleiben kann⁵⁰. Die Patienten bleiben über Jahre hinweg weitgehend asymptomatisch und körperlich leistungsfähig. Im weiteren Krankheitsverlauf wird eine kritische Herzgröße überschritten, sodass es zur klinischen Manifestation einer hochgradigen AI kommt. Das benötigte HZV kann nicht mehr aufrecht erhalten werden. Folglich kommt es zu einer Abnahme der Ventrikelcompliance und somit zu einer Steigerung des LVEDP und des endsystolischen Ventrikelvolumens⁵⁰. Bei längerem Andauern einer hochgradigen AI kommt es im Verlauf zu irreversiblen Myokardschäden, die auch nach einem AKE persistieren und somit zu einer progredienten Herzinsuffizienz führen können⁵⁷.

Palpitationen und/oder Belastungsdyspnoe, verbunden mit einer Abnahme der Leistungsfähigkeit, treten bei Patienten als klinische Leitsymptome dann auf, wenn der LV die Volumenbelastung nicht mehr kompensieren kann⁴⁶. Synkopen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris oder ein plötzlicher Herztod treten im Gegensatz zur AS bei der AI seltener auf.

Das wichtigste diagnostische Instrument ist wie bei der AS neben der Anamnese, der klinischen Symptomatik und dem Auskultationsbefund die Echokardiographie^{46,51}. Mit Hilfe des Ultraschalls lassen sich die Klappenmorphologie sowie die Ausmessung der Herzdiameter und der Herzvolumina bestimmen bzw. beurteilen. Des Weiteren lässt sich unter dem Einsatz der Farbdopplerechokardiographie die Regurgitationsfraktion semiquantitativ bestimmen. Patienten mit zusätzlich pektanginösen Beschwerden sollten einen Linksherzkatheter bekommen, um eine KHK auszuschließen bzw. zu diagnostizieren. Im Zuge eines Herzkatheters kann mittels supraavalvulärer Aortographie und Bestimmung des LVEDP der Schweregrad der AI genauer bestimmt werden.

1.4 Operationsindikation

Die Operationsindikation wurde nach dem vorliegenden Aortenklappenitium gestellt. Die Arbeitsgruppe um Vahanian et al. empfahl in Zusammenarbeit mit der „European Society of Cardiology“ (ECS) und der „European Association For Cardio-Thoracic Surgery“ (EACTS) im Jahr 2008, dass Patienten, bei denen ein logistischer „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“ (EuroSCORE) von 20 Prozent oder größer errechnet werden konnte, primär ein interventioneller AKE in Erwägung gezogen werden sollte. Die endgültige Therapieentscheidung sollte jedoch immer individuell und im gemeinsamen Konsens von Kardiologen und Herzchirurgen getroffen werden⁵⁸.

1.4.1 Aortenklappenstenose

Patienten mit einer schweren, symptomatischen AS sollte frühzeitig ein operativer AKE empfohlen werden. Bei asymptomatischen Patienten mit einer schweren AS ist ein operativer AKE ebenfalls indiziert, wenn der LV eine reduzierte systolische Funktion (Ejektionsfraktion (EF) < 50 %) aufweist, eine andere kardiochirurgische Operation indiziert ist oder beim Belastungstest Beschwerden auftreten⁵¹. Des Weiteren sollten asymptomatische Patienten mit einer raschen hämodynamischen Progression, d.h. mit einer rasch ansteigenden Flussgeschwindigkeit über der AK von über 0,3 m/s pro Jahr, oder einer hypotensiven Reaktion beim Belastungstest, operiert werden⁵¹. Die Abbildung 1 stellt das aktuelle Behandlungsschema der schweren AS nach den Behandlungsempfehlungen von 2012 der Arbeitsgruppe der ECS und der EACTS im Flussdiagramm dar. Die Behandlungsempfehlung für die Patienten dieser Studie ist nach klinikinternen Leitlinien der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie und der

Medizinischen Klinik I mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie am Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie individueller Entscheidungsfindung der zuständigen Ärzte für den jeweiligen Patienten ausgesprochen worden. Abbildung 1 stellt den Weg zu einer Behandlungsempfehlung exemplarisch in einem Flussdiagramm dar.

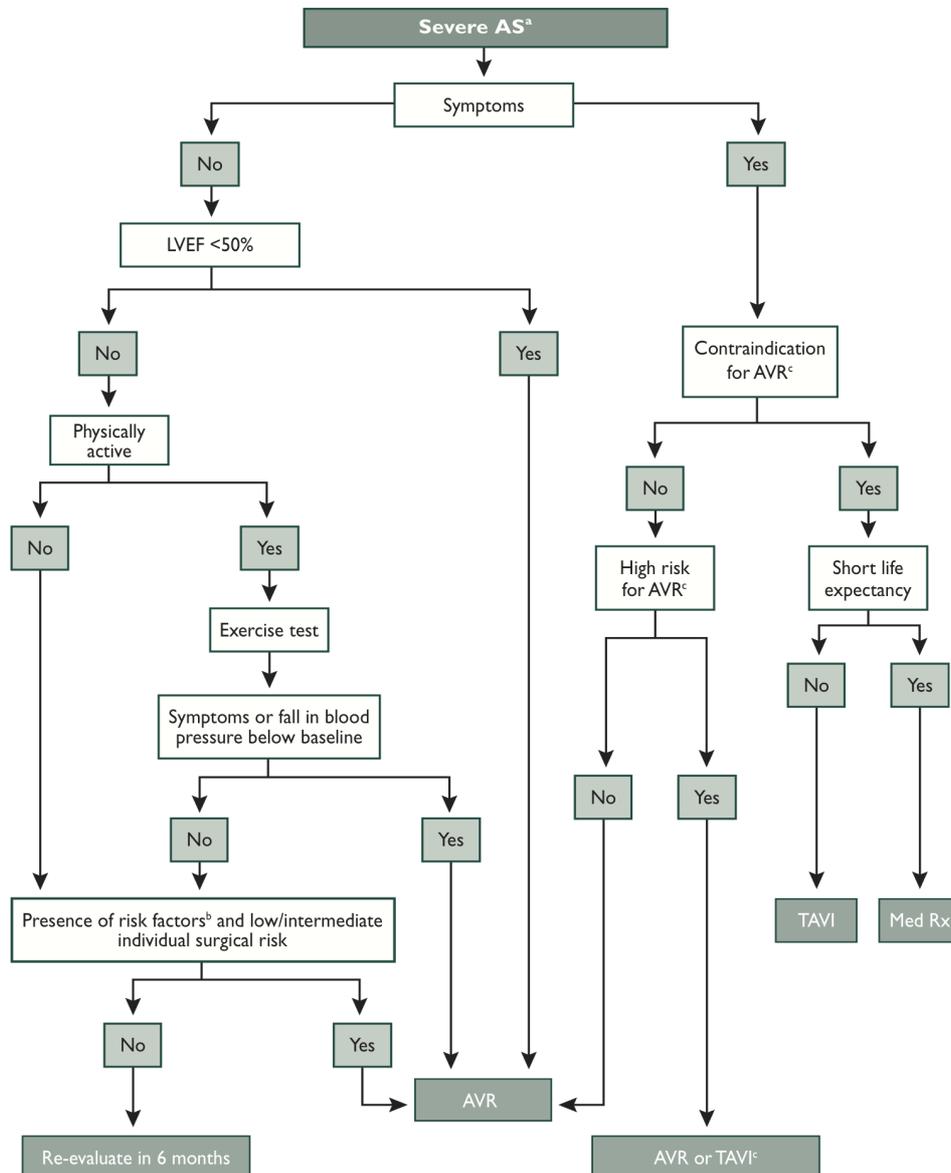


Abbildung 1: Behandlungsschema Aortenklappenstenose⁵¹

1.4.2 Aortenklappeninsuffizienz

Alle Patienten mit einer akut aufgetretenen, symptomatischen AI sollten notfallmäßig einen AKE erhalten⁵¹. Patienten mit einer chronischen AI sollte ein operativer AKE bei Symptomanifestation empfohlen werden, obgleich schon eine linksventrikuläre Dysfunktion oder Dilatation nachweisbar ist⁵⁹⁻⁶¹. Asymptomatische Patienten mit schwerer AI und reduzierter LVEF (< 50 Prozent) bzw. bei erhaltener LVEF (> 50 Prozent) und zusätzlich schwerer linksventrikulärer Dilatation (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) > 70 mm oder erhöhtem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) > 50 mm) sollten einen AKE erhalten⁵¹.

Die Abbildung 2 stellt das aktuelle Behandlungsschema der schweren AI nach den Behandlungsempfehlungen von 2012 der Arbeitsgruppe der ECS und der EACTS im Flussdiagramm dar. Die Behandlungsempfehlung für die Patienten dieser Studie ist nach klinikinternen Leitlinien der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie und der Medizinischen Klinik I mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie am Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie individueller Entscheidungsfindung der zuständigen Ärzte für den jeweiligen Patienten ausgesprochen worden. Abbildung 2 stellt den Weg zu einer Behandlungsempfehlung exemplarisch in einem Flussdiagramm dar.

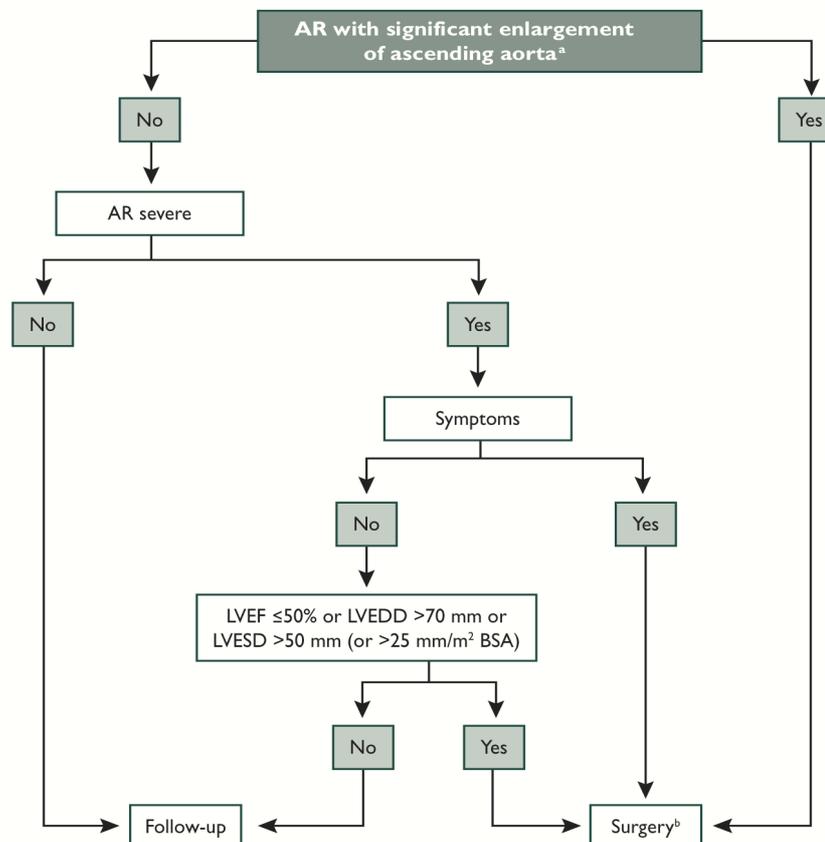


Abbildung 2: Behandlungsschema Aortenklappeninsuffizienz⁵¹

1.5 Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen

Seit Beginn der ersten Tf-AKE (Cribier et al., 2002) wurden zahlreiche Studien durchgeführt, in denen unter anderem gezeigt werden konnte, dass einige Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil durch die Behandlung des Tf-AKE-Verfahrens im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie und/oder dem k-AKE-Verfahren aufwiesen.

Bereits 2010 zeigte die randomisierte PARTNER-B-Studie (The Placement of Aortic Transcatheter Valve - Trial), dass insgesamt 358 Patienten, die nach Einschätzung der Herzchirurgen inoperabel waren, die Ein- bzw. Zweijahressterblichkeitsrate signifikant niedriger war im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie, einschließlich der Ballonvalvuloplastie^{24,62}. Im Jahr 2011 erfolgte die Veröffentlichung der randomisierten PARTNER-A-Studie, die bei insgesamt 699 Patienten mit hohem operativen Risiko (erwartete Sterblichkeit $\geq 15\%$ innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation) zeigte, dass das Tf-AKE-Verfahren und das k-AKE-Verfahren hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität als gleichwertig einzustufen waren⁶³. Auch hinsichtlich der Ein- bzw. Zweijahresüberlebensrate war das Tf-AKE-Verfahren nicht unterlegen⁶⁴. Die 2014 veröffentlichte U.S. CoreValve High-Risk-Studie konnte zeigen, dass bei insgesamt 795 Patienten im mittleren Alter von 83,3 Jahren mit hochgradiger AS und Hochrisikokonstellation für eine Operation nach konventioneller Methode das Tf-AKE-Verfahren eine signifikant niedrigere Sterblichkeitsrate nach einem Jahr aufwies als das k-AKE-Verfahren⁶⁵. So erfolgten im Jahr 2010 lediglich 2878 Implantationen mittels des Tf-AKE-Verfahrens sowie 10321 Implantationen mittels des k-AKE-Verfahrens. Im Jahr 2014 hingegen zeigte sich eine deutliche Zunahme der Implantationen durch die Tf-AKE-Verfahren (10299) bei fast konstanter Anzahl an Implantationen durch das k-AKE-Verfahren (9953)⁶⁶.

Die Indikationsstellung zur Behandlung von Patienten mit einer AS, einer AI oder einer degenerierten, chirurgisch implantierten Bioklappe erfolgt weiterhin nach den Leitlinien von Vahanian et al. von 2012 (Abbildung 1 und 2). Zusätzlich sollte jedoch die Entscheidung für das jeweilige Therapieverfahren (operativ oder interventionell) stets auf der Grundlage zur Verbesserung der Prognose und/oder der Lebensqualität der Patienten sowie der Vermeidung von schwerwiegenden Komplikationen der Erkrankung getroffen werden⁶⁷. Hierbei ist jedoch problematisch, dass die Entscheidung zwischen dem k-AKE und Tf-AKE stark abhängig von der Einschätzung des perioperativen Risikos ist, welche jedoch im Einzelfall oftmals schlecht vorherzusagen ist⁶⁷. Bis zuletzt wurde versucht die Indikationsstellung zur Tf-AKE gegenüber dem k-AKE über die Beurteilung des peri- und postoperativen Risikos durch den STS (Society

of Thoracic Surgeons Score) bzw. den logistischen EuroSCORE darzustellen⁶⁸. Eine alleinige Beurteilung des peri- oder postoperativen Risikos durch die bestehenden Score-Systeme wurden nun jedoch zunehmend in Frage gestellt⁶⁹. Vielmehr sollte eine gemeinsame klinische Beurteilung im interdisziplinären Herzteam (dem sogenannten HEART-Team), bestehend aus einem Herzchirurgen und einem Kardiologen, die Entscheidung zur Durchführung eines Tf-AKE erfolgen⁵¹. Einen AKE nach dem k-AKE-Verfahren sollten primär jüngere Patienten (< 75 Jahre) mit einem logistischen EuroSCORE von < 10 % und einem STS-Score von < 5 erhalten, sofern nicht andere klinische oder anatomische Besonderheiten mit einem erhöhten OP-Risiko einhergehen⁶⁷. Patienten (> 75 Jahre) mit einem logistischen EuroSCORE \geq 20 oder einem STS-Score \geq 10 sowie Patienten \geq 85 Jahre unabhängig vom Risikoscore sollten primär eine Behandlung mittels Tf-AKE zugeführt werden⁶⁷. Werden diese Kriterien nicht erfüllt, so sollte die therapeutische Entscheidung nach Abschätzung des individuellen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos im interdisziplinären HEART-Team unter Einbeziehung des Patientenwunsches nach entsprechender gemeinsamer Aufklärung über Chancen und Risiken beider Therapieverfahren getroffen werden⁶⁷. Neuere Entscheidungshilfen wie der Aortenklappen-Score (AKL-Score⁷⁰) oder der Frailty-Index⁷¹ können zu Entscheidungsfindung hilfreich beitragen.

Ergänzend zu den bestehenden Leitlinien beschloss der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 22. Januar 2015 bzw. am 16. April 2015 eine „Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen gemäß § 137 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 für nach § 108 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zugelassene Krankenhäuser (Richtlinie zu minimalinvasiven Herzklappenintervention/MHI- RL)“. „Diese Richtlinie soll die Struktur- und Prozessqualität bei der Indikationsstellung, Durchführung und stationären Versorgung von Patientinnen und Patienten, bei denen eine katheter-gestützte Aortenklappenimplantation (z. B. Tf-AKE) oder ein Clipverfahren an der Mitralklappe (transvenöse Clip-Rekonstruktion der Mitralklappe) oder beides im Erwachsenenalter sichern und optimieren“⁷².

1.6 Zielsetzung der Arbeit und Untersuchungsansatz

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Untersuchung des Einflusses zweier verschiedener Aortenklappenimplantationsverfahren (k-AKE vs. Tf-AKE) auf die perioperative kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten. Hauptsächlich sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Traten im Rahmen des Tf-AKE-Verfahrens ebenfalls kognitive Dysfunktionen im postoperativen Verlauf auf?
2. Gab es statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf Veränderungen der postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen den beiden Vergleichsgruppen?
3. Bestand für eines der beiden Therapieverfahren ein zerebroprotektiver Effekt?

2 Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine nicht randomisierte Studie. Die Durchführung der Studie erfolgte im Zeitraum zwischen März 2010 und August 2011 an der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie und an der Medizinischen Klinik I mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie am Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Insgesamt konnten so 100 Patienten in die Studie aufgenommen werden und deren prä-, intra- und postoperativen Daten sowie deren neuropsychologischen Testergebnisse untersucht werden. Die Einteilung des Patientenkollektivs erfolgte anhand der durchgeführten Operationsmethode. Die Entscheidung zur Durchführung eines k-AKE oder eines Tf-AKE wurde nicht interdisziplinär zwischen den Fachabteilungen der Kardiologie und der Herzchirurgie getroffen. Endpunkt der durchgeführten Studie war eine Patientenanzahl von insgesamt 100 Patienten. 50 Patienten (n=50) erhielten hierbei einen AKE durch das k-AKE-Verfahren, während bei weiteren 50 Patienten (n=50) der AKE durch das Tf-AKE-Verfahren erfolgte.

