

Aus dem Institut für Anästhesie  
Deutsches Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

Echokardiographische Prognose eines Rechtsherzversagens  
nach Implantation eines pädiatrischen Left Ventricular Assist  
Device

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Matthias Hommel, MBA

aus Stuttgart

Datum der Promotion: 27.02.2015

## Inhaltsverzeichnis

<b>Deutsches Abstrakt .....</b>	<b>I</b>
<b>English Abstract.....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	1
1.2 Kardiale Assist-Systeme.....	2
1.3 Rechtsherzversagen nach Assist-Implantation.....	6
1.4 Quantitative pädiatrische Echokardiographie .....	10
1.5 Fragestellung der Arbeit .....	12
<b>2 Methodik .....</b>	<b>13</b>
2.1 Definition des Rechtsherzversagens .....	13
2.2 Retrospektive Datenerhebung .....	14
2.3 Statistische Auswertung .....	18
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	19
3.2 Präoperative Laborwerte .....	20
3.3 Echokardiographische Parameter.....	21
3.4 Postoperative Parameter.....	24
3.5 Outcome der Patienten.....	27
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>30</b>
4.1 Echokardiographische Prognose eines Rechtsherzversagens.....	30
4.2 Inzidenz des Rechtsherzversagens.....	32
4.3 Outcome-Relevanz des Rechtsherzversagens .....	33
4.4 Limitationen der Arbeit.....	35
4.5 Fazit .....	35
<b>5 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>37</b>
<b>6 Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>44</b>
<b>7 Lebenslauf .....</b>	<b>45</b>
<b>8 Publikationsliste .....</b>	<b>46</b>
<b>9 Danksagung .....</b>	<b>47</b>

## Deutsches Abstrakt

### Einleitung

Die Zahl der implantierten linksventrikulären Assist-Devices (LVAD) steigt aufgrund der demographischen und epidemiologischen Entwicklung sowie rückläufiger Herztransplantationszahlen kontinuierlich. Ein Rechtsherzversagen ist die häufigste frühpostoperative Komplikation nach Implantation eines LVAD. Zahlreiche klinische und echokardiographische Kriterien zur Prognose eines Rechtsherzversagens bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten wurden publiziert. Für pädiatrische Patienten konnte bisher jedoch kein quantitativer echokardiographischer Parameter zur Prädiktion eines Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation validiert werden.

### Methodik

Retrospektive Datenerhebung klinischer und echokardiographischer Parameter bei pädiatrischen Patienten vor und nach Implantation eines LVAD. Zur Definition eines Rechtsherzversagens wurde die minimale zentral- oder gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, die maximale Katecholamindosierung und der maximale zentralvenöse Druck in den ersten 48 Stunden nach Assist-Implantation verwendet. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer auswertbaren echokardiographischen Untersuchung unmittelbar vor Implantation des LVAD.

### Ergebnisse

Eingeschlossen werden konnten 48 Patienten mit einem medianen Alter von 6,2 Jahren. Häufigste Diagnose war in beiden Gruppen eine Kardiomyopathie, gefolgt von Myokarditiden und angeborenen Herzfehlern. 48 % entwickelten ein Rechtsherzversagen nach LVAD-Implantation, die Gruppen mit und ohne Rechtsherzversagen waren bezüglich ihrer klinischen Daten vergleichbar. Präoperativ bestehende Organinsuffizienzen und die Diagnose hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Rechtsherzversagens. Von den echokardiographischen Parametern korrelierten lediglich die Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE;  $p = 0,01$ ) und der Quotient aus TAPSE und apikobasalem enddiastolischem Diameter des rechten Ventrikels ( $\text{TAPSE} / \text{RVEDD} \times 100$ ;  $p = 0,003$ ) mit der Entwicklung eines Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation. Das Outcome nach LVAD-Implantation war bei den Patienten mit und ohne Rechtsherzversagen vergleichbar.

### Schlussfolgerungen

Das Auftreten eines Rechtsherzversagens war im untersuchten Patientenkollektiv häufiger als in der Literatur für Erwachsene beschrieben, hatte jedoch keine Relevanz für das Outcome der pädiatrischen Patienten. Der Quotient aus TAPSE und RVEDD 3 könnte die echokardiographische Prognose eines Rechtsherzversagens nach Implantation eines LVAD bei pädiatrischen Patienten ermöglichen. Die prognostische Eignung eines singulären zweidimensionalen echokardiographischen Parameters sollte vor dem Hintergrund der publizierten Daten jedoch kritisch diskutiert werden.

## English Abstract

### Introduction

The number of implanted left ventricular assist devices (LVAD) is constantly growing due to epidemiologic and demographic changes and the decrease in heart transplantations performed. Right ventricular failure is the most common complication in the early post-operative period after implantation of a LVAD. For the prognosis of right ventricular failure multiple clinical and echocardiographic criteria have been published in adult and pediatric patients. To date, in the pediatric population no quantitative echocardiographic parameter has been validated for the prognosis of right ventricular failure after implantation of an LVAD.

### Methods

Retrospective analysis of clinical and echocardiographic data from pediatric patients pre- and post-implantation of an LVAD was performed. Right ventricular failure was defined by the minimal central- or mixed-venous oxygen saturation, the maximal dosage of catecholamines and the maximal central venous pressure during the first 48 hours after implantation of the LVAD. Only patients with an evaluable echocardiographic examination prior to implantation of the LVAD were included into the study.

### Results

Inclusion of 48 patients with a median age of 6,2 years was possible. The most common diagnosis was a cardiomyopathy, followed by myocarditis and congenital heart diseases. The percentage of right ventricular failure after implantation of the LVAD was 48 %. Patient data of the groups with and without right ventricular failure were comparable. The diagnosis and concomitant organ dysfunctions were not correlated with the development of right ventricular failure. Among echocardiographic parameters only the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE;  $p = 0.01$ ) and the ratio of TAPSE to the apico-basal diameter of the right ventricle (TAPSE / RVEDD 3;  $p = 0.003$ ) were correlated with right ventricular failure after LVAD-implantation. Outcome of patients with and without right ventricular failure after implantation of the LVAD was comparable.

## Conclusion

The incidence of right ventricular failure in the studied pediatric patients was higher than the published data for adult patients, albeit lacking the relevance for the outcome in the pediatric population. The ratio of TAPSE to RVEDD 3 might facilitate the prognosis of right ventricular failure after implantation of an LVAD in pediatric patients. The prognostic value of a singular two-dimensional echocardiographic parameter should be re-evaluated critically taking into account the published data.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die epidemiologische Bedeutung der Herzinsuffizienz hat in den vergangenen Jahren weiter zugenommen. 2010 war es bei weiblichen Patienten die häufigste, bei männlichen Patienten die zweithäufigste zu einer stationären Krankenhausaufnahme führende Diagnose in Deutschland. Aufgrund des Inzidenzgipfels in der siebten und achten Lebensdekade ist in den kommenden Jahren mit einer weiteren Zunahme der Fallzahlen zu rechnen. Die verbesserten Behandlungsergebnisse bei den übrigen kardiovaskulären Krankheiten führen zu einem zusätzlichen Anstieg der Fallzahl <sup>1</sup>.

Neben der seit Jahrzehnten etablierten Herztransplantation ist die Implantation von kardialen Unterstützungssystemen (Ventricular Assist Devices (VAD), im folgenden Assist) fester Bestandteil der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz <sup>1</sup>. Der seit 1995 um 21 Prozent gesunkenen Zahl von Herztransplantationen in Deutschland <sup>2</sup> steht ein Anstieg der Implantation von Assist-Systemen im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) um 350 Prozent im selben Zeitraum gegenüber <sup>3</sup>. Eine identische Entwicklung zeigen auch die Zahlen der Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) <sup>4</sup>, der weltweit umfangreichsten Datensammlung von Assist-Patienten. Neben der epidemiologischen Entwicklung ist dies durch die technische Weiterentwicklung der Assist-Systeme und eine progrediente Diskrepanz zwischen Neuanmeldungen zur Herztransplantation und realisierten Herztransplantationen bedingt <sup>5</sup>. Der unverändert anhaltende technische Fortschritt bei den Assist-Systemen lässt eine weitere Steigerung der Prozedurenanzahl in den kommenden Jahren erwarten.