2.1.1 Patientenkollektiv k-AKE

In die k-AKE-Therapiegruppe konnten insgesamt 50 Patienten inkludiert werden. Folgende vereinfachte Einschlusskriterien wurden diesbezüglich festgelegt: ein Alter < 75 Jahren, ein logistischer EuroSCORE von < 15% sowie die Vollständigkeit der neuropsychologischen Testbatterie. Patienten, bei denen im Rahmen von präoperativen Voruntersuchungen anatomische Besonderheiten aufgefallen waren, die die Durchführung einer Tf-AKE unmöglich machten (zum Beispiel ein zu kleiner Abstand zwischen den Koronarostien und dem Aortenannulus), wurden trotz relevant erhöhtem Operationsrisikos konventionell operiert. Die Operationen wurden in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Standort Campus Mitte durchgeführt.

Alle AKE in der k-AKE-Gruppe wurden partiell oder komplett sternotomiert. Es wurden sowohl mechanische als auch biologische Aortenklappenprothesen implantiert.

2.1.2 Patientenkollektiv Tf-AKE

In die Tf-AKE-Therapiegruppe konnten insgesamt 50 Patienten eingeschlossen werden. Folgende vereinfachte Einschlusskriterien wurden diesbezüglich festgelegt: ein Alter > 75 Jahren, ein logistischer EuroSCORE von > 15% sowie die Vollständigkeit der neuropsychologischen Testbatterie. Alle Patienten, die aufgrund eines relevant erhöhten Operationsrisikos inoperabel waren (z. B. bei Vorliegen einer sog. Porzellanaorta), wurden mit dem Tf-AKE-Verfahren behandelt. Die katheter-gestützten Interventionen wurden in der Medizinischen Klinik I mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Standort Campus Mitte durchgeführt.

2.2 Neuropsychologische Beurteilung

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde zwischen zwei Patientengruppen verglichen, die aufgrund eines Aortenklappenitiums entweder einen isolierten k-AKE oder einen Tf-AKE erhielten. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mittels einer neuropsychologischen Testbatterie ermittelt, welche sich aus sechs verschiedenen Subtests zusammensetzte, die zum Einen dem SKT und zum Anderen der ADAS entnommen wurden.

2.2.1 Organisation der neuropsychologischen Beurteilung

Sowohl der k-AKE als auch die Tf-AKE erfolgten bei allen Patienten elektiv. Am Tag der Aufnahme wurde der präoperative Teil des neuropsychologischen Tests durchgeführt. Am darauffolgenden Tag erfolgte daraufhin der entsprechende Eingriff. Der postoperative Teil des Testes wurde am dritten postoperativen Tag durchgeführt.

2.2.2 Neuropsychologische Testbatterie

Die Patienten wurden anhand einer neuropsychologischen Testkombination (sog. Testbatterien) getestet, die sich aus insgesamt sechs verschiedenen Subtests des SKT und der ADAS zusammensetzte. Die Zusammensetzung der verschiedenen Tests erfolgte mit dem Ziel, die aktuelle kognitive Funktion des Patienten in besonderen Hinblick auf Aufmerksamkeit, Konzentration und Kurzzeitgedächtnis sowohl prä- als auch postoperativ quantitativ zu erfassen und somit mess- bzw. vergleichbar zu machen⁷³.

Die meisten der in dieser Studie verwendeten Subtests wurden dem SKT entnommen. Dieser im Jahre 1977 erstmals publizierte Test beinhaltet insgesamt neun Untertests und gilt als ein standardisiertes Screening-Instrument, um kognitive Leistungsfähigkeit mit besonderer Berücksichtigung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung innerhalb kürzester Zeit (15 Minuten) zu beurteilen⁷⁴. Durch fünf vorliegende Parallelversionen kann dieser Test zu Verlaufsbeurteilungen im Rahmen einer Therapie herangezogen werden, um so Aussagen hinsichtlich eines Therapieerfolgs oder eines Therapieversagens treffen zu können.

Die ADAS findet häufig Verwendung, um kognitive Dysfunktionen bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung in deren Krankheitsverlauf zu beurteilen⁷⁵. Der Test setzt sich aus drei Teilen zusammen: ein aktiver Testteil, die Durchführung eines Interviews und die Verhaltensbeobachtung während der Dauer der Durchführung der Untersuchung. Lediglich die Anteile des aktiven Testteils der ADAS fanden in dieser Studie Berücksichtigung.

Des Weiteren wurde besonders unter der Rücksichtnahme der frühen postoperativen Situation des Patienten darauf geachtet, dass die Zusammensetzung der Testbatterie so erfolgte, dass lediglich ein Minimum an motorischer Aktivität von den getesteten Patienten aufgebracht werden musste, um den Anweisungen der gestellten Aufgabe Folge leisten zu können.

2.3 Testbatterie

Subtest 1 *Aktives bildliches Kurzzeitgedächtnis*

Dem Patienten wurde eine Bildertafel mit zwölf verschiedenen, farbigen Abbildungen für insgesamt 20 Sekunden gezeigt (Anhang). Nach Ablauf der Zeit sollte der Patient ohne Sicht auf die Tafel möglichst viele aus dem Gedächtnis verbal reproduzieren. Die Anzahl wurde notiert.

Subtest 2 *Episodisches Gedächtnis*

Dem Patienten wurden zehn verschiedene Wörter für jeweils zwei Sekunden gezeigt. Nach Ablauf der Zeit sollte sich der Patient an möglichst viele der zuvor gezeigten Wörter erinnern und so viele wie möglich nennen. Die Anzahl der erinnerten Wörter wurde notiert.

Subtest 3 *Symboldiskrimination und konzentriertes Arbeiten*

Der Patient sollte, so schnell wie möglich und möglichst fehlerfrei, eine Zähltaufgabe lösen (Anhang). Die Zeit wurde notiert.

Subtest 4 *Mentale Flexibilität für kurzfristiges Umbelegen schon lange fixierter Gedächtnisinhalte*

Der Patient sollte, so schnell wie möglich und möglichst fehlerfrei, eine Leseaufgabe lösen (Anhang). Die Zeit wurde notiert.

Subtest 5 *Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung*

Der Patient sollte sich nach Abschluss von Subtest 4 oder nach einer Dauer von mindestens zehn Minuten an möglichst viele der ihm im Subtest 1 gezeigten Bilder erinnern und nennen. Die Anzahl wurde notiert.

Subtest 6 *Passives bildliches Kurzzeitgedächtnis*

Der Patient sollte nach einer Dauer von mindestens 15 Minuten unter 24 ihm gezeigten Abbildungen die Bilder wiedererkennen, die er bereits im Subtest 1 gesehen hatte. Die Anzahl wurde notiert.

Lediglich niedrige Testwerte in den Subtests 3 und 4 entsprachen einer besseren kognitiven Leistung des Patienten. In allen anderen Subtests entsprachen niedrige Testwerte einer schwächeren kognitiven Leistung.

Die prä- und postoperativen Tests waren von Teststruktur und Testaufbau identisch. Lediglich die Testinhalte (wie zum Beispiel die Abbildungen) wurden abgeändert, um die Möglichkeit von unerwünschten Lerneffekten beim Patienten zu minimieren.

2.4 Erhebung weiterer Patientendaten (Aktenanalyse)

2.4.1 Studienbuch

Alle Daten wurden mit Hilfe einer Excel-Tabelle anonymisiert gesammelt. Diese enthielt einen allgemeinen Teil mit Geschlecht, Geburtsdatum, Operationsdatum, Größe und Gewicht.

Der sich anschließende Teil mit präoperativ erhobenen Daten beinhaltete interventions- bzw. operationsbedingte Risikofaktoren, kardiovaskuläre Erkrankungen, nicht kardiovaskuläre

Erkrankungen, präoperative echokardiographische Parameter und Daten bzgl. bereits erfolgter herzchirurgischer Eingriffe. Es erfolgte anhand dieser Ergebnisse für jeden einzelnen Patienten die Berechnung des logistischen und additiven EuroSCOREs. Ferner wurden perioperative Daten, Komplikationen und postoperative klinische sowie echokardiographische Parameter zum Zeitpunkt der Entlassung erfasst.

2.4.2 Präoperative diagnostische Maßnahmen und Interventionen

Bei den Patienten, bei denen eines der beiden AKE-Verfahren vorgesehen war, wurden entweder bereits ambulant, prästationär oder im stationären Verlauf ein Herzkatheter, eine Echokardiographie, eine farbkodierte Dopplersonographie der Karotiden sowie eine Spirometrie/Bodyplethysmographie durchgeführt. Am Tag der Aufnahme erfolgte die Bestimmung verschiedener, laborchemischer Kontrollparameter sowie die Durchführung eines Röntgenbildes des Thorax.

2.4.3 Operationsdaten

Die Operationsindikation, Operationsdringlichkeit (alle durchgeführten Operationen/Interventionen erfolgten elektiv), Prothesengrößen, Operationszeit, Aortenabklemmzeit und die Zeit der extrakorporalen Zirkulation wurden den Akten bzw. dem Operationsbericht entnommen.

Anhand der aus der Aktenanalyse gewonnenen Patientendaten erfolgte die patientenspezifische Berechnung der perioperativen Mortalität mit Hilfe und gemäß des EuroSCORE-Risikostratifizierungsmodells.

2.5 Risikostratifizierungsmodelle

Zur Einschätzung des Risikos bei herzchirurgischen Operationen wurden in der Vergangenheit verschiedene Risikostratifizierungsmodelle entwickelt.

Mit Hilfe dieser Modelle können sowohl Patienten, aber insbesondere die behandelnden Kliniken operationsassoziierte Risiken besser einschätzen. Ferner helfen diese Modelle bei der Entscheidungsfindung, ob Patienten von einer Operation profitieren oder ob das Risiko einer Operation den Nutzen einer solchen höchstwahrscheinlich übersteigen würde. Des Weiteren können mit Hilfe von Risiko-Score-Systemen Patientenkollektive auch aus verschiedenen

Kliniken objektiv und im Sinne einer guten Qualitätssicherung miteinander verglichen werden. Dies hilft unter anderem Operationsergebnisse besser zu beurteilen und verhindert gleichzeitig, dass solche von Hochrisikopatienten mit denen von Patienten mit geringerem Risiko verglichen werden.

Die bekanntesten und am weitesten verbreiteten Risikostratifizierungsmodelle sind der EuroSCORE, der EuroSCORE II (ab 2012) und der STS-Score. In der vorliegenden Studie fand lediglich der EuroSCORE als Risikostratifizierungsmodell Verwendung.

2.5.1 EuroSCORE

Mit Hilfe des EuroSCOREs lässt sich das Letalitätsrisiko einer herzchirurgischen Operation beurteilen. Dieser gilt als ein einfach zu verwendendes Werkzeug in der Bypasschirurgie^{76,77}. In der multinationalen EuroSCORE-Studie, in der insgesamt die Daten von 19030 Patienten Berücksichtigung fanden, konnte gezeigt werden, dass 17 Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Letalität nach einer herzchirurgischen Operation hatten⁷⁸. Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurde anhand der Auswertung von 13302 Patientendaten aus der EuroSCORE-Datenbank der additive EuroSCORE entwickelt⁷⁹. Nach der Beantwortung von insgesamt 15 einzelnen „Ja“- oder „Nein“-Fragen sowie durch die Angabe des Alters des Patienten und die Bestimmung der LVEF werden entsprechende Punktzahlen vergeben. Nach Addition dieser Werte erhält man eine Summe, mit der dann direkt eine Einschätzung der zu erwartenden Letalität erfolgen kann. Dabei wird der Patient einer Gruppe mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko zugeordnet⁷⁶.

Eine alternative Verrechnungsmethode auf Basis der logistischen Regressionsgleichung führt zur Bestimmung des logistischen EuroSCOREs. Der logistische EuroSCORE wurde, wie im Anhang dargestellt, berechnet.

2.6 Operationsverfahren

2.6.1 Konventioneller Aortenklappenersatz

Alle Patienten wurden in typischer Allgemeinanästhesie operiert. Nach vorausgehender Prämedikation mit einem Benzodiazepin erhielten diese anschließend eine Vollnarkose unter der Applikation von Narkotika, Opiaten und Muskelrelaxantien.

Der Zugangsweg erfolgte über die obere partielle Sternotomie. Eine komplette mediane Sternotomie erfolgte bei Patienten, die an Adipositas erkrankt waren, die einen ausgeprägten

Fassthorax bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) hatten und bei bereits thorakal voroperierten Patienten. Nach erfolgter Sternotomie wurden alle Patienten grundsätzlich systemisch heparinisiert. Nach Eröffnung des Perikards erfolgte in standardisierter Technik der Anschluss der extrakorporalen Zirkulation durch Kanülierung der Aorta ascendens und des rechten Vorhofes als Zu- bzw. Ablauf an die HLM. Unter Perfusionsnormothermie und kardioplegischem Herzstillstand wurde die Aorta per Querinzision oberhalb des sinotubulären Übergangs eröffnet und die AK inspiziert und reseziert. Anschließend wurde die adäquate Klappengröße ausgemessen und die passende Klappe implantiert. Die Nahttechnik variierte nach Hersteller der Klappenprothese und der Klappenmorphologie.

Nach Verschluss der Aortomie und Entlüftung wurde die Aortenklemme abgenommen. In der Folge konnten meist spontane Herzaktionen beobachtet werden. Anschließend wurde die extrakorporale Zirkulation nach ausreichender Reperfusion und vollständiger Entlüftung der Herzhöhlen über die Kardioplegiekanüle beendet. Zur Kontrolle der korrekten Implantatlage und -funktion wurde eine TOE durchgeführt. Nach Anbringen eines Pacerdrahtes und Einlegen einer Mediastinaldrainage erfolgte ein schichtweiser Wundverschluss.

Anschließend gelangten die Patienten mit Katecholaminunterstützung auf die Intensivstation zur postoperativen Verlaufskontrolle und Beobachtung. Als Thromboembolieprophylaxe wurde den Patienten Aspirin 100 mg lebenslang bei biologischem AKE oder eine therapeutische Antikoagulation mit einem Coumarin-Derivat bei mechanischem AKE verordnet.

2.6.1.1 Herz-Lungen-Maschine

Im betrachteten Studienkollektiv wurden alle Patienten, die einen k-AKE erhielten, unter dem Einsatz der HLM operiert. Per definitionem ist die HLM ein Gerät, welches vorübergehend als apparativ extrakorporaler Kreislauf die Funktion von Herz und Lunge übernimmt. Für diese extrakorporale Zirkulation wird das venöse Blut aus dem rechten Vorhof mittels Schwerkraft oder aktivem Sog zur HLM transportiert. Dort wird es gefiltert und über Membransysteme vom Kohlenstoffdioxid unter Zuführung von Sauerstoff befreit. Das so oxygenierte Blut wird meist in die distale Aorta ascendens zurückgeleitet. Zusätzlich zur Zirkulation und Oxygenierung des Blutes ist über einen Wärmetauscher auch eine Temperaturregulation möglich. So kann zur Verlangsamung von Stoffwechselprozessen die Temperatur auf bis zu 15° Celsius gesenkt und anschließend wieder angehoben werden⁷⁶.

2.6.2 Perkutan transfemoraler Aortenklappenersatz

Alle Patienten wurden in typischer Allgemeinanästhesie operiert. Nach vorausgegangener Prämedikation mit einem Benzodiazepin erhielten diese anschließend eine Vollnarkose unter der Applikation von Narkotika, Opiaten und Muskelrelaxantien. Während der Intervention waren ein Herzchirurg sowie ein Kardiotechniker mit einer HLM ständig auf Abruf bereit.

Als perkutaner Zugangsweg wurde bei allen Patienten die Arteria femoralis ausgewählt. Nach deren Punktion wurde ein Führungsdraht unter angiographischer Sichtkontrolle retrograd in den LV vorgeschoben und dort positioniert. Ein Ballonkatheter wurde über den Führungsdraht bis zur Klappenebene vorgeschoben. Unter schneller Stimulation des LV, dem sogenannten „rapid-pacing“, und unter angiographischer Sichtkontrolle wurde zunächst eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Es wurden ausschließlich Aortenklappenprothesen des selbstexpandierenden Typs CoreValve (Medtronic Inc., USA) oder des mittels Ballondilatation zu entfaltenden Typs Sapiens (Edwards Lifescience Inc., USA) verwendet.

Nach angiographischer Kontrolle der korrekten Position und der adäquaten Funktion der Prothese wurden die Katheter entfernt. Die punktierte Arteria femoralis wurde mit Hilfe eines perkutanem vaskulären Verschlusssystems verschlossen und die Patienten zur postoperativen Verlaufskontrolle und Beobachtung auf die Intensivstation verlegt. Diese Patienten erhielten standardisiert die gleiche postoperative Behandlung auf der Intensivstation wie die Patienten, die einen k-AKE erhielten. In der Regel wurden die Patienten innerhalb von 24 Stunden extubiert und innerhalb der nächsten 48 Stunden auf die Normalstation zurückverlegt. Als Thromboembolieprophylaxe wurde den Patienten ASS 100 mg lebenslang und Clopidogrel 75 mg für die nächsten sechs Monate verordnet. Im weiteren postoperativen Verlauf wurden echokardiographische Kontrollen am ersten, siebten und vierzehnten Tag veranlasst, um eventuelle Klappenfehlfunktionen, wie zum Beispiel Regurgitationen, frühzeitig zu diagnostizieren.

2.7 Datenverarbeitung und Datenauswertung

Die Testdaten der Patienten sowie die zusätzlich erhobenen Daten aus Archiv- und SAP-Recherchen wurden in einer Excel-Tabelle (MS Windows 7.0) zusammengestellt und anschließend mit dem Statistikprogramm SPSS 14.01 (SPSS Inc. Chicago, USA) statistisch ausgewertet.