Demgegenüber ist die Herzinsuffizienz bei Kindern eine relative seltene Diagnose: eine britische Studie geht von einer Inzidenz von 0,87 pro 100.000 Einwohner mit einem Häufigkeitsgipfel im ersten Lebensjahr aus <sup>6</sup>. Die beiden häufigsten zu einer terminalen Herzinsuffizienz führenden Diagnosen sind die Dilatative Kardiomyopathie (DKMP) und Angeborene Herzfehler (AHF). Eine DKMP ist mit 60 Prozent die häufigste Indikation für pädiatrische Herztransplantationen <sup>7</sup>.

Die Implantation eines kardialen Assist-Systems ist inzwischen auch integraler Bestandteil der Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern<sup>7 8</sup>. In einer aktuellen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass das Outcome nach einer Herztransplantation bei pädiatrischen Patienten, bei denen die Zeit bis zur Transplantation mit einem Assist überbrückt wurde, im Vergleich zu den Gruppen ohne Assist und mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) besser ist<sup>9</sup>. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist die wissenschaftliche Bearbeitung von Fragestellungen in diesem Patientenkollektiv jedoch häufig nur im Rahmen retrospektiver Auswertungen möglich.

## 1.2 Kardiale Assist-Systeme

### 1.2.1 Klassifikation von Assist-Systemen

Assist-Systeme werden klinisch nach dem unterstützten Ventrikel klassifiziert. Ein Left Ventricular Assist Device (LVAD) übernimmt oder unterstützt die Funktion des linken Ventrikels, ein Right Ventricular Assist Device (RVAD) die des rechten Ventrikels und ein Bi-Ventricular Assist Device (BVAD) die beider Ventrikel. Eine Sonderform stellt das Total Artificial Heart (TAH) dar, welches im Unterschied zu den übrigen Systemen nicht in die vorhandene kardiale Anatomie implantiert, sondern nach Entfernung des Herzens direkt an die zentralen Gefäße anastomosiert wird. Entsprechend der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz sind 74 Prozent aller implantierten Assists isolierte LVADs<sup>4</sup>.

Die Assist-Systeme der ersten Generation sind bezüglich ihrer Funktionsweise dem menschlichen Ventrikel entsprechend pulsatile Systeme mit Klappen zur Steuerung des Blutflusses, welche größenbedingt parakorporal implantiert werden. Aufgrund der hohen mechanischen Belastung weisen diese Systeme eine begrenzte Lebensdauer und hohe Raten thrombembolischer Komplikationen auf. Die Geräte der zweiten und dritten Generation bestehen aus nicht-pulsatilen Systemen mit kontinuierlichem Fluss, welche aufgrund zunehmender Miniaturisierung intrakorporal implantiert werden und sich durch eine längere Lebensdauer und geringere Komplikationsraten auszeichnen<sup>10</sup>.

### 1.2.2 Pädiatrische Assist-Systeme

Bei Erwachsenen hat es im vergangenen Jahrzehnt eine rapide Entwicklung hin zu nicht-pulsatilen, intrakorporalen Assist-Systemen mit kontinuierlichem Fluss gegeben. Daten aus INTERMACS zeigen von 2006 bis 2013 nur noch einen Anteil der pulsatilen Assist-Systeme bei Erwachsenen von 10 Prozent <sup>4</sup>. Seit 2012 werden die pädiatrischen Daten in INTERMACS in einem eigenen Register (PEDIMACS) erfasst: In der Altersgruppe von 0 bis 5 Jahren werden 100 Prozent, zwischen 6 und 10 Jahren 50 Prozent und ab 11 Jahren nur noch 19 Prozent der pädiatrischen Patienten mit einem pulsatilen System versorgt <sup>4</sup>. Primäre Ursache ist die fehlende Verfügbarkeit von intrakorporalen, nicht-pulsatilen Assist-Systemen für Kinder im Vorschulalter.

Im DHZB kommt bei Kindern primär das Berlin Heart EXCOR (Berlin Heart GmbH, Berlin, D) zum Einsatz. Das parakorporale System bietet den Vorteil verschiedener Pumpengrößen (von 10 bis 60 ml) und kann somit in allen Altersklassen eingesetzt werden <sup>11</sup>. Die EXCOR-Pumpe ist in Abbildung 1 dargestellt: Der Blutfluss durch die pneumatisch betriebene Membran-Pumpenkammer wird durch zwei mechanische Herzklappen gesteuert.



Abbildung 1: EXCOR-Pumpe <sup>11</sup>.

Der Einlass-Konnektor wird mit einer im Apex des Ventrikels – alternativ im Vorhof - implantierten Kanüle, der Auslass-Konnektor mit einer arteriell in Aorta oder Arteria

pulmonalis implantierten Kanüle verbunden. Diese Kanülen, welche durch die Haut nach extrakorporal getunnelt werden, sind für die unterschiedlichen Gewichtsklassen in verschiedenen Größen verfügbar <sup>11</sup>. Die Antriebseinheit steht in zwei unterschiedlichen Versionen zur Verfügung: Einer stationären Version, welche für alle Pumpengrößen geeignet ist, und einer mobilen Version für die 60ml-Pumpe (Abbildung 2). Bis zu einem Körpergewicht von ungefähr 40 bis 50 Kilogramm sind die mit einem EXCOR versorgten Patienten aufgrund der Antriebseinheit in ihrer Mobilität erheblich eingeschränkt.



Abbildung 2: EXCOR-Antriebseinheiten <sup>11</sup>. Links ist die stationäre, rechts die mobile Version abgebildet.

Sowohl im DHZB <sup>12</sup> als auch International <sup>13</sup> handelt es sich beim EXCOR um das bisher bei pädiatrischen Patienten am häufigsten implantierte Assist-System.

Mit dem HeartWare HVAD (HeartWare Inc., Miami Lakes, USA) steht erstmals ein nicht-pulsatiles, intrakorporales Assist-System zur Verfügung, welches aufgrund seiner Pumpengröße zum Einsatz bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr geeignet ist. Einlasskanüle und Pumpe bilden beim HeartWare HVAD eine Einheit und werden in den Apex - alternativ den Vorhof - des Ventrikels implantiert, die Auslass-Prothese wird an das arterielle Gefäß anastomosiert (Abbildung 3). Nach extrakorporal muss lediglich das Antriebskabel durch die Haut ausgeleitet werden.

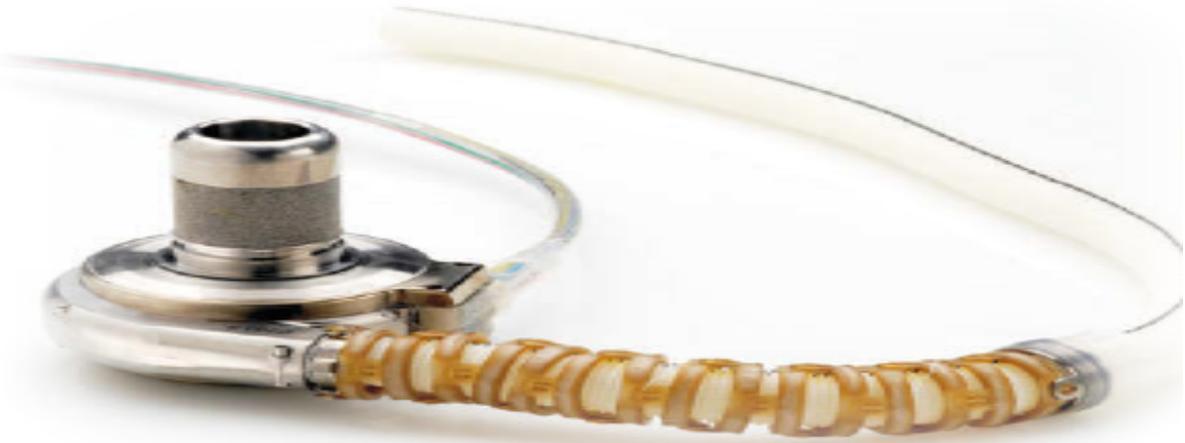


Abbildung 3: HeartWare HVAD Pumpe mit Auslass-Prothese und Antriebskabel <sup>14</sup>.

Die Antriebseinheit aus Controller und Batterien kann in einer Umhängetasche transportiert werden und ermöglicht dem Patienten mit einem Gewicht von 1,1 Kilogramm eine deutlich größere Mobilität im Vergleich zu den parakorporalen Systemen <sup>14</sup>.



Abbildung 4: HeartWare HVAD Controller und Batterien in Transport-Tasche <sup>14</sup>.

Erste pädiatrische Erfahrungen zeigen eine reduzierte Rate an infektiösen und thrombembolischen Komplikationen im Vergleich mit den parakorporalen Systemen <sup>15</sup>.

### 1.3 Rechtsherzversagen nach Assist-Implantation

#### 1.3.1 Früh-postoperative Komplikationen nach Assist-Implantation

Die häufigste früh-postoperative Komplikation nach Implantation eines linksventrikulären Assist bei Erwachsenen ist ein Rechtsherzversagen (RHV). Die Inzidenz wird in der Literatur mit 9 bis 44 Prozent beschrieben <sup>16</sup>. Diesen Studien liegen allerdings sehr unterschiedliche Definitionen des Rechtsherzversagens zugrunde: Teilweise wird nur die Notwendigkeit einer sekundären RVAD-Implantation <sup>17</sup>, teilweise inotrope Unterstützung, inhalatives Stickstoffmonoxid (NO) oder ein sekundäres RVAD <sup>18</sup> als Kriterium zugrunde gelegt. Die gängigen Definitionen des Rechtsherzversagen beruhen überwiegend auf den von INTERMACS verwendeten Kriterien <sup>19</sup>:

- Sekundäre RVAD-Implantation oder
- Inhalatives Stickstoffmonoxid oder Inotropika > 1 Woche mit Zeichen einer persistierenden RV-Dysfunktion (ZVD > 18 mmHg und CI < 2,3 l/min/m<sup>2</sup>) und
- Linksatrialer (LA) oder Wedge-Druck (PCWP) < 18 mmHg und
- Ausschluss von Tamponade, Arrhythmie oder Pneumothorax als Ursache

Auf dem Boden dieser Definition wurde von INTERMACS eine Schweregradeinteilung entwickelt <sup>20</sup>:

- Schweres RHV: sekundäre RVAD-Implantation
- Mittelschweres RHV: Inotropika oder inhalatives NO > 1 Woche zu einem beliebigen Zeitpunkt nach LVAD-Implantation
- Leichtes RHV bei ≥ 2 der folgenden Symptome: ZVD > 18 mmHg, CI < 2,3 l/min/m<sup>2</sup>, Aszites, periphere Ödeme, klinischer oder echokardiographischer Hinweis für einen erhöhten ZVD

In den INTERMACS-Daten zeigt sich die Outcome-Relevanz eines Rechtsherzversagens nach LVAD: 48 Monate nach der Implantation sind 22 Prozent der Patienten mit leichtem versus 46 Prozent derer mit einem schweren Rechtsherzversagen verstorben

Zur Prognose eines Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation wurden zahlreiche klinische Scoring-Systeme entwickelt<sup>16</sup>. Pettinari et al. konnten an 59 konsekutiven LVAD-Implantationen zeigen, dass keiner der drei am meisten verbreiteten Scores (Michigan, Penn, Utah) ein Rechtsherzversagen vorhersagen konnte<sup>21</sup>. In der logistischen Regression waren bei diesen 59 Patienten lediglich die Diagnose einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie und ein hoher pulmonal-vaskulärer Widerstand geeignete Prädiktoren. Kalogeropoulos et al. konnten diese Ergebnisse an 69 Patienten bestätigen<sup>22</sup>.

In der pädiatrischen Patientenpopulation beschreiben Karimova et al. eine Inzidenz des Rechtsherzversagens von 40 Prozent nach Implantation eines pulsatilen LVAD (Berlin Heart Excor)<sup>23</sup>. Als Rechtsherzversagen wird ein ZVD größer 16 mmHg unter laufenden Inotropika (ohne Milrinon) und/oder inhalativem NO für über 96 Stunden oder eine BVAD-Implantation definiert. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rechtsherzversagens waren eine erhöhte Serumkonzentration von Harnstoff und eine Implantation bei Patienten an einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Das Outcome definiert als Überleben bis zur Krankenhausentlassung war für die nur mit einem LVAD versorgten Patienten – unabhängig von der Entwicklung eines Rechtsherzversagens – ähnlich (91 versus 100 Prozent), bei den BVAD-Patienten dagegen deutlich schlechter (71 Prozent).

### 1.3.2 Echokardiographische Prognose des Rechtsherzversagens

Vor dem Hintergrund der eingeschränkten Performance klinischer Scoring-Modelle werden zahlreiche echokardiographische Parameter zur Prädiktion eines Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation vorgeschlagen. Die Mehrheit der Studien bezieht sich auf erwachsene Patienten, zwei Studien mit pädiatrischen Patienten sind in 1.3.2.3 aufgeführt.

Hayek et al. geben in einer aktuellen Arbeit einen Überblick über die in Studien an Erwachsenen evaluierten quantitativen Parameter<sup>16</sup>. Die publizierten Studien ergeben ein inkonsistentes Bild bezüglich der Eignung einzelner quantitativer Parameter zur Prognose eines Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation. Die Autoren schlagen zur Lösung dieses Problems einen Risiko-Score aus vier unabhängigen Parametern vor.

### 1.3.2.1 M-Mode Parameter

Die M-Mode-Darstellung der systolischen Bewegung des lateralen Trikuspidalklappen-Annulus (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)) ist ein gängiger Parameter zur Beschreibung der longitudinalen Verkürzung des rechten Ventrikels in der Systole<sup>24</sup> und damit der rechtsventrikulären Funktion. Problematisch ist der Rückschluss von einem einzelnen Segment des rechten Ventrikels (RV) auf seine globale Funktion. Die Eignung als Prädiktor für ein Rechtsherzversagen nach Assist-Implantation bei Erwachsenen wird in der aktuell verfügbaren Literatur uneinheitlich bewertet<sup>16</sup>.

### 1.3.2.2 2D-Parameter

Die Messung von Diametern, Flächen und Volumen als Absolutwert oder Relation zwischen Systole und Diastole gehört zum echokardiographischen Standardrepertoire<sup>24</sup>. In zahlreichen Studien konnte die Eignung einzelner 2D-Parameter oder Indizes zur Prädiktion eines Rechtsherzversagens belegt werden, es ergibt sich jedoch auch hier kein konsistentes Bild aufgrund der Studienlage.

Potapov et al. konnten an 54 Patienten zeigen, dass bei einem Verhältnis von kurzer zu langer Achse des RV (RVEDD 1 / RVEDD 3) von über 0,6 das Risiko eines Rechtsherzversagens bei 50 Prozent liegt, bei Patienten mit einem Verhältnis unter 0,6 dagegen nur bei 7 Prozent<sup>25</sup>. Kukucka et al. haben an 115 Patienten ein Verhältnis von maximaler kurzer Achse des RV (RVEDD 1) zu der des LV (LVEDD) von größer 0,72 als Prädiktor für ein Rechtsherzversagen ermittelt<sup>26</sup>. Raina et al. konnten in einer transthorakalen Untersuchung an 55 Patienten eine niedrigere Right Ventricular Fractional Area Change (RV FAC) und einen niedrigeren Left Atrial Volume Index (LAV Index) als Prädiktoren für ein Rechtsherzversagen nach LVAD-Implantation belegen<sup>27</sup>. Kalogeropoulos et al. konnten dies an 69 Patienten bezüglich der RV FAC nicht bestätigen<sup>22</sup>. Der einzige echokardiographische Prädiktor für ein Rechtsherzversagen war ein geringerer links-atrialer Diameter.

### 1.3.2.3 Strain-Parameter

Standardisierungsprobleme zwischen verschiedenen Echo-Systemen und das Fehlen definitiver Daten führen dazu, dass die American Society of Echocardiography Strain-Parameter aktuell nicht als Standardverfahren empfiehlt <sup>24</sup>. Aufgrund nur partieller Verfügbarkeit von Strain-Werten in dem untersuchten Patientenkollektiv, wird auf eine Diskussion der vorhandenen Studien an dieser Stelle verzichtet.