2.7.1 Statistische Methoden

Die präoperativen ($Subx_{prä}$), postoperativen ($Subx_{post}$) sowie die prä- zu postoperative Veränderung ($Subx_{prä-post}$) der Ergebnisse aus den sechs Subtests der neuropsychologischen Testbatterie wurden zwischen den Therapiegruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes sowie innerhalb der Therapiegruppen mit Hilfe des Vorzeichenrangtests nach Wilcoxon auf statistische Signifikanz überprüft. Zur Beurteilung der kognitiven Gesamtfunktion (S) erfolgte eine Hauptkomponentenanalyse. Die Koeffizienten der Hauptkomponenten wurden durch Analyse der präoperativen Daten gewonnen. Mit den Koeffizienten der ersten Hauptkomponente wurde der Gesamtscore für den prä- und postoperativen kognitiven Zustand berechnet:

$$S_{prä/post} = 0,28 * Sub1_{prä/post} + 0,20 * Sub2_{prä/post} - 0,20 * Sub3_{prä/post} - 0,23 * Sub4_{prä/post} + 0,24 * Sub5_{prä/post} + 0,25 * Sub6_{prä/post}$$

Die daraus resultierende kognitive Gesamtfunktion sowie deren prä- zu postoperative Veränderung ($S_{prä-post}$) dienten als Maß für die allgemeine Verschlechterung durch die Operation und waren zugleich der primäre Endpunkt der Studie. $S_{prä-post}$ wurde zwischen den Studiengruppen mit Hilfe des t-Testes für unabhängige Stichproben verglichen. $S_{prä-post}$ innerhalb einer Therapiegruppe wurde mit einem t-Test für verbundene Stichproben auf statistische Signifikanz überprüft. Die primäre Fragestellung war der Vergleich der Veränderung des kognitiven Gesamtscores zwischen den Studiengruppen. Des Weiteren wurde der Einfluss der Kovariaten Alter und Operationszeit zusammen mit der Zugehörigkeit zur jeweiligen Therapiegruppe (k-AKE oder Tf-AKE) auf $S_{prä-post}$ durch ein Allgemeines Lineares Modell geschätzt und getestet. Da aus ethischen und medizinischen Gründen nicht randomisiert werden konnte, sollte dadurch der bezüglich Alter und Operationszeit adjustierte Gruppeneffekt auf S bestimmt und auf Signifikanz getestet werden. Mögliche Strukturungleichheiten der Gruppen bezüglich des Alters und der Operationszeit sollten dadurch ebenfalls berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung wurden zunächst tabellarisch zusammengestellt

und dann graphisch in Form von Fehlerbalkendiagrammen mit 95% Konfidenzintervallen dargestellt.

Alter, Operationszeit, Druckgradienten über der Aortenklappe, Prothesengrößen sowie Auftreten von AI wurden zwischen den beiden Therapiegruppen mit Hilfe von t-Tests verglichen.

Unter der Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurde geprüft, ob es in Bezug auf Geschlecht, koronare Herzkrankheit, pulmonale Hypertonie, Myokardinfarkt (< 90 Tage), Karotisstenosen, aktive Endokarditis, frühere herzchirurgische Eingriffe, COPD, Niereninsuffizienz und neurologische Dysfunktionen zwischen den beiden Vergleichsgruppen einen signifikanten Unterschied gab.

Die für die jeweilige Therapiegruppe additiven und logistischen EuroSCORE-Werte wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf signifikante Unterschiede überprüft.

Das Signifikanzniveau α musste für den Test der primären Fragestellung nicht korrigiert werden.

Die p-Werte der neuropsychologischen Testbatterie hingegen wurden einer Bonferroni-Korrektur unterzogen, um eine Kumulation α -Fehlern bei multiplen Paarvergleichen zu vermeiden. Gemäß den statistischen Standards wurden zweiseitige Konfidenzintervalle angegeben und alle statistischen Tests auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich demographischer Daten

In die Studie wurden insgesamt 100 Patienten eingeschlossen. 50 Patienten erhielten einen AKE nach konventionell-chirurgischer Methode und weitere 50 Patienten erhielten einen AKE mit Hilfe des Tf-AKE-Verfahrens.

Der Mittelwert des Lebensalters im Patientenkollektiv der k-AKE-Gruppe betrug zum Zeitpunkt der Operation 69 Jahre. Der jüngste Patient war 50, der älteste Patient 82 Jahre alt. In der Tf-AKE-Gruppe betrug das Alter der Patienten im Mittel 80 Jahre, wobei der jüngste Patient 63 und der älteste Patient 95 Jahre alt waren. Somit waren die Patienten der Tf-AKE-Gruppe statistisch signifikant älter als die Patienten der k-AKE-Gruppe ($p = < 0,0005$, Tabelle 5). Ebenso bestand hinsichtlich des Geschlechts zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p = < 0,05$). So waren innerhalb der Tf-AKE-Gruppe 42 Prozent der Patienten männlich, wohingegen im Patientenkollektiv der k-AKE-Gruppe 66 Prozent der behandelten Patienten männlich waren (Tabelle 5).

3.2 Vergleich präinterventioneller Ergebnisse bei beiden AKE-Verfahren

3.2.1 Zugrunde liegende Aortenklappenvitien

In der k-AKE-Gruppe wurden insgesamt 27 Patienten aufgrund einer isolierten AS, 20 Patienten aufgrund eines kombinierten Aortenklappenvitiums mit führender AI und drei Patienten aufgrund einer isolierten AI operiert.

In der Tf-AKE-Gruppe erhielten 35 Patienten aufgrund einer AS einen AKE. 15 weitere Patienten bekamen aufgrund eines kombinierten Aortenklappenvitiums mit führender Aortenklappeninsuffizienz einen AKE. In der Tf-AKE-Gruppe erhielt kein Patient aufgrund einer isolierten AI einen AKE.

3.2.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen im jeweiligen Patientenkollektiv

Von allen der insgesamt 100 Patienten konnten die Daten hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen ausgewertet werden. Insgesamt 35 Patienten der k-AKE-Gruppe wiesen keine zusätzlichen kardiovaskulären Erkrankungen auf. Innerhalb der Tf-AKE-Gruppe war dies lediglich bei 17 Patienten der Fall. Hinsichtlich der KHK und der pulmonalen Hypertonie konnte

zwischen beiden Therapiegruppen ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Die Tabelle 2 stellt die Art und die Anzahl der erhobenen kardiovaskulären Erkrankungen im jeweiligen Patientenkollektiv dar.

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen	Anzahl		p-Wert k-AKE vs. Tf-AKE
	k-AKE	Tf-AKE	
Koronare Herzkrankheit	14	30	0,001
Pulmonale Hypertonie	0	6	0,012
Myokardinfarkt (< 90 Tage)	1	1	1
Karotisstenose	2	5	0,24
Aktive Endokarditis	1	0	0,315
Instabile Angina pectoris	0	0	nicht berechnet

3.2.3 Frühere herzchirurgische Eingriffe

Hier konnten die Daten von allen 100 Patienten ausgewertet werden. In der k-AKE-Gruppe war an insgesamt zwei Patienten in der Vorgeschichte im Rahmen eines ACVB und eines AKE ein herzchirurgischer Eingriff vorgenommen worden. In der Tf-AKE-Gruppe hatten bereits 11 Patienten vor der geplanten Intervention einen herzchirurgischen Eingriff erhalten, wovon ein Patient bereits zwei vorherige Eingriffe im Rahmen eines ACVB und einer Resektion eines Vorderwandaneurysmas hatte. Acht weitere Patienten hatten einen ACVB sowie zwei Patienten einen AKE erhalten. Hinsichtlich der herzchirurgischen Eingriffe in der Vorgeschichte zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Herzchirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte

Operationen	Anzahl		p-Wert k-AKE vs. Tf-AKE
	k-AKE	Tf-AKE	
Aortenklappenersatz	1	2	
Aorto-Coronarer-Venen-Bypass	1	9	
Resektion eines Vorderwandaneurysmas	0	1	
Summe	2	11*	0,007

* Ein Patient erhielt im Vorfeld sowohl einen ACVB als auch eine Resektion eines Vorderwandaneurysmas, sodass die Summe insgesamt 11 ergab.

3.2.4 Operations- bzw. interventionsrelevante Vorerkrankungen

Von insgesamt 100 Patienten wiesen insgesamt 70 Patienten zusätzliche operations- bzw. interventionsrelevante Vorerkrankungen auf. Innerhalb der k-AKE-Gruppe litten 36 Patienten nicht an relevanten Vorerkrankungen. In der Gruppe der Tf-AKE-Patienten waren es lediglich 24 Patienten. In Bezug auf die pAVK zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Operations- bzw. interventionsrelevante Vorerkrankungen

Krankheiten	Anzahl		p-Wert k-AKE vs. Tf-AKE
	k-AKE	Tf-AKE	
COPD	7	9	0,585
pAVK	5	13	0,037
Niereninsuffizienz	2	7	0,081
Neurologische Dysfunktionen	1	3	0,307

3.3 Ergebnisse der Risikostratifizierung

3.3.1 Additiver EuroSCORE

Für alle Patienten beider Gruppen wurde der additive EuroSCORE ermittelt. Für keines der beiden Patientenkollektive konnte ein additiver EuroScore zwischen null und zwei ermittelt werden, welcher einem niedrigen Operationsrisiko entsprochen hätte. Innerhalb der k-AKE-Gruppe wiesen vier Patienten ein mittleres Risiko auf, während insgesamt 46 Patienten ein hohes Risiko aufwiesen (Abbildung 3). Innerhalb der Tf-AKE-Gruppe wies lediglich ein Patient ein mittleres Risiko auf, während 46 Patienten ein hohes und drei Patienten ein sehr hohes Risiko aufwiesen (Abbildung 4). Die Berechnung des additiven EuroSCOREs ergab in der k-AKE-Gruppe einen Mittelwert von 8 ± 3 bei einem Minimum von 3 und einem Maximum von 15. Der errechnete Mittelwert des additiven EuroSCOREs im Tf-AKE-Patientenkollektiv lag bei einem Minimum von 5 und einem Maximum von 15 bei 10 ± 2 , sodass für die Tf-AKE-Gruppe im Vergleich zur k-AKE-Gruppe ein statistisch signifikant höherer additiver EuroSCORE ermittelt werden konnte (Tabelle 5). Die Abbildungen 3 und 4 stellen dies graphisch dar.

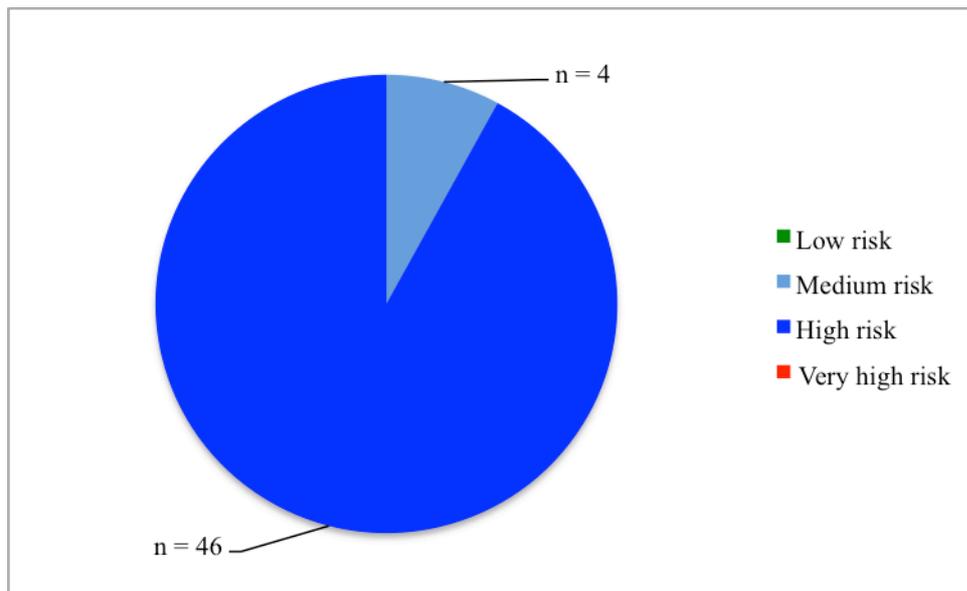


Abbildung 3: Risikoeinteilung des additiven EuroSCOREs in der k-AKE-Gruppe.

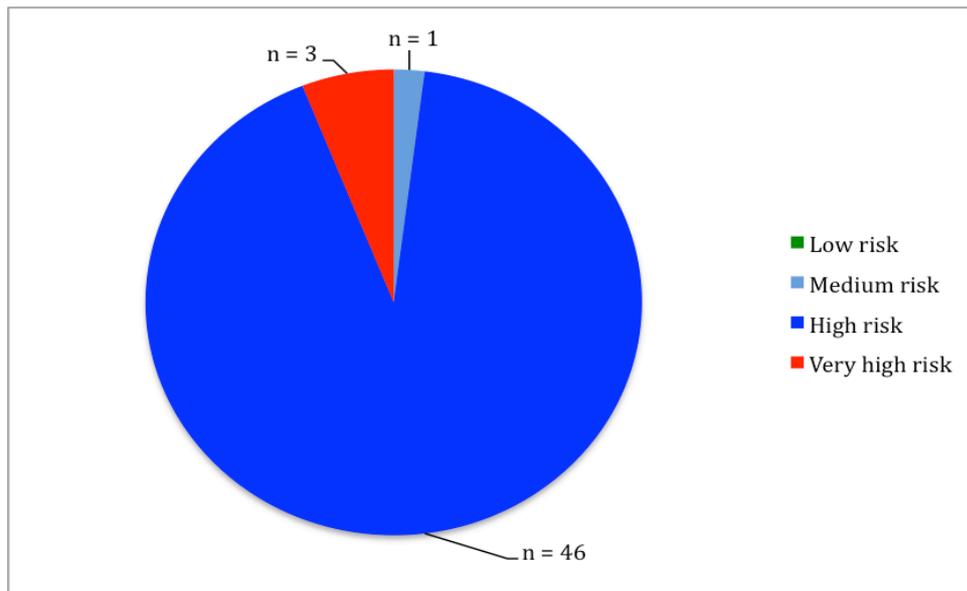


Abbildung 4: Risikoeinteilung des additiven EuroSCOREs in der Tf-AKE-Gruppe

3.3.2 Logistischer EuroSCORE

Zur weiteren präoperativen risikoadjustierten Vorhersage über den zu erwartenden perioperativen Verlauf wurde für alle Patienten beider Therapiegruppen der logistische EuroSCORE berechnet. Die Berechnung des logistischen EuroSCOREs ergab in der k-AKE-Gruppe einen Mittelwert von 15 ± 12 bei einem Minimum von 2 und einem Maximum von 55. Der errechnete Mittelwert des logistischen EuroSCOREs im Tf-AKE-Patientenkollektiv lag bei einem Minimum von 4 und einem Maximum von 59 bei 20 ± 13 , sodass für diese Behandlungsgruppe ein statistisch signifikant höherer logistischer EuroSCORE ermittelt werden konnte (Tabelle 5).

Tabelle 5: Demographische und operationsbezogene Daten der beiden Therapiegruppen

Variable	k-AKE	Tf-AKE	p-Wert
	MW, RW, SD	MW, RW, SD	k-AKE vs. Tf-AKE
Alter (in Jahren)	69, 50–82, 8	80, 63-95, 8	<0,0005
Männliches Geschlecht (%)	66	42	<0,05
LVEF (%)	54	53	n. s.
Logistischer EuroSCORE (%)	15, 2-55, 12	20, 4-59, 13	<0,05
Additiver EuroSCORE	8, 3-15, 3	10, 5-15, 2	0,004
Δ Pmax (mmHg) über der AK	77, 29-116, 21	75, 34-123, 22	n. s.
Δ Pmean (mmHg) über der AK	51, 16-85, 14	47, 20-85, 15	n. s.
HLM-Zeit (Min)	105, 52-231, 36	-	-
Operationszeit (Min)	189, 104-330, 44	76, 29-175, 27	<0,0005
Krankenhausverweildauer (d)	11, 5-19, 4	15, 3-59, 9	0,004

3.4 Vergleich periinterventioneller Ergebnisse bei beiden AKE-Verfahren

3.4.1 Operations- und Interventionszeit

Alle Patienten konnten erfolgreich mit dem jeweiligen Therapierverfahren operiert werden. Es erfolgte bei keinem Patienten aus dem Patientenkollektiv der Tf-AKE-Gruppe ein notfallmäßiger Umstieg auf die konventionell-chirurgische Methode. Alle Patienten beider Vergleichsgruppen wurden elektiv operiert.

Für die Patienten der k-AKE-Gruppe betrug die Operationszeit im Mittel 189 ± 44 Minuten. Der Mittelwert für die Interventionszeit betrug für die Patienten der Tf-AKE-Gruppe 76 ± 27 Minuten. Hinsichtlich der Operations- bzw. Interventionszeit konnte somit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieverfahren ($p < 0,0005$, Tabelle 5) nachgewiesen werden.

3.5 Komplikationen

Bei insgesamt 27 Patienten (8 Patienten der k-AKE-Gruppe sowie 19 Patienten der Tf-AKE-Gruppe) traten im postoperativen Verlauf eine oder mehrere Komplikationen auf, welche in neurologische, kardiale und verfahrensspezifische Komplikationen aufgeteilt wurden.

3.5.1 Neurologische Komplikationen

Lediglich bei einem Patienten aus dem Patientenkollektiv der k-AKE-Gruppe trat im postoperativen Verlauf ein Apoplex auf. In der Tf-AKE-Gruppe konnte kein Apoplex verzeichnet werden. In keiner der beiden Vergleichsgruppen konnte eine TIA beobachtet werden. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines Apoplex ließ sich zwischen den beiden Therapiegruppen nicht ermitteln.

3.5.2. Kardiale Komplikationen

3.5.2.1 Rhythmusstörungen und Implantation eines permanenten Schrittmachers

Bei insgesamt sieben Patienten erfolgte die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers im postoperativen bzw. postinterventionellen Verlauf. Innerhalb der k-AKE-Gruppe kam es bei zwei Patienten aufgrund eines postoperativ neu aufgetretenen drittgradigen atrioventikulären Blocks (AV-Block) zu einer permanenten Schrittmacherimplantation. Innerhalb der Tf-AKE-Gruppe erfolgte bei insgesamt 5 Patienten die permanente Schrittmacherimplantation. Folgende Indikationen waren die Grundlage für eine permanente Implantation eines Herzschrittmachers in der Tf-AKE-Gruppe:

- AV-Block II. Grades Typ I (ein Patient),
- AV-Block III. Grades (zwei Patienten)
- Sinusarrest (ein Patient)
- Synkope bei kurzzeitiger Asystolie (ein Patient).