### 1.3.2.4 Tissue-Doppler

Die Studienlage für Tissue-Doppler Parameter ist ähnlich uneinheitlich wie für die diskutierten M-Mode- und 2D-Parameter <sup>16</sup>. Da für die Studienpopulation keine Tissue-Doppler-Untersuchungen vorliegen, erfolgt keine weitere Diskussion dieser Modalitäten.

### 1.3.2.5 Pädiatrische Untersuchungen

Bei den 57 von Karimova et al. publizierten Fällen konnte nur die qualitative Bestimmung der RV-Funktion (normal bis schwer eingeschränkt) als Prädiktor für ein Rechtsherzversagen gezeigt werden <sup>23</sup>. Right Atrial Area, Left Atrial Area, Grad der Trikuspidalinsuffizienz (TI), Geschwindigkeit des TI-Jets, Trikuspidalklappen-Annulus und Right Ventricular End-Diastolic Diameter (RVEDD) waren nicht mit dem Risiko eines Rechtsherzversagens korreliert.

Sachdeva et al. kommt bei 32 pädiatrischen Patienten nach Implantation eines pulsati- len Assist (Berlin Heart EXCOR) zu demselben Ergebnis <sup>28</sup>: Das Risiko einer BVAD-Implantation war bei qualitativ schlechter RV-Funktion 8-fach erhöht, für die qualitative RV-Größe oder den Grad der Trikuspidalklappen-Insuffizienz konnte keine Korrelation gezeigt werden.

Eine Pubmed-Recherche <sup>a</sup> ergab keine weiteren Publikationen zur echokardiographi- schen Prädiktion eines Rechtsherzversagens nach pädiatrischer Assist-Implantation.

---

<sup>a</sup> (((("Echo"[Journal] OR "echo"[All Fields]) OR ("echocardiography"[MeSH Terms] OR "echocardiography"[All Fields])) AND (("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]))) AND (("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("right"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "failure"[All

### 1.3.3 Prävention und Therapie des Rechtsherzversagens

Zur präoperativen Prävention eines Rechtsherzversagens nach Implantation eines LVAD existieren in der Literatur nur allgemeine Empfehlungen<sup>29</sup>: Durch die üblichen Prinzipien der Herzinsuffizienztherapie soll die rechtsventrikuläre Funktion optimiert werden. Für den pädiatrischen Bereich existiert eine Studie: Fan et al. konnten an 84 pädiatrischen Assist-Patienten des DHZB zeigen, dass der präoperative Einsatz von Milrinon zu einer Reduktion von postoperativem Rechtsherzversagen führt<sup>30</sup>.

Die Leitlinien von 2013 der International Society for Heart and Lung Transplantation for Mechanical Circulatory Support beschreiben die Therapie eines Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation<sup>29</sup>: In Abhängigkeit von pulmonalvaskulärem Widerstand, arteriellem Mitteldruck und Herzzeitindex (CI) wird mit NO, Vasodilatoren (Nitroglycerin, Natriumnitroprussid) und Inotropika (Milrinon, Dobutamin, Adrenalin) interveniert. Bei Versagen der medikamentösen Therapie ist die Implantation eines temporären RVAD indiziert.

### 1.4 Quantitative pädiatrische Echokardiographie

Außerhalb der Pädiatrie wird bei echokardiographischen Normwerten in der Regel nicht nach Größe, Gewicht oder Geschlecht differenziert. Die gängigste medizinische Methode zur Adjustierung von Werten an Körpergröße und Gewicht ist die relative Ratio zur Körperoberfläche<sup>31</sup>. Dieser Ansatz ist aufgrund eines altersabhängigen Anstiegs der interindividuellen Variation für pädiatrische Normwerte nicht generell geeignet<sup>32</sup>. Zur Berechnung der Körperoberfläche existieren verschiedene Formeln, von welchen die Haycock-Formel die in der Pädiatrie gängigste ist<sup>33</sup>. Sie wurde 1978 auf der Basis von Messungen an 81 Probanden aller Altersgruppen publiziert.

---

Fields]) OR "right heart failure"[All Fields]) OR (right[All Fields] AND ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields]) AND ("physiopathology"[Subheading] OR "physiopathology"[All Fields] OR "dysfunction"[All Fields]))) AND (vad[All Fields] OR ("heart-assist devices"[MeSH Terms] OR ("heart-assist"[All Fields] AND "devices"[All Fields]) OR "heart-assist devices"[All Fields] OR ("ventricular"[All Fields] AND "assist"[All Fields] AND "device"[All Fields]) OR "ventricular assist device"[All Fields]) OR lvad[All Fields]) durchgeführt am 27.6.2014.

Sluysmans et al. konnte mit Hilfe von echokardiographischen Messungen bei 496 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von einem Tag bis 20 Jahren zeigen, dass die Körperoberfläche nur für die Fläche von kardiovaskulären Strukturen eine geeignete Adjustierungsgröße ist. Für Durchmesser kardiovaskulärer Strukturen ist die Quadratwurzel der Körperoberfläche, für Volumina die Körperoberfläche hoch 1,5 eine überlegene Normierungsgrundlage <sup>34</sup>.

In Abbildung 5 ist dies für den Aortenklappen-Annulus dargestellt. In Feld A ist die Korrelation zwischen Annulusdurchmesser und Körperoberfläche aufgezeichnet. Trägt man diesen auf Körperoberfläche indizierten Annulus erneut gegen die Körperoberfläche auf, ergibt sich eine hochsignifikante Korrelation (Feld B). Feld C zeigt die Korrelation von Aortenklappen-Annulus mit der Quadratwurzel der Körperoberfläche. Die Kontrolle des indizierten Annulus mit der Körperoberfläche ergibt in diesem Fall keine residuale Korrelation (Feld D). Diese Methode der Indizierung wird der Varianz des Aortenklappen-Annulus im Verhältnis zur Körperoberfläche also vollständig gerecht <sup>34</sup>.

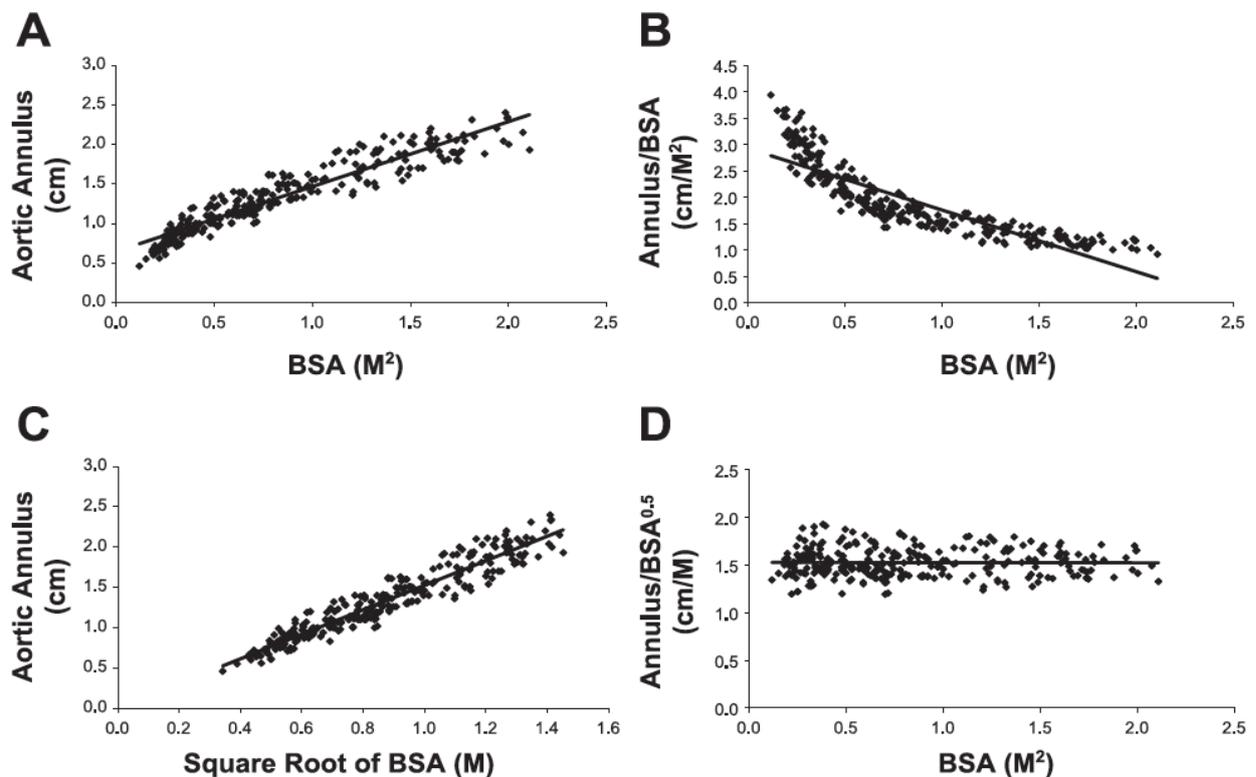


Abbildung 5: Vergleich der Normierung des Durchmessers des Aortenklappen-Annulus mit der Körperoberfläche (BSA) oder der Quadratwurzel der Körperoberfläche (BSA<sup>0.5</sup>)

Die am meisten verbreitete Methode zur Normierung in der pädiatrischen Kardiologie ist der Z-Score, auch als Standard-Abweichungs-Score bekannt <sup>35</sup>. Dieser ist für Geschlecht und Alter (respektive Körpergröße und Gewicht) normiert und gibt die Abweichung vom Mittelwert in Relation zur Standardabweichung an. Im Bereich ab drei Standardabweichungen unterliegt dieser jedoch einer großen statistischen Unsicherheit und ist demzufolge nur bedingt zum Vergleich verschiedener Pathophysiologien geeignet <sup>36</sup>.

### 1.5 Fragestellung der Arbeit

Vor dem Hintergrund fehlender quantitativer echokardiographischer Parameter zur Prognose eines Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation bei pädiatrischen Patienten wurde am Patientengut des DHZB in einer retrospektiven Datenerhebung untersucht, ob sich auf Basis der im Rahmen einer Routine-Echokardiographie erhobenen Parameter ein quantitativer Messwert zur Prognose eines Rechtsherzversagens nach Implantation des Assists ableiten lässt.

## 2 Methodik

### 2.1 Definition des Rechtsherzversagens

Als Rechtsherzversagen nach Implantation des Assist wurde bei unserem Patientenkollektiv das kombinierte Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Kriterien innerhalb der ersten 48 Stunden nach Implantation des Assist definiert:

- Zentralvenöser Druck (ZVD) > 16 mmHg
- Inotroper Score > 20 Units
- Gemischt- oder zentralvenöse Sauerstoffsättigung < 55 %

Diese Definition des Rechtsherzversagens ist eine pädiatrische Adaptation der im Rahmen einer multizentrischen randomisierten Studie (iNOT-41<sup>37</sup>) bei Erwachsenen verwendeten Kriterien. Für pädiatrische Patienten wurden folgende Kriterien nicht berücksichtigt:

- Stickstoffmonoxid (NO): NO ist Standardtherapie am DHZB bei Implantation eines LVAD.
- Mittlerer arterieller Druck < 55 mmHg: hier hätte es einer zusätzlichen Skalierung bezüglich des Patientenalters bedurft.
- Herzzeitvolumen (HZV) - Index < 2 l/min/m<sup>2</sup>: Im Gegensatz zu Erwachsenen hat ein Großteil der pädiatrischen Patienten kein kontinuierliches HZV-Monitoring. Zusätzlich ist bei pulsatilen Assist-Systemen aufgrund variabler Füllung der Pumpen keine Aussage über den tatsächlichen Fluss möglich.

Da für einen Großteil der vor allem jüngeren Patienten keine gemischtvenöse Sauerstoffsättigungsdaten vorliegen, wurden auch die Daten zur Sauerstoffsättigung im zentralvenösen Blut verwendet. Aufgrund der kleiner dimensionierten anatomischen Verhältnisse sind die Abweichungen zwischen zentralvenösen und gemischtvenösen Daten relativ gering.

Der Inotrope Score wurde auf Basis der maximalen Dosislaufrate der Inotropika innerhalb der 48 Stunden wie folgt kalkuliert:

- 10 µg/kg/min Dopamin oder Dobutamin entspricht 10 U
- 0,1 µg/kg/min Adrenalin oder Noradrenalin entspricht 10 U
- 1 µg/kg/min Milrinon entspricht 15 U
- 0,1 U/min Vasopressin entspricht 10 U

Der Inotrope Score, auch als Vasoaktiver-Inotroper Score bezeichnet, wurde 1995 erstmals von Wernovsky et al. zur kumulativen Quantifizierung der postoperativen Katecholamin-Therapie in der pädiatrischen Kardiochirurgie eingesetzt<sup>38</sup> und hat sich inzwischen auch bei adulten Patienten etabliert<sup>39 25 26</sup>.

## 2.2 Retrospektive Datenerhebung

Bis zum März 2014 wurden 175 Assist-Systeme bei Patienten unter 18 Jahren im DHZB implantiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer vollständig dokumentierten echokardiographischen Untersuchung (transthorakal oder transösophageal) unmittelbar vor Implantation des Assist. Primär ausgeschlossen wurden Patienten mit einer funktionell univentrikulären Anatomie, Shunts zwischen Pulmonal- und Systemkreislauf, einer isolierten RVAD-Implantation und fehlender echokardiographischer Untersuchung vor der Implantation. Die echokardiographischen Daten der primär mit einem BVAD versorgten Patienten wurden in die Gruppe „Rechtsherzversagen“ eingeschlossen.

### 2.2.1 Klinische Daten

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte aus den Patienten Daten Management Systemen (PDMS), welche im betreffenden Zeitraum im DHZB eingesetzt wurden: EMTEK (Eclipsys, Delray Beach, USA) bis Oktober 2012 und m.life (Medisite, Hannover) ab November 2012.

Als Stammdaten der Patienten wurden folgende Werte erhoben:

- Alter (Jahre)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- Körperoberfläche nach Haycock (m<sup>2</sup>)
- Diagnose, Indikation zur Assist-Implantation
- Kardiale Vor-Operationen
- Typ des implantierten Assist

Die Körperoberfläche nach Haycock wurde mit folgender Formel berechnet <sup>33</sup>:

$$\text{Körperoberfläche} = 0,024265 \times \text{Größe}^{0,3964} \times \text{Gewicht}^{0,5378}$$

Zur Beschreibung des klinischen Zustands vor Assist-Implantation:

- Dosierung von Adrenalin, Noradrenalin und Milrinon (µg/kg/min)
- Zentralvenöser Druck (ZVD) (mmHg)
- Kreatinin (mg/dl)
- Bilirubin (mg/dl)
- Aspartat Amino-Transferase (AST) (mg/dl)
- Laktat (mg/dl)
- Brain Natriuretic Peptide (proBNP) (pg/ml)
- C-reaktives Protein (CRP) (mg/l)

Als Basis zur Detektion eines Rechtsherzversagens in den ersten 48 Stunden nach Implantation wurden folgende Parameter erfasst:

- Maximal-Dosierung von Adrenalin, Noradrenalin und Milrinon (µg/kg/min)
- Dosierung von Stickstoffmonoxid (NO) (ppm)
- Minimale zentralvenöse (oder gemischtvenöse) Sättigung (%)
- Maximaler zentralvenöser Druck (ZVD) (mmHg)
- Maximaler linksatrialer Druck (LA) (mmHg)

- Minimaler Assist-Fluss (l/min)<sup>b</sup>
- Sekundäre Implantation eines RVAD

Zur Beschreibung des klinischen Verlaufs nach Assist-Implantation:

- Beatmungsdauer (Tage)
- Dauer der Katecholamin-Therapie (Tage)
- Intensivaufenthalt (Tage)
- Unterstützungsdauer am Assist (Tage)
- Assist-Explantation aufgrund von Herztransplantation (HTX), Weaning, Tod oder weiter laufende Unterstützung
- Falls HTX: Dauer bis zur Transplantation

### 2.2.2 Echokardiographische Parameter

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden an einer EchoPac Workstation (General Electric Healthcare, UK) ausgewertet. Die Daten wurden durch einen einzigen erfahrenen Echokardiographen aus den gespeicherten Loops durch erneute Messung erhoben. Die Terminologie der echokardiographischen Schnittebenen beruht bei den transösophagealen Bildern auf Shanewise et al.<sup>40</sup>, bei den transthorakalen auf Henry et al.<sup>41</sup>. Die speziellen rechtsventrikulären Parameter sind in einer gemeinsamen Leitlinie der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften spezifiziert<sup>24</sup>.