Die Tabelle 6 stellt die Anzahl der permanenten Herzschrittmacherimplantationen für die jeweilige Therapiegruppe dar. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer permanenten Herzschrittmacherimplantation bestand zwischen den beiden Therapiegruppen nicht.

Tabelle 6: Kardiale Komplikationen

Variable	k-AKE	Tf-AKE	p-Wert k-AKE vs. Tf-AKE
Schrittmacherimplantation	2	5	0,24

3.5.3 Verfahrensspezifische Komplikationen

3.5.3.1 Komplikationen des vaskulären Zugangsweges beim Tf-AKE-Verfahren

Innerhalb der Tf-AKE-Gruppe kam es bei insgesamt 10 Patienten im postinterventionellen Verlauf zu relevanten Gefäßkomplikationen. So traten bei insgesamt 7 Patienten postinterventionell Blutungen aus dem Bereich der Punktionsstelle der Arteria femoralis auf. Bei sechs Patienten sistierte die Blutung mittels Stenting. Bei lediglich einem Patienten war eine erneute Übernähung indiziert. Einmalig kam es zu einer peripheren Embolie im Truncus tibiofibulare und in der Arteria tibialis anterior, sodass mehrfach eine Thrombektomie mittels Cross-Over-Technik erfolgte. Des Weiteren zeigte sich bei einem Patienten eine neu aufgetretene Dissektion im Bereich der Arteria femoralis, die mit Stenting mittels Cross-Over-Technik versorgt wurde. Bei einem weiteren Patienten zeigte sich periinterventionell die Arteria femoralis communis verschlossen, sodass mittels perkutaner transluminaler Angioplastie die Wiedereröffnung bis in die Arteria femoralis superficialis und die Arteria femoralis profunda erfolgte.

3.5.4 Reoperationen während des stationären Aufenthaltes

3.5.4.1 Rethorakotomien

Insgesamt mussten 3 Patienten aus der k-AKE-Gruppe notfallmäßig innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation rethorakotomiert werden. Die Indikationen zur Rethorakotomie waren bei zwei Patienten erhöhte Drainageverluste sowie bei einem weiteren Patienten eine Herzbeutelamponade. Aus dem Patientenkollektiv der Tf-AKE-Gruppe musste kein Patient notfallmäßig innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention rethorakotomiert werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der durchgeführten Rethorakotomien zwischen den beiden Therapiegruppen ließ sich nicht nachweisen (p-Wert = 0,079)

3.6 Vergleich postinterventioneller Ergebnisse bei beiden AKE-Verfahren

3.6.1 Verwendete Klappenprothesen

Es wurden folgende Klappentypen in der Abteilung für Kardiovaskuläre Chirurgie am Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin den Patienten der k-AKE-Gruppe implantiert und in ansteigender Häufigkeit in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Implantierte Klappenprothesen der k-AKE-Gruppe

Klappentyp	Anzahl
Medtronic ATS: mechanische Klappe	2
SJM: mechanische Klappe	2
Vascutek Terumo: Elan aortic	2
Vascutek Terumo: Elan root	4
ATS: 3F	19
Sorin: Solo	21
Summe	50

Folgende Klappentypen wurden in der Abteilung der Medizinischen Klinik I mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie am Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin im Rahmen des Tf-AKE-Verfahrens den Patienten implantiert und in ansteigender Häufigkeit in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Implantierte Klappenprothesen der Tf-AKE-Gruppe

Klappentyp	Anzahl
Edwards: Sapien	10
Medtronic: Core Valve	40
Summe	50

3.6.2 Mortalität

Keiner der insgesamt 100 Patienten beider Gruppen verstarb innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage, sodass die 30-Tages-Mortalität null Prozent betrug. Insgesamt verstarben drei Patienten jedoch im weiteren postinterventionellen bzw. postoperativen Verlauf. Ein Patient stammte aus dem Patientenkollektiv der k-AKE-Gruppe sowie insgesamt zwei Patienten aus dem Patientenkollektiv der Tf-AKE-Gruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen ließ sich nicht ermitteln (Tabelle 9).

Tabelle 9: Todesursachen und deren Verteilung in den beiden Vergleichsgruppen

Todesursache	Anzahl		p-Wert k-AKE vs. Tf-AKE
	k-AKE	Tf-AKE	
Kardiale Insuffizienz	1	0	
Respiratorische Insuffizienz	0	1	
Dislozierte Aortenklappenprothese	0	1	
Summe	1	2	0,558

3.6.3 Krankenhausverweildauer

Die Dauer des stationären Aufenthaltes ergab bei den Patienten aus der k-AKE-Gruppe einen Mittelwert von $10,5 \pm 3,9$ Tagen bei einem Minimum von 5 Tagen und einem Maximum von 19 Tagen. Der errechnete Mittelwert betrug bei den Patienten der Tf-AKE-Gruppe $14,5 \pm 9,1$ Tage bei einem Minimum von 3 Tagen und einem Maximum von 59 Tagen. Bei einem p-Wert von 0,004 bestand somit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

3.6.4 Prä- und postoperative Klappenfunktion

Für die präoperativ mit Hilfe der Echokardiographie bestimmten Parameter LVEF sowie die über der AK gemessenen ΔP_{max} und ΔP_{mean} zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Postoperativ bzw. postinterventionell zeigte sich in der ersten echokardiographischen Kontrolle bzgl. der gemessenen Druckgradienten über der AK ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Sowohl ΔP_{max} als auch ΔP_{mean} waren postoperativ in der Tf-AKE signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Eine Auflistung der prä- und postoperativ mittels Echokardiographie erhobenen Parameter stellt die Tabelle 10 dar.

Tabelle 10: Prä- und postoperative Klappenfunktion

Variable	präoperativ		p-Wert k-AKE vs. Tf-AKE	postoperativ		p-Wert k-AKE vs. Tf-AKE
	k-AKE	Tf-AKE		k-AKE	Tf-AKE	
ΔP_{max} (mmHg)	75	77	0,268	25	19	0,014
ΔP_{mean} (mmHg)	47	51	0,936	13	10	0,007

Neben dem signifikanten Unterschied der postoperativen Klappenfunktion zeigte sich zusätzlich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen hinsichtlich der verwendeten Prothesengrößen. So waren die beim Tf-AKE-Verfahren verwendeten Prothesen im Durchschnitt signifikant größer als die beim k-AKE-Verfahren verwendeten Prothesen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Prothesengröße

Variable	k-AKE	Tf-AKE	p-Wert
	MW, RW, SD	MW, RW, SD	k-AKE vs. Tf-AKE
Prothesengröße (mm)	25,4 , 21 - 29 , 2,2	27,2, 26 - 29, 1,6	0,000

3.6.5 Postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz

Postoperativ waren bei 95 Patienten echokardiographische Daten in Bezug auf eine AI und deren genaueren Lokalisation an der Aortenklappenprothese auswertbar. Innerhalb der k-AKE-Gruppe waren insgesamt 14 Patienten von einer AI postoperativ betroffen. In der Tf-AKE-Gruppe konnten insgesamt 35 postoperative AI echokardiographisch nachgewiesen werden. Somit bestand hinsichtlich des Auftretens postoperativer AI zwischen den Vergleichsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 12).

Tabelle 12: Postoperative sonographische Bestimmung der Klappenfunktion

Aortenklappeninsuffizienz	Anzahl		p-Wert
	k-AKE	Tf-AKE	k-AKE vs. Tf-AKE
1 – Physiologische	9	19	
2 – Geringgradige	4	4	
3 – Mittelgradige	1	8	
4 – Mittel-hochgradige	0	3	
5 – Hochgradige	0	1	
Summe	14	35	0,000

Auch die Lokalisation der postoperativ aufgetretenen AI unterschied sich in den beiden Gruppen. Während in der k-AKE-Gruppe eine AI überwiegend zentral oder unklarer Genese

auftrat, war die AI in der Gruppe der Tf-AKE-Patienten eher paravalvulär/exzentrisch lokalisiert (Tabelle 13).

Tabelle 13: Postoperative sonographische Bestimmung der Lokalisation der Aortenklappeninsuffizienz

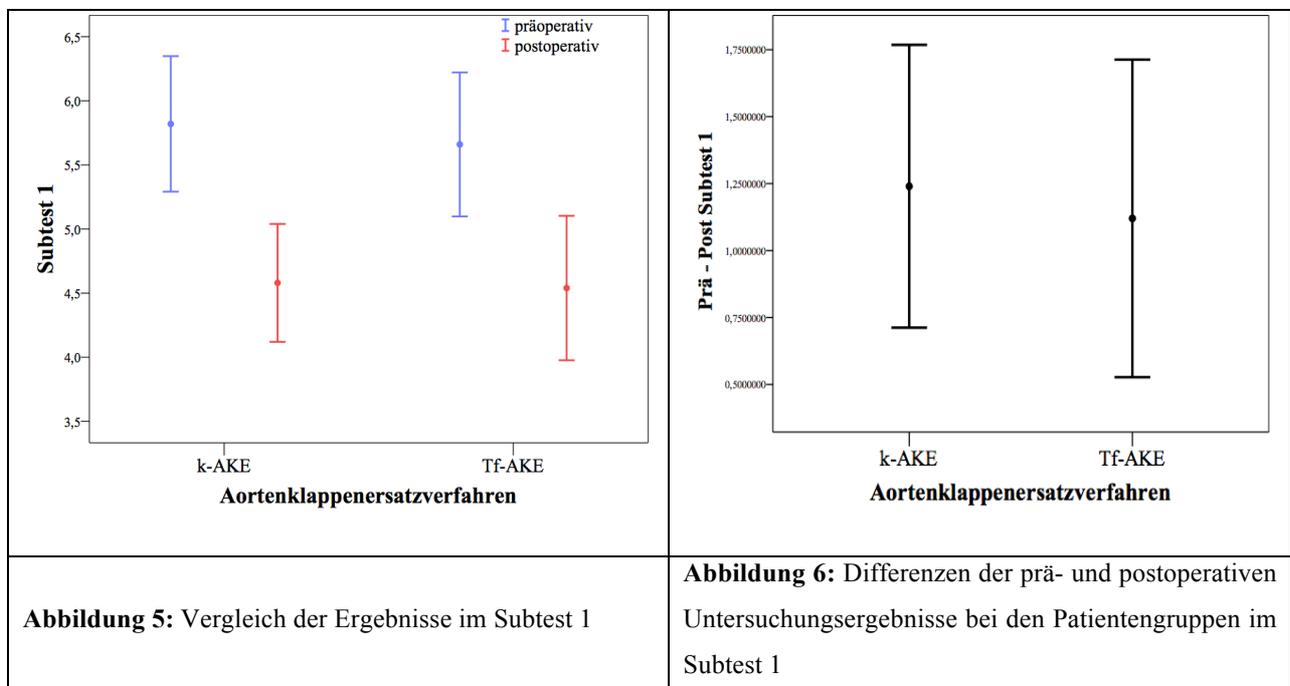
Lokalisation der Aortenklappeninsuffizienz	Anzahl	
	k-AKE	Tf-AKE
Keine	32	9
Zentral	7	1
Paravalvulär/exzentrisch	1	29
Kombination	1	0
Unklar	5	5
Summe	46	49

3.7 Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie

3.7.1 Subtest 1 (Aktives bildliches Kurzzeitgedächtnis)

Im ersten Subtest wurden präoperativ, bei maximal zwölf erinnerbaren Abbildungen, in der k-AKE-Gruppe im Mittel $5,8 \pm 1,9$ Abbildungen bzw. in der Tf-AKE-Gruppe $5,7 \pm 2,0$ Abbildungen, genannt. Ein signifikanter Unterschied konnte hinsichtlich der präoperativen erreichten Testergebnisse zwischen den beiden Therapiegruppen nicht ermittelt werden (Tabelle 14). Postoperativ trat eine Verschlechterung in beiden Therapiegruppen auf. Es konnten lediglich $4,7 \pm 1,6$ Abbildungen in der k-AKE-Gruppe bzw. $4,6 \pm 2,0$ Abbildungen in der Tf-AKE-Gruppe von den Patienten im Durchschnitt genannt werden. Ein signifikanter Unterschied bestand postoperativ zwischen beiden Vergleichsgruppen ebenfalls nicht (Tabelle 14). Nach Differenzbildung in Subtest 1 ($\text{Sub1}_{\text{prä-post}}$) konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ermittelt werden (Tabelle 16).

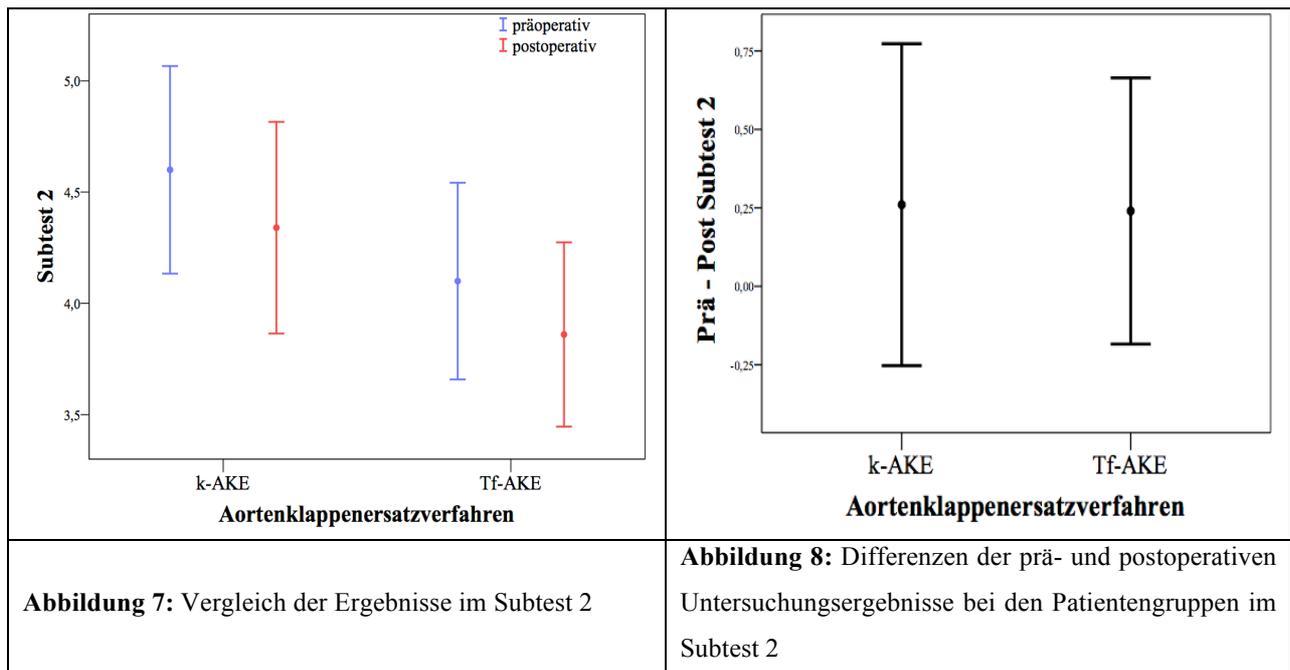
Beim Vergleich der prä- und postoperativen Testergebnisse innerhalb der Vergleichsgruppen konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur blieb dieser Unterschied in beiden Therapiegruppen signifikant (Tabelle 15). Die Abbildungen 5 und 6 verdeutlichen dies anhand eines Fehlerbalkendiagramms.



3.7.2 Subtest 2 (Episodisches Gedächtnis)

Im zweiten Subtest wurden bei maximal zehn erinnerbaren Wörtern in der k-AKE-Gruppe im Median $4,6 \pm 1,6$ Wörter bzw. in der Tf-AKE-Gruppe $4,1 \pm 1,6$ Wörter genannt. Statistisch bestand präoperativ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Postoperativ trat eine Verschlechterung in beiden Therapiegruppen auf. Im Durchschnitt konnten postoperativ $4,3 \pm 1,7$ Wörter in der k-AKE-Gruppe bzw. $3,9 \pm 1,5$ Wörter in der Tf-AKE-Gruppe von den Patienten genannt werden. Zwischen den Vergleichsgruppen gab es hinsichtlich der postoperativ genannten Wörter keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 14). Nach Sub2_{prä-post} konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ermittelt werden (Tabelle 16).

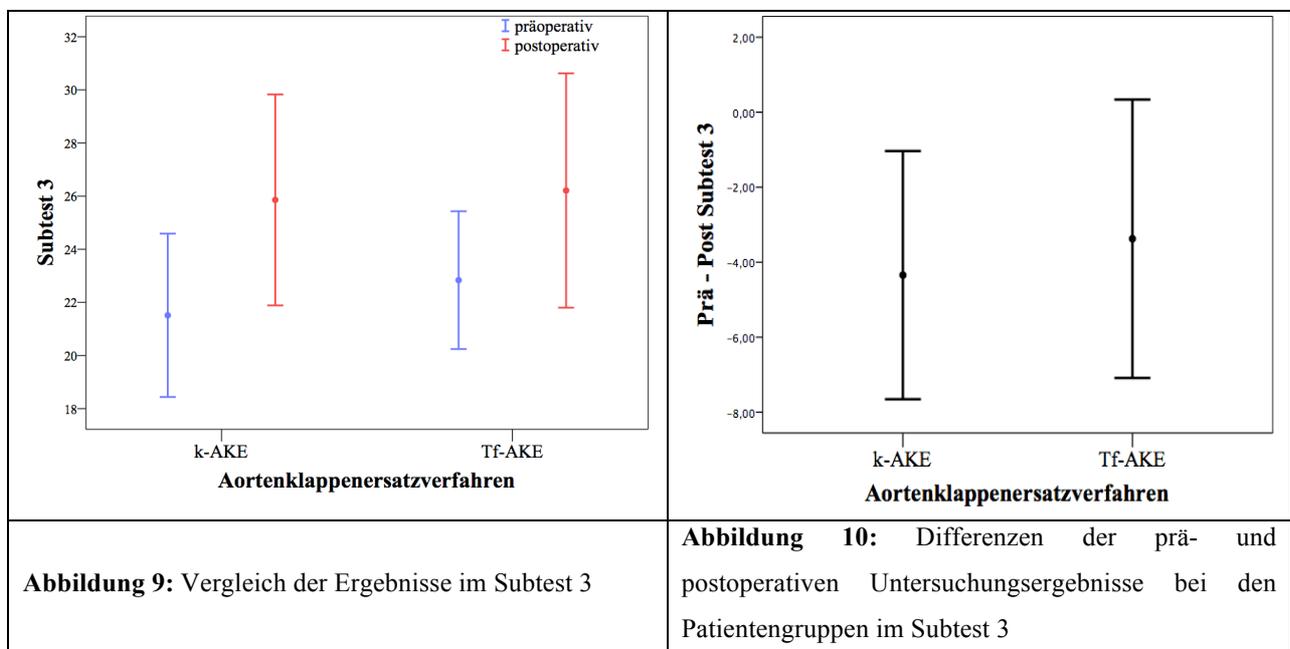
Bei der Betrachtung der prä- und postoperativen Testergebnisse innerhalb einer Therapiegruppe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tabelle 15). Die Abbildungen 7 und 8 verdeutlichen dies anhand eines Fehlerbalkendiagramms.