Folgende echokardiographischen Messwerte wurden auf Basis der gespeicherten Echo-Loops erhoben:

- Right Ventricular End-Diastolic Diameter 1 (RVEDD 1): Mid-esophageal 4 chamber (ME 4C) oder Apical 4-Chamber (A4C), maximaler Diameter in der kurzen Achse, im basalen Drittel des RV
- Right Ventricular End-Diastolic Diameter 2 (RVEDD 2): ME 4C oder A4C, Diameter im mittleren Drittel des RV, kurze Achse, auf Höhe der LV-Papillarmuskeln

---

<sup>b</sup> Der Assist-Fluss ist beim Berlin-Heart EXCOR nur bedingt zu verwenden, da Frequenz multipliziert mit Volumen der EXCOR-Pumpe aufgrund variabler Füllung des Ventrikels kein valides Herzzeitvolumen ergibt. Die Füllung des EXCOR-Ventrikels ist kein Bestandteil der klinischen Routedokumentation.

- Right Ventricular End-Diastolic Diameter 3 (RVEDD 3): ME 4C oder A4C, lange Achse vom Trikuspidalklappen-Annulus bis zum RV-Apex (Abbildung 6)

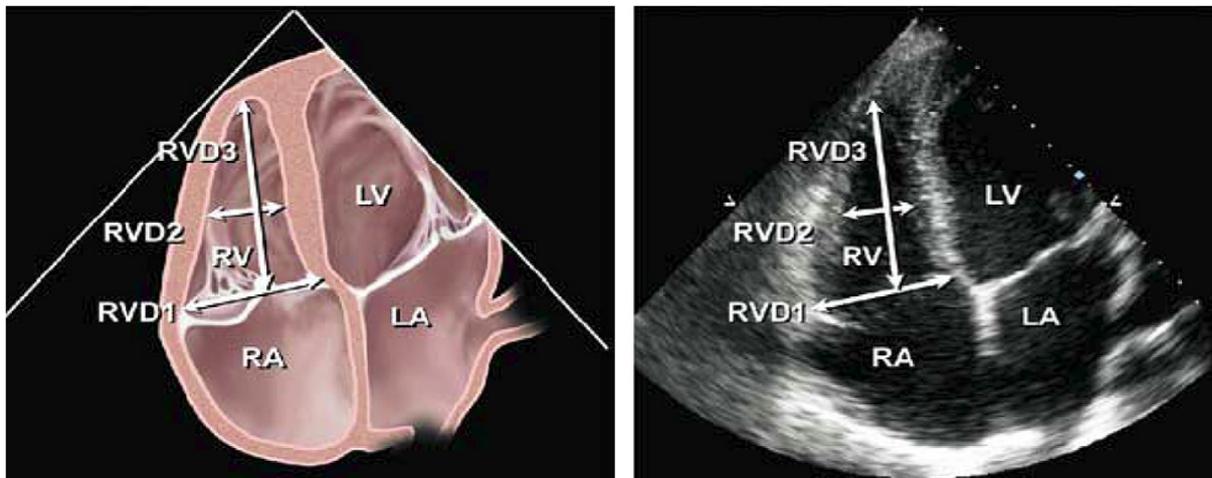


Abbildung 6: Definition der drei rechtsventrikulären Durchmesser <sup>24</sup>.

- Left Ventricular End-Diastolic Diameter (LVEDD): Transgastric long axis (TG LAX), maximaler Diameter in der kurzen Achse
- Right Ventricular End-Diastolic Area (RVED Area): ME 4C oder A4C
- Left Ventricular End-Diastolic Area (LVED Area): ME 4C oder A4C
- Right Ventricular Fractional Area Change (RV FAC): ME 4C oder A4C, Berechnung:  $((RVED \text{ Area} - RVES \text{ Area}) / RVED \text{ Area}) \times 100$
- Left Ventricular Fractional Area Change (LV FAC): ME 4C oder A4C, Berechnung:  $((LVED \text{ Area} - LVES \text{ Area}) / LVED \text{ Area}) \times 100$
- Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE): ME 4C oder A4C, M-Mode Cursor an lateralem Trikuspidalklappen-Annulus (Abbildung 7)

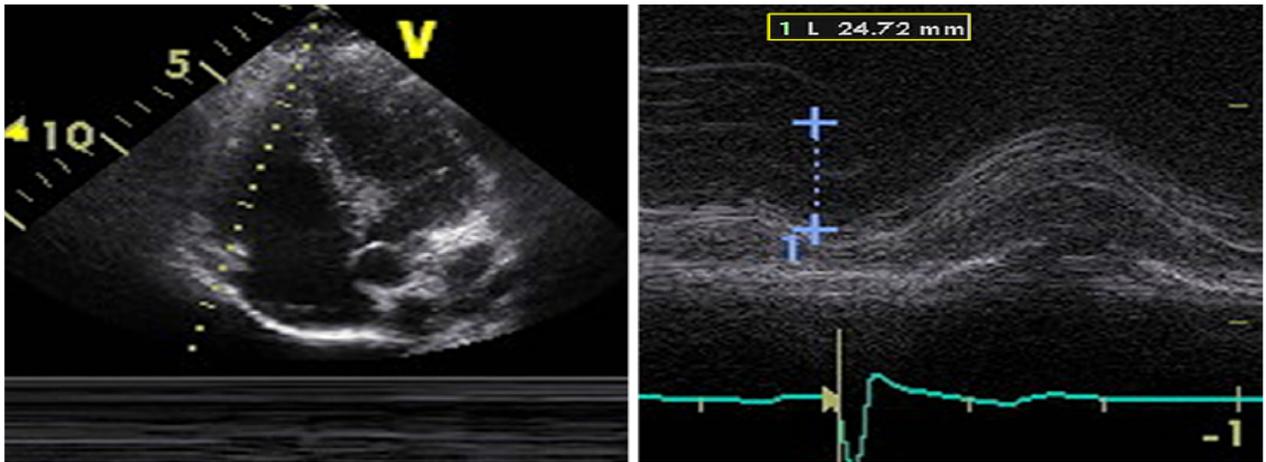


Abbildung 7: Messung der Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) <sup>24</sup>.

### 2.2.3 Normierung echokardiographischer Daten

Entsprechend Sluysmans <sup>34</sup> wurden die End-Diastolischen Diameter zur Quadratwurzel der Körperoberfläche normiert. Für die Flächen-Messungen wurde in Anlehnung an die Studie von Karimova <sup>23</sup> auf eine Normierung verzichtet. Die Fractional Area Change und die Quotienten aus rechts- und linksventrikulären Messwerten bedürfen keiner Normierung.

### 2.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit SigmaPlot Version 11.0 (Systat Software Inc, San Jose, USA) ausgewertet. Aufgrund fehlender Normalverteilung wurden durchwegs nicht-parametrische Testverfahren verwendet. Gruppenvergleiche erfolgten mit dem U-Test nach Mann-Whitney bzw. dem Chi-Quadrat Test. Der optimale Cut-Off der normierten TAPSE für die Vorhersage eines Rechtsherzversagens wurde mittels Receiver Operating Characteristics Kurve und Youden's J ermittelt. Korrelationen wurden mittels Rangkorrelation nach Spearman überprüft. Überlebenszeiten wurden durch Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Es konnten 48 ab 2005 implantierte Patienten mit präoperativer Echokardiographie in die Auswertung eingeschlossen werden. 35 Patienten (73 Prozent) wurde ein Berlin Heart EXCOR, 13 Patienten (27 Prozent) ein HeartWare HVAD implantiert. Im Folgenden werden die Daten getrennt für zwei Gruppen dargestellt: Patienten mit und solche ohne Rechtsherzversagen (RHV) in den ersten 48 Stunden nach Assist-Implantation.