3.7.3 Subtest 3 (Symboldiskrimination und konzentriertes Arbeiten)

Im dritten Subtest sollten die Patienten insgesamt 40 Symbole zählen, wobei die dafür benötigte Zeit in Sekunden notiert wurde. Präoperativ wurde von den Patienten der k-AKE-Gruppe im Mittel $21,5 \pm 10,8$ Sekunden dafür benötigt. Die Patienten der Tf-AKE-Gruppe benötigten für die gestellte Aufgabe $22,8 \pm 9,1$ Sekunden. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen präoperativ nicht feststellen. Postoperativ wurde von beiden Vergleichsgruppen ein längerer Zeitraum benötigt, um die Zählaufgabe zu lösen. Die Patienten der k-AKE-Gruppe benötigten mit $25,9 \pm 14$ Sekunden ca. 0,3 Sekunden länger als die Patienten der Tf-AKE-Gruppe mit $26,2 \pm 15,5$ Sekunden. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand postoperativ zwischen den beiden Vergleichsgruppen jedoch nicht (Tabelle 14). Nach Sub3_{prä-post} konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ermittelt werden (Tabelle 16).

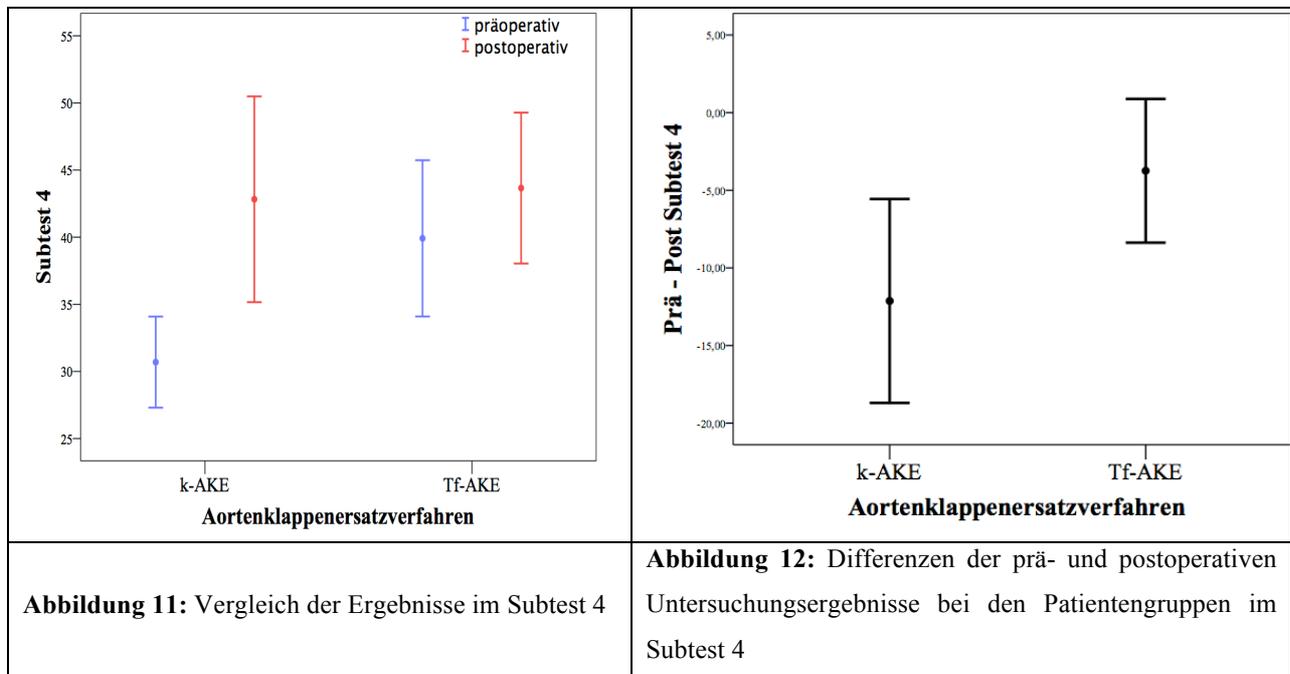
Jedoch zeigte sich innerhalb der k-AKE-Gruppe ein signifikanter Unterschied von prä- zu postoperativ, welcher auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur signifikant blieb. Ein signifikanter Unterschied von prä- zu postoperativ ließ sich hingegen in der Tf-AKE-Gruppe nicht nachweisen (Tabelle 15). Die Abbildungen 9 und 10 veranschaulichen dies anhand von Fehlerbalkendiagrammen.



3.7.4 Subtest 4 (Mentale Flexibilität für kurzfristiges Umbelegen schon lange fixierter Gedächtnisinhalte)

Im vierten Subtest wurde ebenfalls die Zeit ermittelt, welche die Patienten benötigten, um eine Konzentrationsaufgabe zu lösen. Präoperativ benötigten die Patienten der k-AKE-Gruppe im Mittel $30,7 \pm 11,9$ Sekunden, wohingegen die Patienten der Tf-AKE-Gruppe im Mittel $39,9 \pm 20,5$ Sekunden benötigten. Somit bestand präoperativ zwischen den beiden Vergleichsgruppen ein signifikanter Unterschied, welcher nach Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Postoperativ benötigten beide Gruppen mehr Zeit die Aufgabe zu lösen. Die k-AKE-Gruppe benötigte hierfür $42,8 \pm 27,0$ Sekunden und die Tf-AKE-Gruppe $43,7 \pm 19,8$ Sekunden. Postoperativ konnte somit kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen nachgewiesen werden (Tabelle 14). Nach $Sub4_{prä-post}$ konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ermittelt werden (Tabelle 16).

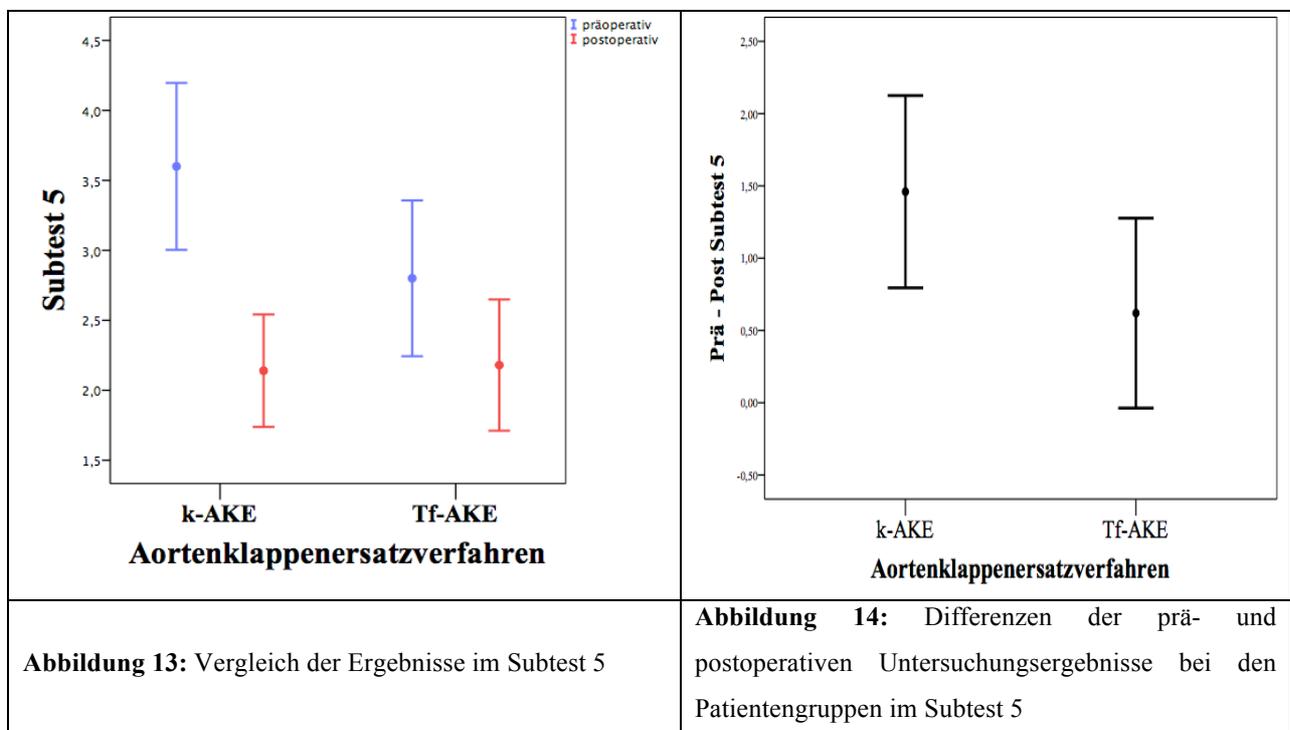
Bei der Betrachtung der prä- und postoperativen Ergebnisse innerhalb einer Vergleichsgruppe konnte jedoch in beiden Therapiegruppen ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur war dieser jedoch nur noch in der k-AKE-Gruppe nachweisbar (Tabelle 15). Die Abbildungen 11 und 12 stellen die Ergebnisse mit Hilfe von Fehlerbalkendiagrammen graphisch dar.



3.7.5 Subtest 5 (Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung)

Im fünften Subtest sollten die Patienten alle diejenigen Abbildungen nennen, an die diese sich noch aus dem ersten Subtest erinnern konnten. Die Patienten der k-AKE-Gruppe nannten hierbei $3,6 \pm 2,1$ Abbildungen. Die Patienten der Tf-AKE-Gruppe nannten hingegen nur $2,8 \pm 2,0$ Abbildungen. Präoperativ bestand somit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden verglichenen Therapiegruppen, welcher nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur nicht mehr nachweisbar war (Tabelle 14). Postoperativ konnten sich die Patienten beider Vergleichsgruppen an weniger Abbildungen erinnern (k-AKE: $2,1 \pm 1,4$ und Tf-AKE: $2,2 \pm 1,7$). Dieser Unterschied war jedoch zwischen den Vergleichsgruppen nicht signifikant (Tabelle 14). Nach $\text{Sub5}_{\text{prä-post}}$ konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ermittelt werden (Tabelle 16).

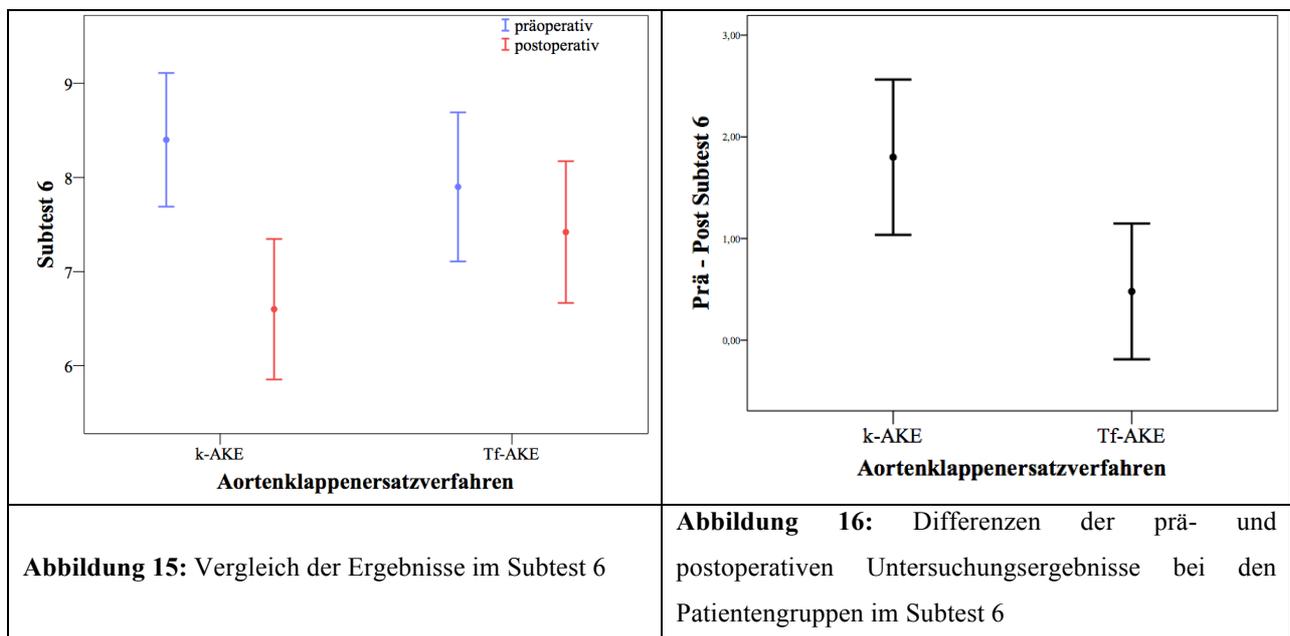
Beim Vergleich der prä- zu postoperativen erreichten Ergebnisse innerhalb einer Vergleichsgruppe fiel auf, dass von prä- zu postoperativ in der k-AKE-Gruppe ein signifikanter Unterschied bestand. Auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur war dieser Unterschied signifikant. Ein signifikanter Unterschied innerhalb der Tf-AKE-Gruppe war hingegen nicht nachweisbar (Tabelle 15). Die Abbildungen 13 und 14 veranschaulichen die Ergebnisse anhand von Fehlerbalkendiagrammen.



3.7.6 Subtest 6 (Passives bildliches Kurzzeitgedächtnis)

Im sechsten Subtest konnten die Patienten aus der k-AKE-Gruppe im Mittel $8,4 \pm 2,5$ Abbildungen wieder erkennen. Die Patienten der Tf-AKE-Gruppe erkannten hingegen $7,9 \pm 2,8$ Abbildungen. Postoperativ waren den Patienten der beiden Vergleichsgruppen weniger Abbildungen erinnerlich (k-AKE: $6,6 \pm 2,6$ und Tf-AKE: $7,4 \pm 2,7$). Sowohl prä- als auch postoperativ ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen ermitteln (Tabelle 14). Nach $\text{Sub6}_{\text{prä-post}}$ zeigte sich zunächst ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen, welcher jedoch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur nicht mehr nachweisbar war (Tabelle 16).

Beim Vergleich der prä- und postoperativen Testergebnisse innerhalb der Therapiegruppen konnte in der k-AKE-Gruppe ein signifikanter Unterschied von prä- zu postoperativ ermittelt werden, welcher auch nach Anpassung des Signifikanzniveaus mittels Bonferroni-Korrektur signifikant blieb. Im Gegensatz dazu konnte innerhalb der Tf-AKE-Gruppe kein signifikanter Unterschied von prä- zu postoperativ ermittelt werden (Tabelle 15). Die Abbildungen 15 und 16 stellen dies anhand von Fehlerbalkendiagrammen graphisch dar.



3.7.7 Kognitive Gesamtleistung

Bei der Betrachtung von $S_{\text{prä}}$ der beiden Vergleichsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden. Ebenso war beim Vergleich von S_{post} zwischen den beiden Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied ermittelbar (Tabelle 14). Bei Betrachtung von $S_{\text{prä-post}}$ zeigte sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen zunächst ein signifikanter Unterschied. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur war dieser Unterschied jedoch nicht mehr nachweisbar (Tabelle 16).

Hinsichtlich $S_{\text{prä-post}}$ innerhalb der Vergleichsgruppen konnte sowohl in der k-AKE- als auch in der Tf-AKE-Gruppe ein von prä- zu postoperativ signifikanter Unterschied berechnet werden. Auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur war dieser Unterschied in beiden Vergleichsgruppen signifikant (Tabelle 15). Die Abbildungen 17 und 18 zeigen graphisch die Ergebnisse der kognitiven Gesamtleistung anhand von Fehlerbalkendiagrammen.

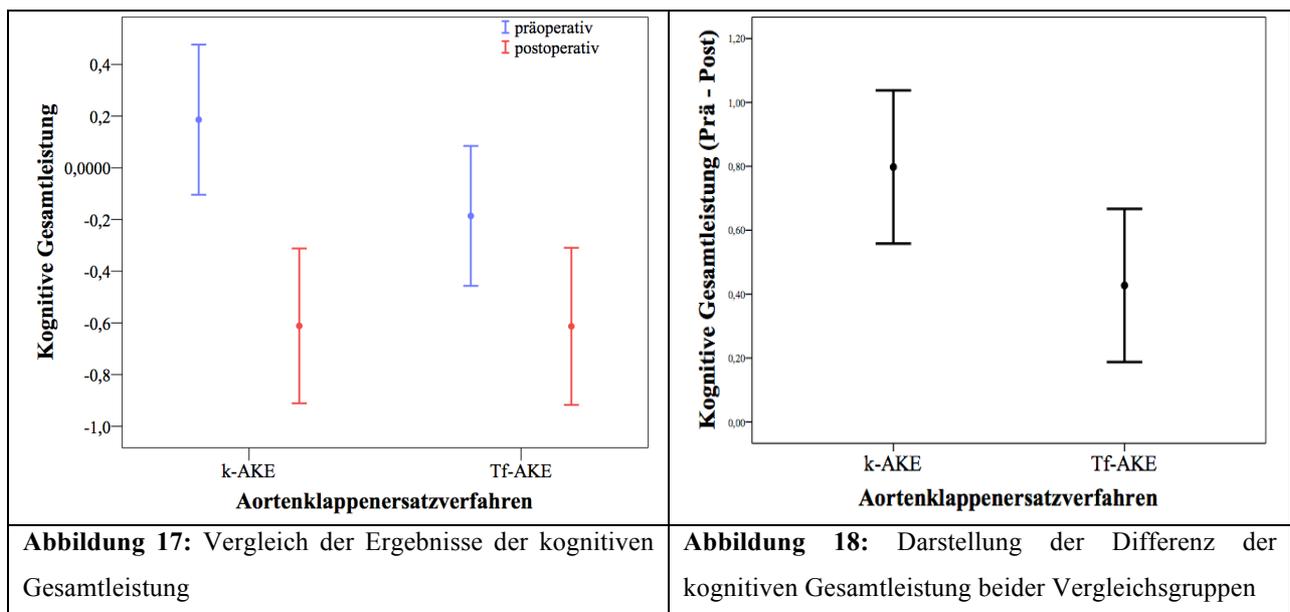


Tabelle 14: Vergleich der errechneten Mittelwerte sowie der kognitiven Gesamtleistung zwischen den beiden Therapiegruppen

Variable	Gruppe	Präoperativ MW (SD)	präoperativ k-AKE vs. Tf-AKE		Postoperativ MW (SD)	postoperativ k-AKE vs. Tf-AKE	
			p-Wert	p _{Bonf}		p-Wert	p _{Bonf}
Subtest 1 <i>Aktives bildliches Kurzzeitgedächtnis</i>	k-AKE Tf-AKE	5,8 (1,9) 5,7 (2,0)	0,445	n. s.	4,6 (1,6) 4,5 (2,0)	0,774	n. s.
Subtest 2 <i>Episodisches Gedächtnis</i>	k-AKE Tf-AKE	4,6 (1,6) 4,1 (1,6)	0,126	n. s.	4,3 (1,7) 3,9 (1,5)	0,181	n. s.
Subtest 3 <i>Symboldiskrimi- nation und konzentriertes Arbeiten</i>	k-AKE Tf-AKE	21,5 (10,8) 22,8 (9,1)	0,160	n. s.	25,9 (14,0) 26,2 (15,5)	0,751	n. s.
Subtest 4 <i>Mentale Flexibilität für kurzfristiges Umbelegen schon lange fixierter Gedächtnisinhalte</i>	k-AKE Tf-AKE	30,7 (11,9) 39,9 (20,5)	0,008	n. s.	42,8 (27,0) 43,7 (19,8)	0,278	n. s.
Subtest 5 <i>Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung</i>	k-AKE Tf-AKE	3,6 (2,1) 2,8 (2,0)	0,035	n. s.	2,1 (1,4) 2,2 (1,7)	0,980	n. s.
Subtest 6 <i>Passives bildliches Kurzzeitgedächtnis</i>	k-AKE Tf-AKE	8,4 (2,5) 7,9 (2,8)	0,385	n. s.	6,6 (2,6) 7,4 (2,7)	0,174	n. s.
Kognitive Gesamtleistung	k-AKE Tf-AKE	0,2 (1,02) -0,2 (1,05)	0,062	n. s.	-0,6 (0,95) -0,6 (1,07)	0,993	n. s.

Tabelle 15: Vergleich prä- und postoperativer Ergebnisse sowie kognitiver Gesamtleistung innerhalb einer Therapiegruppe

Variable	Gruppe	Präoperativ MW (SD)	Postoperativ MW (SD)	p-Wert	P_{Bonf}
Subtest 1 <i>Aktives bildliches Kurzzeitgedächtnis</i>	k-AKE	5,8 (1,9)	4,6 (1,6)	0,000	0,025
	Tf-AKE	5,7 (2,0)	4,5 (2,0)	0,001	0,007
Subtest 2 <i>Episodisches Gedächtnis</i>	k-AKE	4,6 (1,6)	4,3 (1,7)	0,289	n. s.
	Tf-AKE	4,1 (1,6)	3,9 (1,5)	0,229	n. s.
Subtest 3 <i>Symboldiskrimination und konzentriertes Arbeiten</i>	k-AKE	21,5 (10,8)	25,9 (14,0)	0,007	0,05
	Tf-AKE	22,8 (9,1)	26,2 (15,5)	0,159	n. s.
Subtest 4 <i>Mentale Flexibilität für kurzfristiges Umbelegen schon lange fixierter Gedächtnisinhalte</i>	k-AKE	30,7 (11,9)	42,8 (27,0)	0,000	0,013
	Tf-AKE	39,9 (20,5)	43,7 (19,8)	0,021	n. s.
Subtest 5 <i>Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung</i>	k-AKE	3,6 (2,1)	2,1 (1,4)	0,000	0,01
	Tf-AKE	2,8 (2,0)	2,2 (1,7)	0,060	n. s.
Subtest 6 <i>Passives bildliches Kurzzeitgedächtnis</i>	k-AKE	8,4 (2,5)	6,6 (2,6)	0,000	0,008
	Tf-AKE	7,9 (2,8)	7,4 (2,7)	0,178	n. s.
Kognitive Gesamtleistung	k-AKE	0,2 (1,02)	-0,6 (0,95)	0,000	0,007
	Tf-AKE	-0,2 (1,05)	-0,6 (1,07)	0,002	0,0083

Tabelle 16: Vergleich nach Differenzbildung in den einzelnen Subtests und der kognitiven Gesamtleistung zwischen den Therapiegruppen

Variable	Gruppe	Präop – Postop MW (SD)	Präop - Postop k-AKE vs. Tf-AKE	
			p-Wert	p _{Bonf}
Subtest 1 <i>Aktives bildliches Kurzzeitgedächtnis</i>	k-AKE Tf-AKE	1,2 (1,9) 1,1 (2,1)	0,635	n. s.
Subtest 2 <i>Episodisches Gedächtnis</i>	k-AKE Tf-AKE	0,3 (1,8) 0,2 (1,5)	0,997	n. s.
Subtest 3 <i>Symboldiskrimination und konzentriertes Arbeiten</i>	k-AKE Tf-AKE	-4,3 (11,7) -3,4 (13,1)	0,440	n. s.
Subtest 4 <i>Mentale Flexibilität für kurzfristiges Umbelegen schon lange fixierter Gedächtnisinhalte</i>	k-AKE Tf-AKE	-12,1 (23,1) -3,7 (16,3)	0,078	n. s.
Subtest 5 <i>Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung</i>	k-AKE Tf-AKE	1,5 (2,3) 0,6 (2,3)	0,095	n. s.
Subtest 6 <i>Passives bildliches Kurzzeitgedächtnis</i>	k-AKE Tf-AKE	1,8 (2,7) 0,5 (2,6)	0,008	n. s.
Kognitive Gesamtleistung	k-AKE Tf-AKE	0,797 (0,843) 0,427 (0,843)	0,030	n. s.

3.7.8 Einfluss von Alter, Operationszeit und Zugehörigkeit der Therapiegruppe auf die Veränderung der kognitiven Gesamtleistung

Zusätzlich wurde der Einfluss von Alter, Operationszeit und Zugehörigkeit der Therapiegruppe (k-AKE vs. Tf-AKE) auf $S_{\text{prä-post}}$ mit Hilfe des Generalisierten Linearen Modells untersucht. Es zeigte sich, dass keiner der drei genannten Parameter einen signifikanten Einfluss auf $S_{\text{prä-post}}$ in dieser Studie nahm (Tabelle 17).

Tabelle 17: Einfluss von Alter, Operationszeit und Zugehörigkeit der Therapiegruppe mit der von prä- zu postoperativ veränderten kognitiven Gesamtleistung ($S_{\text{prä-post}}$)

Variable	p-Wert
Alter	0,98
Operationszeit	0,29
Zugehörigkeit der Therapiegruppe	0,11

4 Diskussion

4.1 Interpretation der demographischen und operationsbezogenen Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit war es, zwei unterschiedliche Aortenklappenersatzverfahren (k-AKE und Tf-AKE) hinsichtlich der perioperativ kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten zu untersuchen. Hierfür konnten insgesamt 100 Patienten, bei denen unabhängig von der durchgeführten Studie die Indikation für einen isolierten AKE mittels k-AKE- oder Tf-AKE-Verfahrens gestellt worden war, berücksichtigt werden.

Bei der genaueren Betrachtung der präoperativ erhobenen allgemeinen Patientendaten fielen zwischen beiden Therapiegruppen signifikante Unterschiede auf. Demnach ließen sich bei den Patienten der jeweiligen Vergleichsgruppe hinsichtlich ihres Alters und vor allem ihrer Komorbiditäten, welche durch die Berechnung des logistischen EuroSCOREs Ausdruck fanden, signifikante Unterschiede finden. Es zeigte sich, dass die Patienten der Tf-AKE-Gruppe mit einem Altersdurchschnitt von 80 ± 8 Jahren ca. 11 Jahre älter waren als die Patienten der k-AKE-Gruppe. Dieser Unterschied war hoch signifikant. Dieser Zusammenhang spiegelte sich auch in der Berechnung des additiven und des logistischen EuroSCOREs wieder, wenn man davon ausgeht, dass Patienten mit zunehmendem Alter multimorbider werden. Für die Patienten der Tf-AKE-Gruppe konnte im Gegensatz zur k-AKE-Gruppe sowohl ein erhöhter additiver als auch logistischer EuroSCORE berechnet werden. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen war ebenfalls signifikant (Tabelle 5). Des Weiteren unterschieden sich beide Therapiegruppen auch in Bezug auf die Geschlechterverteilung. So waren 66 Prozent der mit dem k-AKE-Verfahren behandelten Patienten männlich. Im Gegensatz dazu waren lediglich 42 Prozent der Patienten der Tf-AKE-Gruppe männlich. Aufgrund der Indikationsgrundlage für das zum Zeitpunkt der Studie noch verhältnismäßig neue Tf-AKE-Verfahren waren diese Ungleichheiten in Bezug auf Alter, EuroSCORE und Geschlechterverteilung bereits vor dem Entwurf dieser Studie zu erwarten.

4.2 Interpretation der Ergebnisse der neurokognitiven Testbatterie

Bei der Betrachtung und der anschließenden Beurteilung der Ergebnisse der neurokognitiven Testbatterie wurden zunächst die präoperativ gebildeten Mittelwerte der erreichten Testergebnisse in den Subtests zwischen den beiden Patientengruppen verglichen. Es zeigte sich, dass die Patienten der k-AKE-Gruppe zunächst in zwei präoperativen Subtests signifikant

bessere Ergebnisse erzielten als die Patienten der Tf-AKE-Gruppe. Hierunter fielen der Subtest 4 „Mentale Flexibilität für kurzfristiges Umbelegen schon lange fixierter Gedächtnisinhalte“ und der Subtest 5 „Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung“ (Subtest 4 $p < 0,008$ und Subtest 5 $p < 0,035$). Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur war dieser Unterschied jedoch nicht mehr nachweisbar (Tabelle 14). In den vier weiteren präoperativen Subtests bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen.

Beim Vergleich von $S_{\text{prä}}$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Insofern bestand zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich $S_{\text{prä}}$ trotz der bestehenden signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Gruppenzusammensetzung sowie der Komorbiditäten kein signifikanter Unterschied (Tabelle 14). Postoperativ konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der in den Subtests erreichten Testergebnisse zwischen den beiden Therapiegruppen ermittelt werden. Somit konnte auch hinsichtlich S_{post} zwischen den beiden Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Somit war auch S_{post} der beiden Therapiegruppen als vergleichbar anzusehen.

Nach Differenzbildung zeigten sich beim Vergleich von $Sub6_{\text{prä-post}}$ und $S_{\text{prä-post}}$ zunächst signifikante Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Diese waren nach Anpassung des Signifikanzniveaus mittels Bonferroni-Korrektur nicht mehr nachweisbar (Tabelle 16).

Bei der Betrachtung der prä- zu postoperativen Testergebnisse innerhalb einer Therapiegruppe zeigte sich, dass die Patienten der k-AKE-Gruppe nahezu in allen Subtest (ausgenommen Subtest 2) sowie S von prä- zu postoperativ signifikant schlechtere Testergebnisse erzielten (Tabelle 15). Diese Unterschiede waren auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur signifikant. Innerhalb der Tf-AKE-Gruppe erzielten die Patienten von prä- zu postoperativ nur in Subtest 1, Subtest 4 und S zunächst signifikant schlechtere Ergebnisse. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur waren diese lediglich in Subtest 1 und S weiterhin nachweisbar (Tabelle 15).

Bei der genaueren Betrachtung von Einflussgrößen, die $S_{\text{prä-post}}$ der beiden Therapiegruppen erklären könnten, wurde in dieser Studie vor allem der Einfluss von Alter, Operationszeit sowie die Wahl des Therapieverfahrens auf $S_{\text{prä-post}}$ untersucht. Mit Hilfe des Generalisierten Linearen Modells konnte hierbei weder für die Wahl des Therapieverfahrens noch für das Alter oder die Operationszeit ein signifikanter Einfluss auf $S_{\text{prä-post}}$ nachgewiesen werden (Tabelle 17). Somit hatte weder das k-AKE-Verfahren noch das Tf-AKE-Verfahren einen protektiven Effekt bezüglich der Vermeidung frühpostoperativer kognitiver Leistungsminderungen.

Wie bereits dargestellt, konnte sowohl für die k-AKE-Gruppe als auch die Tf-AKE-Gruppe ein signifikanter Unterschied von prä- zu postoperativ hinsichtlich S innerhalb der jeweiligen Vergleichsgruppe ermittelt werden. Bei der Betrachtung von $S_{\text{prä-post}}$ ließ sich zunächst zwischen den beiden Therapiegruppen ein signifikanter Unterschied feststellen. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur war dieser jedoch nicht mehr nachweisbar (Tabelle 16). Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl die Patienten der k-AKE- und der Tf-AKE-Gruppe postoperativ signifikant schlechtere Werte erzielten. Zusätzlich zeigte sich die Tendenz, dass $S_{\text{prä-post}}$ bei den Patienten der Tf-AKE kleiner war als bei den Patienten der k-AKE ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. Die Wahl des Therapieverfahrens hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf $S_{\text{prä-post}}$. Dies galt ebenso für das Alter der Therapiegruppen und für die Operationszeit. Folglich musste angenommen werden, dass bei beiden Therapieverfahren noch andere Einflussgrößen die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten beeinflussen könnten.

Folgendes vorläufiges Ergebnis ließ sich allerdings schon festhalten. Da sowohl das k-AKE-Verfahren als auch das Tf-AKE-Verfahren bei den Patienten zu einer postoperativ vergleichbaren Abnahme der neuropsychologischen Fähigkeiten führten, waren die beiden Therapieverfahren hinsichtlich ihrer frühpostoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit bei den Patienten als gleichwertig einzustufen. Somit war bei abschließender Betrachtung der Gesamtheit der kognitiven Funktion und deren postoperativer Veränderung in unserer Studie kein eindeutiger Vorteil für eines der beiden Operationsverfahren hinsichtlich der frühpostoperativen Kognitionsentwicklung auszumachen.

Jedoch stellte sich die Frage, warum bei den Patienten der Tf-AKE-Gruppe keine besseren kognitiven Testergebnisse erreicht wurden, wenn man bisher davon ausgegangen war, dass die Verwendung der HLM und die damit verbundene Entstehung von Mikro- und Makroembolien als einer der Hauptfaktoren für die Entstehung von POCD bei Patienten galt, die einen k-AKE erhielten. Ferner schien es trotz des unterschiedlichen prozeduralen Ansatzes zwischen dem k-AKE- und dem Tf-AKE-Verfahren bzgl. des Erhalts der postoperativen kognitiven Funktion, anders als erwartet, keinen signifikanten Unterschied gegeben zu haben.

Welche Faktoren führten also bei den Patienten, die einen AKE mit Hilfe des Tf-AKE-Verfahrens erhielten, zu einer kognitiven Leistungsminderung vergleichbar derer bei Patienten, die mit Hilfe des k-AKE-Verfahrens behandelt worden waren?

Erschwerend bei der Klärung dieser Frage war, dass bisher die Ätiologie von POCD nicht vollständig geklärt worden ist. Man ging davon aus, dass diese aber eher von multifaktorieller Genese waren. Studien, die sich mit der Entstehung von POCD im Rahmen von HLM-unterstützten CABG-Operationen befassten, konnten zeigen, dass auf der einen Seite unmittelbar

mit der jeweiligen Operation und mit der HLM-assoziierten Faktoren, wie beispielsweise die Entstehung von Mikro- und Makroembolien, Ausbildung eines SIRS, Hypoxämie, Hypoperfusion und die Änästhesie direkten Einfluss auf die Entstehung von POCD zu nehmen schienen^{21,31,80}. Auf der anderen Seite beeinflusste ebenso die Operationsart das kognitive Outcome. Dabei wurde das neurologische Outcome unter anderem durch die Komplexität, die Art und die Dauer der Operation bestimmt. Patienten, bei denen Prozeduren am offenen Herzen durchgeführt worden waren, wie z.B. die Klappenchirurgie, hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für ein defizitäres neurologisches Outcome als Patienten, deren Herz während der Operation nicht eröffnet worden war⁸¹. Diese Patienten zeigten in der Regel ein erhöhtes Risiko für zerebrale Embolisationen durch Vegetationen auf der AK, Thromben oder Gasblasen, die durch den intraoperativen Einschluss von Luft in den Herzkammern entstanden sein könnten²¹. Diese Studie konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen. Zwar konnte ein postoperativer kognitiver Leistungsabfall diagnostiziert werden, jedoch zeigte sich, dass die Wahl des AKE-Verfahrens keinen signifikanten Einfluss auf den entstandenen Abfall hatte. Zusätzlich konnte die Länge der Operation nicht mit der postoperativen Leistungsabnahme der kognitiven Gesamtfunktion in den beiden Vergleichsgruppen assoziiert werden (Tabelle 17).