Tabelle 1 zeigt die demographische Struktur und Diagnosen der beiden Gruppen.

	Kein RHV	RHV	P
Anzahl (%)	25 (52)	23 (48)	
Männlich (%)	16 (64)	15 (65)	1.00
Alter [Jahre]	6.3 ± 6.8	6.1 ± 6.1	0.90
Gewicht [kg]	27.8 ± 27.8	21.4 ± 20.6	0.64
Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	0.89 ± 0.64	0.78 ± 0.50	0.73
Diagnose (%)			0.42
Kardiomyopathie	18 (72)	19 (83)	
Myokarditis	3 (12)	3 (13)	
Angeborener Herzfehler	4 (16)	1 (4)	

Tabelle 1: Patientendaten unterteilt nach Entwicklung eines Rechtsherzversagens (Mittelwert ± Standardabweichung).

Bei keinem der dargestellten Parameter zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Von den 37 Patienten mit Kardiomyopathie hatten 2 Patienten (5 Prozent) eine restriktive Kardiomyopathie, alle übrigen eine dilatative Kardio-

myopathie. Die Patienten mit angeborenem Herzfehler (AHF) hatten folgende Diagnosen:

- 2 Patienten mit kongenitaler Non-compaction Kardiomyopathie
- 1 Patient mit einem Syndrom aus Aortenisthmusstenose, hypoplastischem Aortenbogen und Ventrikelseptumdefekt
- 1 Patient mit Shone-Komplex
- 1 Patient mit kongenitaler Mitralinsuffizienz

### 3.2 Präoperative Laborwerte

In Tabelle 2 sind die präoperativen Laborwerte der beiden Gruppen dargestellt.

	Kein RHV	RHV	P
Kreatinin [mg/dl]	0.82 ± 0.57	0.75 ± 0.35	0.75
Bilirubin [mg/dl]	1.42 ± 1.56	1.58 ± 1.72	0.57
AST [mg/dl]	120 ± 190	315 ± 522	0.22
proBNP [pg/ml]	30193 ± 34803	35811 ± 31757	0.20
Laktat [mg/dl]	37 ± 58	32 ± 28	0.47
CRP [mg/l]	3.23 ± 4.79	4.46 ± 5.04	0.27

Tabelle 2: Laborwerte vor Assist-Implantation (Mittelwert ± Standardabweichung).

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich vorbestehender Organinsuffizienzen oder laborchemischer Surrogate für einen kardiogenen Schock zwischen den beiden Gruppen.

### 3.3 Echokardiographische Parameter

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der echokardiographischen Parameter für die beiden Gruppen. Die End-Diastolischen Diameter sind zur Quadratwurzel der Körperoberfläche normiert (n $\sqrt$ VEDD).

	Kein RHV	RHV	P
nRVEDD 1	3.09 ± 0.71	3.25 ± 0.89	0.65
nRVEDD 2	3.03 ± 0.67	3.25 ± 0.81	0.29
nRVEDD 3	6.90 ± 0.90	7.18 ± 1.46	0.43
nLVEDD	5.72 ± 2.47	6.21 ± 1.83	0.73
RVED Area	12.7 ± 9.6	12.0 ± 6.3	0.67
LVED Area	29.6 ± 19.4	24.7 ± 14.0	0.63
RV FAC	0.22 ± 0.12	0.19 ± 0.08	0.61
LV FAC	0.14 ± 0.16	0.13 ± 0.06	0.54
TAPSE	12.16 ± 5.46	9.03 ± 5.16	0.01
TAPSE / RVEDD 3 [%]	20.5 ± 7.9	15.5 ± 4.9	0.003
R/L 1 4K Ratio	0.57 ± 0.17	0.62 ± 0.19	0.36
R/L ED Diameter Ratio	0.49 ± 0.18	0.51 ± 0.15	0.45
R/L ED Area Ratio	0.43 ± 0.16	0.51 ± 0.19	0.18
R/L FAC Ratio	3.26 ± 4.21	2.10 ± 2.79	0.19

Tabelle 3: Echokardiographische Ergebnisse unterteilt nach Rechtsherzversagen (Mittelwert ± Standardabweichung).

Sämtliche zweidimensionalen Parameter diskriminieren nicht zwischen den beiden Gruppen. Die Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) ist signifikant niedriger in der Gruppe mit Rechtsherzversagen. Der Quotient aus TAPSE und apikobasalem end-diastolischem Diameter des rechten Ventrikels (RVEDD 3) bildet einen hochsignifikanten Diskriminator zwischen den beiden Gruppen.

Die Receiver Operating Curve des Quotienten aus TAPSE und RVEDD 3 zeigt Abbildung 8. Der Cutoff-Wert von 17,1 % ergibt sich aus dem maximalen Youden's J Index (s. Tabelle 4).

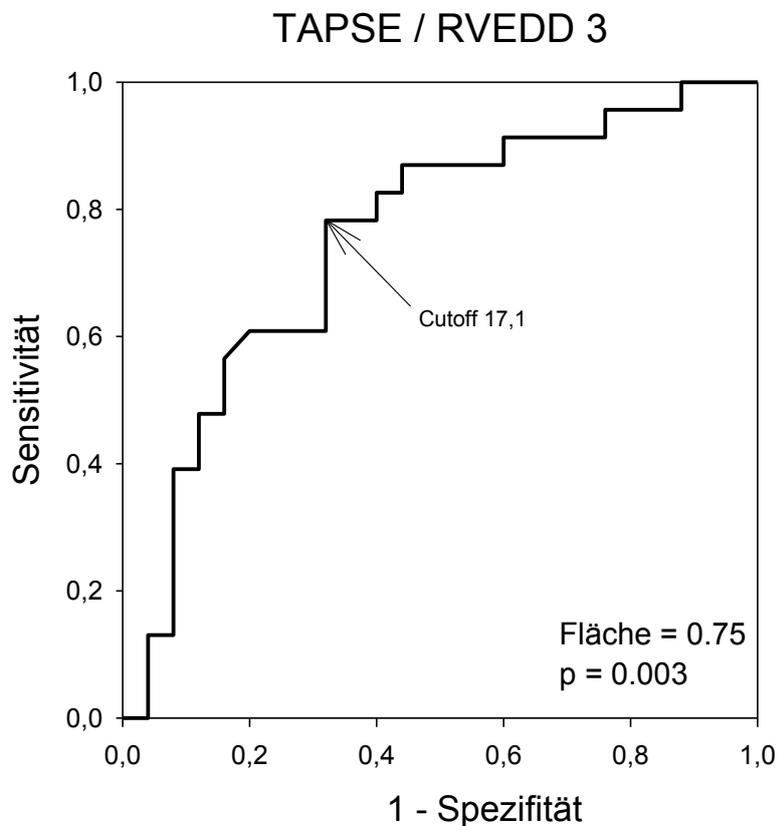


Abbildung 8: Receiver Operating Curve für TAPSE / RVEED 3 zur Prognose eines Rechtsherzversagen.

In Tabelle 4 sind die Sensitivitäten, Spezifitäten und der Youden's Index für die unterschiedlichen Cutoff-Werte des Quotienten aus TAPSE und RVEDD 3 aufgelistet.