Die Arbeitsgruppe Ebert et al. (2001) beschrieb jedoch, dass Operationen an der AK prinzipiell als Risikofaktoren für die Ausbildung eines postoperativ kognitiven Leistungsabfalls galten⁸². Auch die durchgeführte Studie spiegelte diesen Sachverhalt wieder. Die kognitive Gesamtfunktion von prä- zu postoperativ nahm in beiden Studiengruppen ab. So könnte davon ausgegangen werden, dass Operationen und ebenso Interventionen an der AK zu einem ähnlichem postoperativen kognitiven Leistungsabfall führen könnten. Auf der anderen Seite müssten ebenfalls patientenspezifische Faktoren, wie präoperativ bereits bestehende neurologische, kognitive und psychische Defizite, sowie Erkrankungen, wie Arteriosklerose, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, oder aber auch das Alter und die genetische Prädisposition des Patienten in Betracht gezogen werden^{12,48-50}.

In der durchgeführten Studie konnten nicht alle der genannten Faktoren berücksichtigt werden, die im vermuteten Zusammenhang mit der Entstehung von POCD gebracht werden konnten. Vielmehr blieb zu erwähnen, dass die Entstehung von POCD nicht nur von einem bestimmten Faktor abhängig gemacht werden konnte.

4.2 Kognitives Defizit und Tf-AKE

Mit den Ergebnissen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass postoperativ die kognitive Gesamtfunktion in beiden Vergleichsgruppen abnahm. Dabei bestand zwischen diesen Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich $S_{\text{prä-post}}$. Einer der grundlegenden Unterschiede der beiden verglichenen AKE-Verfahren war der Einsatz einer HLM im Rahmen des k-AKE-Verfahrens, die als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von POCD im Rahmen von CABG-Operationen galt^{83,84}. Da bei dem Tf-AKE-Verfahren die HLM nicht zum Einsatz kam, müssten folglich auch beim Tf-AKE-Verfahren Faktoren oder spezielle Verfahrensschritte dazu führen, dass das Gehirn im peri- bzw. postinterventionellen Verlauf Schaden nahm. Die Gründe, welche Einfluss auf die postoperative Kognitionsentwicklung hatten, blieben Mittelpunkt kontroverser Diskussionen. Jedoch schien der Zusammenhang zwischen dem potentiellen Auftreten eines Schlaganfalls und einer daraus resultierenden postakzidentellen Minderung der Kognition als gesichert⁸⁵. Gerade beim Tf-AKE-Verfahren, welches als eines der eher neueren Verfahren galt, wurde von einer periinterventionellen erhöhten Schlaganfallrate von 2,9 Prozent bis zu 10 Prozent ausgegangen²⁶⁻²⁹.

In der durchgeführten Studie kam es hingegen bei keinem Patienten, der mithilfe des Tf-AKE-Verfahrens behandelt wurde, zu einem offensichtlichen zerebrovaskulären Ereignis, welches postinterventionell die Abnahme von $S_{\text{prä-post}}$ hätte erklären können. Zur Diskussion standen hingegen sogenannte „stille Schlaganfälle“. Als „stille Schlaganfälle“ wurden zerebrale Infarktareale bezeichnet, die zwar mittels neuroradiologischer bildgebender Verfahren sichtbar gemacht wurden, aber bei Patienten klinisch keine neurologischen Anzeichen oder Symptome hervorriefen⁸⁶. Auch wenn diese „stillen zerebralen Infarkte“ klinisch symptomlos blieben, könnten diese ähnlich dem symptomatischen Infarkten den zerebralen Blutfluss beeinträchtigen und so zu neuronalen Schädigungen führen⁸⁵. Die Prävalenz dieser stillen zerebralen Infarkte war in älteren Populationen mit bis zu 21 Prozent angegeben worden⁸⁷, wobei diese bei den über 70-Jährigen Patienten weiter auf 30 bis 40 Prozent anstieg⁸⁸.

Welche Auswirkungen solche „stillen zerebralen Infarkte“ haben könnten, konnte in einer prospektiven Studie an 1015 älteren Patienten der Arbeitsgruppe um Vermeer et al.⁸⁷ gezeigt werden. Das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, verdoppelte sich über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren beim Vorhandensein von „stillen zerebralen Infarkten“⁸⁷. Weiter war das Vorhandensein von „stillen zerebralen Infarkten“ mit einer deutlich schlechteren kognitiven Gesamtfunktion und einem steileren kognitiven Leistungsabfall assoziiert⁸⁷.

Fraglich war, ob dieser Umstand auch bei unseren Patienten, die mit dem Tf-AKE-Verfahren behandelt worden waren, eine prä- zu postoperative Abnahme der kognitiven Gesamtfunktion auch am frühpostoperativen Testzeitpunkt erklären könnte. Da der von uns gewählte Beobachtungszeitraum nur sehr kurz gewesen war, wäre es interessant gewesen, die Patienten beider Therapiegruppen in regelmäßigen Abständen erneut hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit zu evaluieren. Dabei sollte besonders das Hauptaugenmerk darauf gelegt werden, ob und wie schnell die Patienten ihre präoperative kognitive Ausgangs-Gesamtfunktion wieder erlangten. Dies konnte jedoch aus Zeitgründen in dieser Studie keine Berücksichtigung finden.

Vor diesem Hintergrund stand zum Zeitpunkt der Studie zur Diskussion, inwiefern postinterventionell neu aufgetretene zerebrale Läsionen/Infarktareale in der radiologischen Diagnostik mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (DWI-MRT) im Rahmen des mit dem Tf-AKE-Verfahren behandelten Patienten mit einer frühpostoperativen Leistungsminderung korrelieren könnten. Die Arbeitsgruppen um Kahlert et al.⁸⁹ und Ghanem et al.⁹⁰ konnten mittels DWI-MRT zeigen, dass bei über 70 Prozent der mit der Tf-AKE-Methode behandelten Patienten im postinterventionellen Verlauf neue zerebrale Läsionen auftraten. Obwohl in diesen Studien teilweise mehrere Herdläsionen bei nur einem Patienten nachgewiesen werden konnten, korrelierten diese weder mit einer offensichtlichen neurologischen Klinik noch mit einer klinisch messbaren Verschlechterung der neurokognitiven Funktion.^{89,90} Die Arbeitsgruppe um Gerriets et al.⁹¹ berichtete hingegen über eine moderate, jedoch signifikante Korrelation zwischen zerebralen Läsionen und frühpostoperativer Leistungsminderung bei Patienten, die jedoch keinen AKE, sondern einen CABG erhielten. Diese Korrelation endete allerdings nach einem drei-monatigem Follow-up. Trotz der widersprüchlichen Datenlage bezüglich postinterventioneller neu aufgetretener zerebraler Infarkte bei mit dem Tf-AKE-Verfahren behandelten Patienten könnte dies eine Erklärung für die postoperativ kognitive Leistungsminderung bei unseren Patienten der Tf-AKE-Gruppe gewesen sein. Folglich wäre es interessant gewesen, ob bei unseren Patienten ebenfalls in einem durchgeführten DWI-MRT neue zerebrale Läsionen hätten diagnostiziert werden können. Falls diese vorhanden gewesen wären, stellte sich die Frage, inwiefern diese mit der von uns diagnostizierten postoperativen kognitiven Leistungsabnahme möglicherweise hätten korrelieren können. Dies konnte jedoch aus Kostengründen in dieser Studie nicht realisiert werden.

Die genauen Auslöser dieser zerebralen Läsionen waren noch unbekannt. Es kamen allerdings verschiedene Ursachen dafür in Betracht. Zum Zeitpunkt der Studie war es noch rein spekulativ, welche der folgenden Verfahrensschritte während der Durchführung eines Tf-AKE

verantwortlich waren für die Entstehung der thromboembolischen Ereignisse und somit für die neu aufgetretenen zerebralen Läsionen im DWI-MRT: die Passage des Katheters durch die Aortenklappe, die Ballonvalvuloplastie, die retrograde Klappenpositionierung oder die sogenannte „Frame expansion“⁹⁰.

Als gesichert schien, dass sich kleinste Kalziumpartikel von der kalzifizierten und stenosierten Aortenklappe bei deren retrograder Passage mit dem Katheterdraht oder Dilatation mittels Ballonkatheter loslösen und zerebral zu Mikroembolien führten, die jedoch nicht zwangsläufig eine klinische Symptomatik beim Patienten auslösen. Als zusätzlicher Risikofaktor galt für das mit diesem AKE-behandelten Patientenkollektiv, dass mit dem steigenden Patientenalter auch die Prävalenz der an Arteriosklerose Erkrankten stieg^{92,93}.

Mit der erhöhten Prävalenz an Arteriosklerose in diesem vergleichsweise alten Patientenkollektiv ergab sich ein erhöhtes Risiko, während der retrograden Passage des Katheters der arteriosklerotisch veränderten Aorta, Plaques loszulösen, die dann zusätzlich als Emboliequelle dienten. Auch in der von uns durchgeführten Studie waren mehr Patienten der Tf-AKE-Gruppe an einer pAVK erkrankt als Patienten der k-AKE-Gruppe. Dieser Unterschied war zudem signifikant (Tabelle 4) und könnte somit die kognitive Leistungsabnahme auch ohne Anwendung einer HLM in der Tf-AKE-Gruppe erklären. Im Rahmen des Tf-AKE-Verfahrens wurde nach einer durchgeführten Ballonvalvuloplastie eine auf einem Stent-montierte Bioprothese in den Aortenannulus eingesetzt. Neurologische Komplikationen in Form von Apoplexe, TIA oder aber auch POCD aufgrund von Makroembolien im Rahmen der Ballonvalvuloplastie waren seit längerem bekannt⁹⁴. In dieser Studie konnte hingegen kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen hinsichtlich der postoperativen kognitiven Leistungsabnahme oder dem Auftreten von Apoplexen oder TIA nachgewiesen werden.

4.4 Grenzen der eigenen Arbeit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollten unter Berücksichtigung bestehender Grenzen interpretiert werden. Hierbei war es von besonderer Priorität, dass die Heterogenität der Methoden bezüglich der Untersuchungen zu POCD den Vergleich zwischen Studien sowie die Interpretation der empirischen Befunde erschwerte⁹⁵. Zur Heterogenität trugen neben prozeduralen Unterschieden in den verschiedenen operativen bzw. interventionellen Abläufen variante Definitionen von POCD, verschiedene statistische Analyseverfahren sowie die Auswahl von Ein- und Ausschlusskriterien bei.

4.4.1 Patientenkollektiv

Die Einteilung der Patienten in eine der beiden Vergleichsgruppen (k-AKE und Tf-AKE) erfolgte nicht randomisiert und führte dazu, dass diese möglicherweise nicht repräsentativ war. Die jeweils behandelnde Klinik, d.h. die Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie für die Patienten der k-AKE-Gruppe und die Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie für die Patienten der Tf-AKE-Gruppe, beide am Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin, stellten unabhängig von einander und nicht interdisziplinär die Indikation für einen AKE. Da das Tf-AKE-Verfahren zu diesem Zeitpunkt lediglich für Patienten mit symptomatisch schwerer AS und sehr hohem chirurgischen Operationsrisiko zugelassen war, bestand zum Zeitpunkt der Studie eine eingeschränkte Indikationsgrundlage. Dieser Zustand hatte zur Folge, dass lediglich solche Patienten einen Tf-AKE bekamen, für die das Operationsrisiko eines AKE durch die konventionelle Behandlungsmethode (k-AKE) zu hoch war. Folglich bestand zwischen dem Patientenkollektiv der Tf-AKE-Gruppe und dem der k-AKE-Gruppe in Hinblick auf Alter, Geschlecht und logistischem EuroSCORE ein statistisch signifikanter Unterschied, welcher somit die Aussagekraft der Studie limitierte.

Eine weitere wichtige Limitation dieser vorliegenden Studie war das kleine Patientenkollektiv sowie der monozentrische Charakter. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung und Durchführung der Studie stellte das Tf-AKE-Verfahren eine relativ neue Behandlungsoption dar, welches nur an wenigen spezialisierten Zentren in Deutschland durchgeführt wurde bzw. werden konnte.

4.4.2 HEART-Team

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie und der Datenerhebung existierte noch keine kontinuierliche interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Herzchirurgen und interventionellen Kardiologen, im Sinne eines HEART-Teams. Seit 2013 gab es erste Bestrebungen an der Charité Universitätsmedizin - Berlin in einem sogenannten HEART-Team, welches aus Herzchirurgen und interventionellen Kardiologen bestand, Indikationen individuell für jeden Patienten festzulegen und ggf. auch Anästhesisten, Nephrologen oder Neurologen beratend mit hinzuziehen. Die Entscheidung zur Durchführung eines Tf-AKE oder eines k-AKE wurde in dieser Studie unabhängig von einander und in der jeweils durchführenden Fachdisziplin getroffen. Dabei galten folgende vereinfachte Kriterien zur Durchführung des Tf-AKE-Verfahrens: Alter > 75 Jahre, EuroSCORE > 15%. In Gegensatz dazu wurde 2015 in dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie „Qualitätskriterien zur Durchführung der transkatheteren Aortenklappenimplantation“ die Durchführung des Tf-AKE-Verfahrens bei Patienten (≥ 75 Jahre) mit einem hohen logistischen EuroSCORE $\geq 20\%$ oder einem STS-Score

≥10 empfohlen. Bei Patienten (≥ 85 Jahre) sollte unabhängig vom Risikoscore primär ein Tf-AKE erfolgen⁶⁷. Zusätzlich wurde festgelegt, dass bei Vorhandensein einer prognoselimitierenden Zweiterkrankung, einer Porzellanaorta oder eines nicht kurativ behandelten Malignoms eine katheter-gestützte Implantation eine Alternative sein kann⁶⁶. Weiterhin zeigte der Qualitätsreport AQUA 2014, ebenso wie unsere Studie, dass Patienten, die einen Tf-AKE erhielten, im Schnitt älter waren als Patienten, die konventionell behandelt wurden. Zusätzlich zeigte der Qualitätsreport AQUA 2014 die Tendenz, dass auch Patienten mit einem geringem oder mittlerem Risiko entgegen den Empfehlungen der Leitlinien mit den katheter-gestützten Verfahren behandelt wurden, auch ohne das Vorhandensein von anderen tolerablen Indikationskriterien⁶⁶.

Neuere Entscheidungshilfen, wie zum Beispiel der Aortenklappenscore⁷⁰ oder der Frailty-Index⁷¹, fanden bei der Durchführung dieser Studie keine Berücksichtigung.

4.4.3 Material und Methoden

Nach damaligem Forschungsstand gab es keinen standardisierten neuropsychologischen Test, der einheitlich in der Herzchirurgie und in der Kardiologie (insbesondere nach Katheterinterventionen) zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von POCD Verwendung fand⁸⁶. So wurde auch in dieser Studie eine Testbatterie aus zwei verschiedenen Tests zusammengestellt (SKT und ADAS), die ursprünglich für die Demenzdiagnostik und deren Verlaufsbeurteilung entwickelt worden waren. Dabei stellte sich die Frage, ob diese Tests hinsichtlich der Detektion von postoperativ und postinterventionell neu aufgetretenen kognitiven Veränderungen auch in ausreichendem Maße die Sensitivität besaßen⁸⁶.

Mehrere Studien konnten im Rahmen von Bypass-Operationen und dem Auftreten von POCD zeigen, dass eine beträchtliche Varianz bezüglich der Testvalidität bestand. Diese trat vor allem auf, wenn Probanden den gleichen Test zweimal absolvierten. So war es oftmals schwierig, zwischen dem wahren kognitiven Defizit und den natürlichen Schwankungen innerhalb der psychometrischen Testaussagekraft zu unterscheiden^{96,97}. Zusätzlich konnte an gesunden Probanden gezeigt werden, dass die meisten klassischen Definitionen von POCD mit einer hohen Rate von falsch-positiven Ergebnissen einhergingen^{96,97}.

Oftmals wurden in Studien auch die kovariaten Einflussfaktoren vernachlässigt. So beschrieben Rudolph et al.⁹⁸ in ihrem systematischen Review, in dem insgesamt 62 neuropsychologisch-herzchirurgische Studien Berücksichtigung fanden, dass weniger als die Hälfte der

durchgeführten Studien zum Beispiel Angst und/oder Lerneffekte statistisch berücksichtigten oder neurologische Statusuntersuchungen durchführten⁹⁸.

Dies wurde auch in dieser Studie nicht berücksichtigt. Sowohl die Struktur und der Ablauf als auch die Durchführung der verwendeten Testbatterie waren prä- und postoperativ identisch. Durch die geringfügige Abänderung der Inhalte (z. B. der Abbildungen) wurde versucht, das Auftreten von unerwünschten Lerneffekten beim Patienten zu minimieren. Ob dadurch Lerneffekte bei den Patienten postoperativ gänzlich vermieden worden waren, blieb fraglich und wurde in dieser Studie statistisch nicht überprüft.

Nicht auszuschließen waren außerdem patientenspezifische Fehlerquellen. Beispielsweise könnten die vom Patienten in der Testbatterie erreichten Ergebnissen von Tag zu Tag schwanken. Diese Schwankungen hätten somit auch einen Einfluss auf dessen $S_{\text{prä-post}}$. Folglich könnten Patienten, die direkt einen Tag vor der Operation getestet worden waren und unter Angst, Aufregung und Stress litten, eine möglicherweise schlechtere kognitive Leistung erreicht haben als Patienten, die beispielsweise in ihrer gewohnten Umgebung (im häuslichen Umfeld) getestet worden waren. Gleichmaßen hatten Faktoren, wie die Motivation des Patienten oder auch die Tageszeit („Mittagstief“), entscheidenden Einfluss auf die erreichten Testresultate und somit auch auf die errechnete kognitive Leistungsfähigkeit⁹⁹.

Die vorliegende Studie und die ausgewählten Subtest lassen lediglich Aussagen hinsichtlich Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit zu. Andere kognitive Funktionseinschränkungen (z. B. exekutive motorische Funktionen), die im Rahmen von POCD auftreten könnten, wurden durch die von uns zusammengestellte Testbatterie absichtlich nicht berücksichtigt und somit nicht erfasst.

Ein weiterer Kritikpunkt an der durchgeführten Studie bestand hinsichtlich der mangelnden Durchführungsobjektivität. Da die vorliegende Studie nicht als doppelblinde Studie angelegt worden war, konnte nicht ausgeschlossen werden, dass ein Versuchsleitereffekt vorlag und somit die Testergebnisse verfälscht wurden. Zusätzlich bestand keine ausreichende Standardisierung der Testsituation aufgrund der räumlichen Gegebenheiten, sodass möglicherweise keine Unabhängigkeit zwischen räumlichen Bedingungen und den Testergebnissen erzielt werden konnte.

Weiterhin konnte nicht sicher davon ausgegangen werden, dass der neurokognitive Leistungsabfall der Patienten in beiden Therapiegruppen in der absichtlich früh gewählten peri- bzw. postoperativen Phase möglicherweise auf die Nachwirkungen der Narkose, der transienten pharmakologischen Wirkungen von Medikamenten (z.B. Benzodiazepinen) und/oder anderer Anästhetika zurückzuführen war. In der Fachliteratur war gerade aus diesem Grund die Prüfung

der kognitiven Leistungsfähigkeit in der frühpostoperativen Phase kritisiert und angezweifelt worden²¹.

Ein weiterer begrenzender Faktor der Studie war der nur kurz gewählte Beobachtungszeitraum, da POCD in ihrer Ausprägung, ihrer Dauer und dem Zeitpunkt ihres Auftretens variieren könnten²⁰. Newman et al.¹² berichteten, dass sich bei bis zu 40 Prozent der am offenen Herzen operierten Patienten noch bis zu fünf Jahren POCD nachweisen ließen. Somit könnte der für diese Studie angesetzte Beobachtungszeitraum möglicherweise als zu kurz gewählt worden sein.

5 Abschließende Betrachtung und Ausblick

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, zwei unterschiedliche Therapieverfahren bezüglich des AKE hinsichtlich der frühpostoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit zu vergleichen. Bei beiden Therapieverfahren nahm die frühpostoperative kognitive Leistungsfähigkeit ab, sodass anzunehmen war, dass für das noch junge Tf-AKE-Verfahren kein zerebroprotektiver Effekt hinsichtlich der frühpostoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit bestand. Zum Zeitpunkt der Studie bestanden Bestrebungen, dass Tf-AKE-Verfahren trotz fehlender Langzeitdaten bei jüngeren, weniger multimorbiden Patienten anzuwenden. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse gab es hinsichtlich der frühpostoperativen Kognitionsentwicklung weder einen Vorteil noch einen Nachteil für eines der in dieser Studie getesteten Therapieverfahren. Jedoch scheint vor Ausweitung der Indikationsstellung die Durchführung einer weiteren, ähnlich konzipierten Studie sinnvoll, in der das k-AKE-Verfahren mit dem Ta-AKE-Verfahren hinsichtlich der frühpostoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit verglichen werden sollte, um die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse entweder zu bestätigen oder zu widerrufen.

Das Ta-AKE-Verfahren konnte sich in den letzten Jahren unter anderem bei solchen Patienten etablieren, bei denen der transfemorale Zugangsweg aufgrund von zu kleinen und/oder zu stark atherosklerotisch veränderten iliofemoralen Gefäßen nicht möglich war¹⁰⁰. Im Rahmen dieses Verfahrens wird die Herzspitze direkt nach erfolgter minimaler, linksseitiger Thorakotomie durchstoßen und durch ein Ventil eine auf einem Katheter-montierte Klappenprothese auf Klappenebene vorgeschoben und nach erfolgter Ballondilatation implantiert¹⁰⁰. Bei diesem Verfahren entfällt die Anwendung einer HLM sowie das retrograde Verschieben des Herzkatheters in einer potenziell atherosklerotisch veränderten Aorta, sodass davon ausgegangen werden kann, dass weniger zerebrale Mikro- oder Makroembolien ausgelöst werden könnten.

Zur weiteren Objektivierbarkeit des Zusammenhangs zwischen postoperativen kognitiven Leistungsminderungen und verschiedenen Aortenklappenersatzverfahren (k-AKE-Verfahren, Tf-AKE-Verfahren und Ta-AKE-Verfahren) sollten weitere Studien an mehreren Fachzentren mit dieser Fragestellung durchgeführt werden. Anhand der gleichzeitigen Durchführung an mehreren Fachzentren würde sich wahrscheinlich durch den Erhalt von mehreren unabhängigen Stichproben die Aussagekraft und die Objektivierbarkeit, der aus der Studie gewonnenen Ergebnisse, erhöhen. Neben der Bewertung der postoperativen kognitiven Funktionseinschränkungen sollte in großen, prospektiven Studien mit angemessenem Follow-up

darauf geachtet werden, wie und in welchem Umfang prä- zu postoperativ neu aufgetretene DW-MRI-Läsionen im Rahmen der verschiedenen AKE-Verfahren mit der kognitiven Funktionseinschränkung korrelieren. Hierfür wäre unter anderem die Entwicklung einer standardisierten neuropsychologischen Testbatterie für die Detektion postoperativer kognitiver Defizite nach Herzoperationen bzw. Herzinterventionen sinnvoll⁸⁶.

Literaturverzeichnis

1. Funkat AK, Beckmann A, Lewandowski J, et al. Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2012;60:371-82.
2. Abu-Omar Y, Ratnatunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion* 2006;21:209-13.
3. Ad N, Barnett SD, Speir AM. The performance of the EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons mortality risk score: the gender factor. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2007;6:192-5.
4. Gilberstadt H, Sako Y. Intellectual and personality changes following open-heart surgery. *Archives of general psychiatry* 1967;16:210-4.
5. Weiss SM. Psychological adjustment following open-heart surgery. *J Nerv Ment Dis* 1966;143:363-8.
6. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2006;20:315-30.
7. Muller SV, Krause N, Schmidt M, Munte TF, Munte S. [Cognitive dysfunction after abdominal surgery in elderly patients]. *Z Gerontol Geriatr* 2004;37:475-85.
8. Schwarz N, Schonburg M, Kastaun S, Gerriets T, Kaps M. [Cognitive deterioration after cardiosurgery]. *Der Nervenarzt* 2011;82:190, 2-7.
9. Bruggemans EF. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 2013;21:70-3.
10. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1857-63.
11. Sotaniemi KA. Long-term neurologic outcome after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1336-9.
12. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.
13. Taylor KM. Brain damage during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;65:S20-6; discussion S7-8.
14. Kleikamp G, Maleszka A, Zittermann A, Korfer R. [Surgical management of aortic valve stenosis]. *Herz* 2006;31:670-5.
15. McKhann GM, Borowicz LM, Goldsborough MA, Enger C, Selnes OA. Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Lancet* 1997;349:1282-4.
16. Stortecky S, Windecker S. Stroke: an infrequent but devastating complication in cardiovascular interventions. *Circulation* 2012;126:2921-4.
17. Zimpfer D, Czerny M, Kilo J, et al. Cognitive deficit after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2002;74:407-12; discussion 12.
18. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987;18:700-7.
19. Weintraub WS, Jones EL, Craver J, Guyton R, Cohen C. Determinants of prolonged length of hospital stay after coronary bypass surgery. *Circulation* 1989;80:276-84.
20. Andrew MJ, Baker RA, Bennetts J, Kneebone AC, Knight JL. A comparison of neuropsychologic deficits after extracardiac and intracardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2001;15:9-14.
21. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* 2006;368:694-703.
22. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
23. Rodes-Cabau J. [Progress in transcatheter aortic valve implantation]. *Revista espanola de cardiologia* 2010;63:439-50.
24. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
25. Grube E, Schuler G, Buellfeld L, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:69-76.
26. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116:755-63.
27. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1214-23.

28. Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2008;4:242-9.
29. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circulation Cardiovascular interventions* 2008;1:167-75.
30. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, Jr., Enger C, Quaskey SA, McKhann GM. Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1669-76.
31. Hogue CW, Jr., Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesthesia and analgesia* 2006;103:21-37.
32. Kadoi Y, Goto F. Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surgery today* 2006;36:1053-7.
33. O'Connell JE, Gray CS, French JM, Robertson IH. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1998;65:386-9.
34. Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, et al. Predictors of cognitive decline after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1326-30.
35. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1995;274:44-50.
36. Casati A, Aldegheri G, Vinciguerra E, Marsan A, Fraschini G, Torri G. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *European journal of anaesthesiology* 2003;20:640-6.
37. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998;351:857-61.
38. Linneweber J, Chow TW, Kawamura M, Moake JL, Nose Y. In vitro comparison of blood pump induced platelet microaggregates between a centrifugal and roller pump during cardiopulmonary bypass. *The International journal of artificial organs* 2002;25:549-55.
39. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, et al. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994;25:2398-402.
40. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1300-3.
41. Borger MA, Feindel CM. Cerebral emboli during cardiopulmonary bypass: effect of perfusionist interventions and aortic cannulas. *The Journal of extra-corporeal technology* 2002;34:29-33.
42. Borger MA, Peniston CM, Weisel RD, Vasiliou M, Green RE, Feindel CM. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:743-9.
43. Lund C, Nes RB, Ugelstad TP, et al. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. *Eur Heart J* 2005;26:1269-75.
44. Eggebrecht H, Oldenburg O, Dirsch O, et al. Potential embolization by atherosclerotic debris dislodged from aortic wall during cardiac catheterization: histological and clinical findings in 7,621 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:389-94.
45. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1861-5.
46. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Barwolf C, et al. [Aortic stenosis]. *Clin Res Cardiol* 2006;95:620-41.
47. Jung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
48. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
49. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-7.
50. Herold G. *Innere Medizin 2012 eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2012.*
51. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
52. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1-25.

53. Kaleschke G, Seifarth H, Kerckhoff G, Reinecke H, Baumgartner H. Imaging decision-making for transfemoral or transapical approach of transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2010;6 Suppl G:G20-7.
54. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E, et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:186-94.
55. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J* 2011;32:2189-214.
56. Charlson E, Legedza AT, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *The Journal of heart valve disease* 2006;15:312-21.
57. Braunwald E. Herzklappenerkrankungen. *Harrisons Innere Medizin: Harrison T.R.; 2005.*
58. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. 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). *Eur Heart J* 2008;29:1463-70.
59. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ. Clinical practice. Aortic regurgitation. *N Engl J Med* 2004;351:1539-46.
60. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Aortic regurgitation complicated by extreme left ventricular dilation: long-term outcome after surgical correction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:670-7.
61. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687-93.
62. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, et al. Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation* 2014;130:1483-92.
63. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
64. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686-95.
65. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8.
66. Qualitätsreport 2014. 2015. at <https://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2014/AQUA-Qualitaetsreport-2014.pdf>.)
67. Kuck KH, Hamm C. Executive summary of the position paper of the German Cardiac Society on quality criteria for the implementation of transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Eur Heart J* 2015;36:328-30.
68. Figulla HR, Cremer J, Walther T, et al. Position paper on catheter-based aortic valve surgery. *Der Kardiologe* 2009;2009:199-206.
69. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012;33:822-8, 8a, 8b.
70. Seiffert M, Sinning JM, Meyer A, et al. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* 2014;103:631-40.
71. Sundermann S, Dademasch A, Praetorius J, et al. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011;39:33-7.
72. Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen gemäß § 137 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 für nach § 108 SGBV zugelassene Krankenhäuser (Richtlinie zu minimalinvasiven Herzklappenintervention/ MHI-RL). Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015. at https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3207/2015-01-22_MHI-RL_Erstfassung.pdf.)
73. Holinski S, Claus B, Alaaraj N, et al. Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing coronary bypass surgery. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2008;14:PI53-7.
74. Kim YS, Nibbelink DW, Overall JE. Factor structure and scoring of the SKT test battery. *Journal of clinical psychology* 1993;49:61-71.
75. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry* 1984;141:1356-64.
76. Ziemer G, Haverich A. *Herzchirurgie : Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen. 3., völlig neu bearbeitete Auflage* ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
77. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C, Brandt J. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J* 2006;27:867-74.
78. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1999;15:816-22; discussion 22-3.

79. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1999;16:9-13.
80. Mathew JP, Podgoreanu MV, Grocott HP, et al. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1934-42.
81. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, et al. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. *Stroke* 1999;30:514-22.
82. Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2001;15:15-9.
83. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1162-6.
84. Taggart DP, Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Current opinion in cardiology* 2001;16:271-6.
85. Pendlebury ST. Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinico-pathologic factors. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2012;7:570-81.
86. Meller SM, Baumbach A, Brickman AM, Lansky AJ. Clinical implications for diffusion-weighted MRI brain lesions associated with transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013.
87. 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;348:1215-22.
88. Lim JS, Kwon HM. Risk of "silent stroke" in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives. *Clinical interventions in aging* 2010;5:239-51.
89. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010;121:870-8.
90. Ghanem A, Muller A, Nahle CP, et al. 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;55:1427-32.
91. Gerriets T, Schwarz N, Bachmann G, et al. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:1095-101.
92. Karalis DG, Quinn V, Victor MF, et al. Risk of catheter-related emboli in patients with atherosclerotic debris in the thoracic aorta. *Am Heart J* 1996;131:1149-55.
93. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation* 2006;114:63-75.
94. Davidson CJ, Skelton TN, Kisslo KB, et al. The risk for systemic embolization associated with percutaneous balloon valvuloplasty in adults. A prospective comprehensive evaluation. *Annals of internal medicine* 1988;108:557-60.
95. Selnes OA, McKhann GM. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Annals of neurology* 2005;57:615-21.
96. Keizer AM, Hijman R, Kalkman CJ, Kahn RS, van Dijk D, Octopus Study G. The incidence of cognitive decline after (not) undergoing coronary artery bypass grafting: the impact of a controlled definition. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2005;49:1232-5.
97. Selnes OA, Pham L, Zeger S, McKhann GM. Defining cognitive change after CABG: decline versus normal variability. *Ann Thorac Surg* 2006;82:388-90.
98. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2010;54:663-77.
99. Hildebrandt G, Moser M, Lehofer M. *Chronobiologie und Chronomedizin : biologische Rhythmen, medizinische Konsequenzen*. Stuttgart: Hippokrates; 1998.
100. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006;114:591-6.

Anhang

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Konertz

EuroSCORE Risikoprofil		
Patientenname Geburtsdatum Aufnahmedatum	Patientenetikett	
	Additiver EuroSCORE	Logistischer EuroSCORE
	Φ	$\beta_i X_i$
Patientenfaktoren		
Alter		
Geschlecht	<input type="checkbox"/> Female	
COPD	<input type="checkbox"/> Yes	
Extrakardiale Gefäßkrankung	<input type="checkbox"/> Yes	
Neurologische Dysfunktion	<input type="checkbox"/> Yes	
Früherer herzchirurgischer Eingriff	<input type="checkbox"/> Yes	
Serumkreatinin >2,2 mg/dl	<input type="checkbox"/> Yes	
Aktive Endokarditis	<input type="checkbox"/> Yes	
Kritischer präoperativer Status	<input type="checkbox"/> Yes	
Kardiale Faktoren		
Instable Angina	<input type="checkbox"/> Yes	
LVEF 30-50%	<input type="checkbox"/> Moderate	
LVEF <30	<input type="checkbox"/> Poor	
Myokardinfarkt < 90 Tagen	<input type="checkbox"/> Yes	
Pulmonale Hypertension (PAP sys > 60)	<input type="checkbox"/> Yes	
Operative Faktoren		
Notfall (OP am Tag der Aufnahme)	<input type="checkbox"/> Yes	
Andere als isolierte CABG-OP	<input type="checkbox"/> Yes	
Eingriff an der thorakalen Aorta	<input type="checkbox"/> Yes	
Postinfarzielle Septumruptur	<input type="checkbox"/> Yes	
EuroSCORE	$\Sigma \Phi$	$e^{(-4.789594 + \Sigma \beta_i X_i)} / 1 + e^{(-4.789594 + \Sigma \beta_i X_i)}$
	0	

Abbildung A1: EuroSCORE-Risikoprofilbogen

Abbildungen der verwendeten Subtests



Abbildung A2: Bilderkarte für Subtest 1, 5 und 6

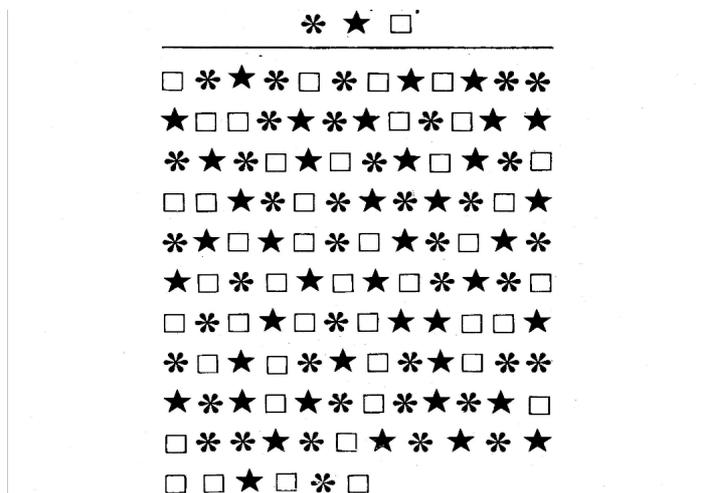


Abbildung A3: Bilderkarte für Subtest 3

ABBABA
ABAABABBAABABABBA
AABABABBBABAABABA

Abbildung A4: Buchstabenkarte für Subtest 4

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Paul Philipp Staebe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Vergleich der perioperativen Kognitionsentwicklung zwischen konventionell und katheter-gestützt operierten Aortenklappenpatienten*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Paul Philipp Staebe hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Holinski S, Staebe P, Geyer T, Neumann K, Uebelhack R, Konertz W., Transfemoral versus conventional aortic valve implantation-early postoperative cognitive outcome., Ann Thorac Cardiovasc Surh. 2013;19(3):195-200. Epub 2012 Aug 31.

Beitrag im Einzelnen:

- Datenerfassung
- Datenauswertung
- Dateninterpretation
- Literaturrecherche

Unterschrift des Doktoranden

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn PD Dr. med. S. Holinski für die Bereitstellung dieses Promotionsthemas sowie für die sehr hilfreiche und fürsorgliche Betreuung während dessen Bearbeitung bedanken.

Mein Dank gilt des Weiteren Herrn Dr. rer. nat. K. Neumann, der mir bei der statistischen Auswertung hilfreich beiseite stand.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern sowie meinem Bruder. Ihnen danke ich von ganzem Herzen für ihre liebevolle und großzügige Unterstützung in allen Lebenslagen – ohne sie wäre all dies nicht möglich gewesen.

Ein liebevoller Dank geht an Susanne – sie weiß, warum.

Danke.