Cutoff <	Sensitivität	Spezifität	Youden's J Index
4,679	0	0,96	-0,04
7,368	0,04348	0,96	0,00348
8,572	0,08696	0,96	0,04696
9,474	0,1304	0,96	0,0904
10,26	0,1304	0,92	0,0504
11	0,1739	0,92	0,0939
11,79	0,2174	0,92	0,1374
12,3	0,2609	0,92	0,1809
12,77	0,3043	0,92	0,2243
13,19	0,3478	0,92	0,2678
13,44	0,3913	0,92	0,3113
13,55	0,3913	0,88	0,2713
13,65	0,4348	0,88	0,3148
13,79	0,4783	0,88	0,3583
14,24	0,4783	0,84	0,3183
14,76	0,5217	0,84	0,3617
15,14	0,5652	0,84	0,4052
15,48	0,6087	0,8	0,4087
15,62	0,6087	0,76	0,3687
15,68	0,6087	0,72	0,3287
15,92	0,6087	0,68	0,2887
16,2	0,6522	0,68	0,3322
16,37	0,6957	0,68	0,3757
16,74	0,7391	0,68	0,4191
<b>17,1</b>	<b>0,7826</b>	<b>0,68</b>	<b>0,4626</b>
17,4	0,7826	0,64	0,4226
17,64	0,7826	0,6	0,3826
17,8	0,8261	0,6	0,4261
18,05	0,8261	0,56	0,3861
18,28	0,8696	0,56	0,4296
19,06	0,8696	0,52	0,3896
19,85	0,8696	0,48	0,3496
21,32	0,8696	0,44	0,3096
22,7	0,8696	0,4	0,2696
22,87	0,913	0,4	0,313
23,39	0,913	0,36	0,273
23,93	0,913	0,32	0,233
24,1	0,913	0,28	0,193
24,42	0,913	0,24	0,153
25,14	0,9565	0,24	0,1965
25,86	0,9565	0,2	0,1565
26,4	0,9565	0,16	0,1165
26,81	0,9565	0,12	0,0765
28,14	1	0,12	0,12
30,44	1	0,08	0,08
37,18	1	0,04	0,04

Tabelle 4: Sensitivität, Spezifität und Youden's J Index für unterschiedliche Cutoff-Werte des Quotienten aus TAPSE und RVEDD 3.

Vollständige Strain-Werte waren lediglich für 4 Patienten, keine Strain-Werte dagegen bei 6 und nur einzelne Strain-Werte bei 38 Patienten zu erheben. Die Strain-Werte wurden demzufolge nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

### 3.4 Postoperative Parameter

Die in Tabelle 5 dargestellten Parameter diskriminieren zwischen den Patienten mit und ohne Rechtsherzversagen in den ersten 48 Stunden nach Implantation des Assist. Dargestellt sind der maximale zentralvenöse Druck (ZVD), die minimale zentralvenöse Sättigung ( $S_{cv}O_2$ ) und der sich aus der maximalen Dosierung der Katecholamine ergebende inotrope Score in den ersten 48 Stunden nach Assist-Implantation.

	Kein RHV	RHV	P
ZVD [mmHg]	13.9 ± 3.0	17.7 ± 4.5	0.002
$S_{cv}O_2$ [%]	61 ± 6	50 ± 14	< 0.001
Inotroper Score [U]	30 ± 22	57 ± 26	< 0.001

Tabelle 5: Maximaler ZVD, minimale  $S_{cv}O_2$  und inotroper Score Stunde 0 bis 48 (Mittelwert ± Standardabweichung).

Sämtliche Werte differieren hochsignifikant zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Rechtsherzversagen nach Implantation.

Eine mögliche Korrelation zwischen der normierten TAPSE und den Parametern, die für die Definition eines Rechtsherzversagens herangezogen wurden, wurde mittels Rangkorrelation nach Spearman überprüft (Abbildungen 9 bis 11). Dabei zeigte sich nur für den Inotropic Score eine mäßige negative Abhängigkeit von der normierten TAPSE mit einem R von -0,43 und einem p von 0,003 (Abbildung 11).

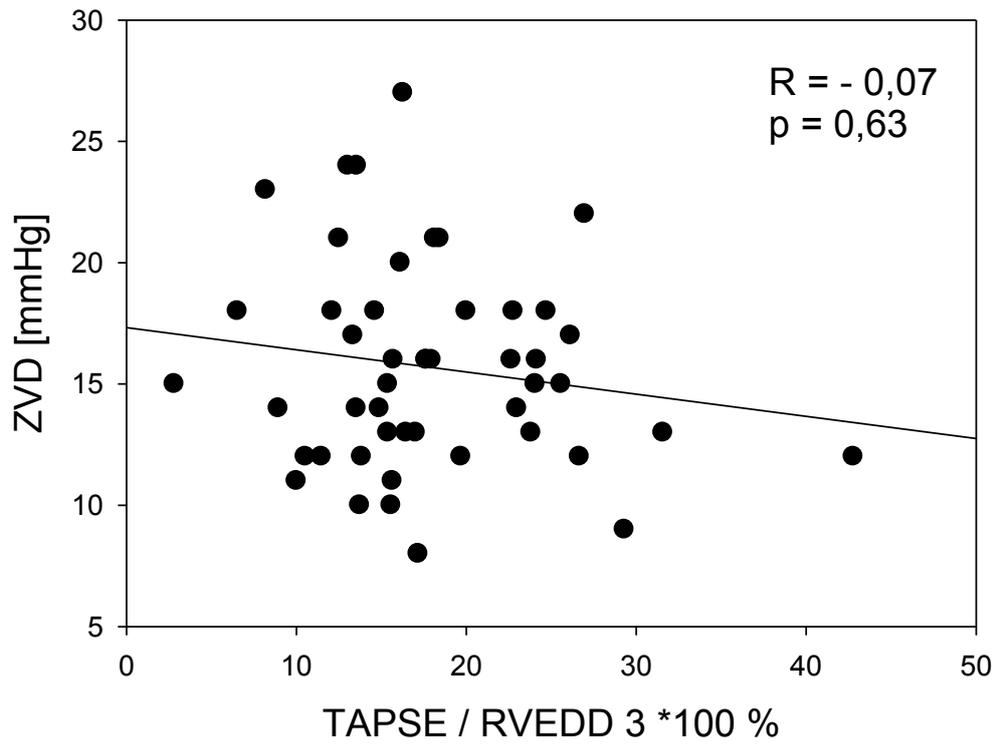


Abbildung 9: Korrelation zwischen normierter TAPSE und ZVD.

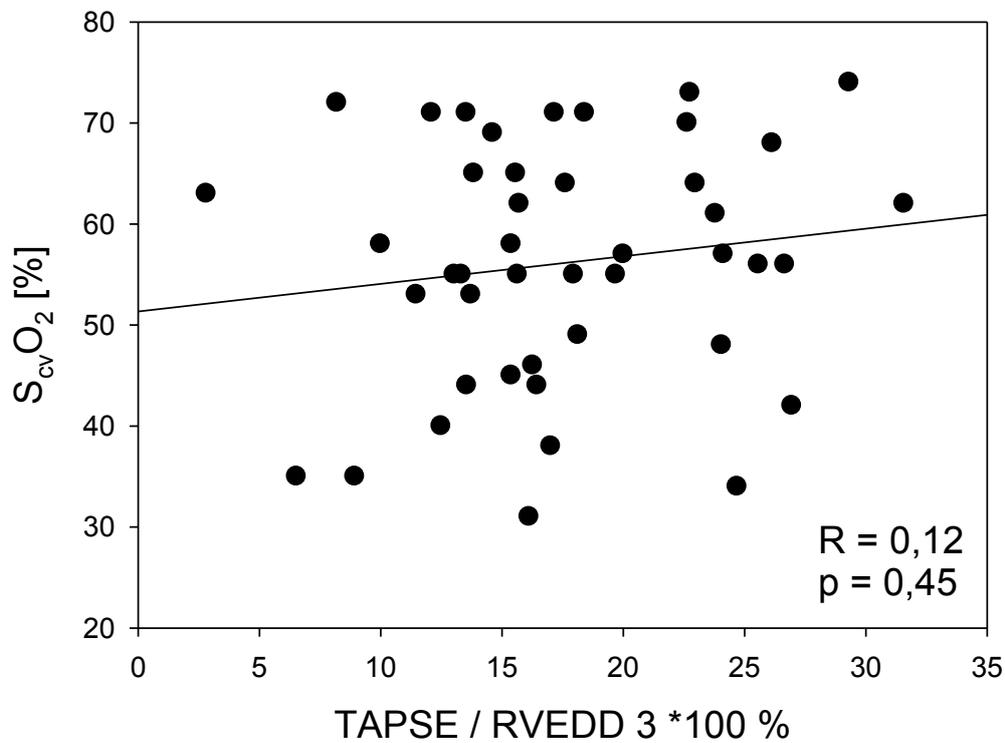


Abbildung 10: Korrelation zwischen normierter TAPSE und minimaler  $S_{cv}O_2$ .

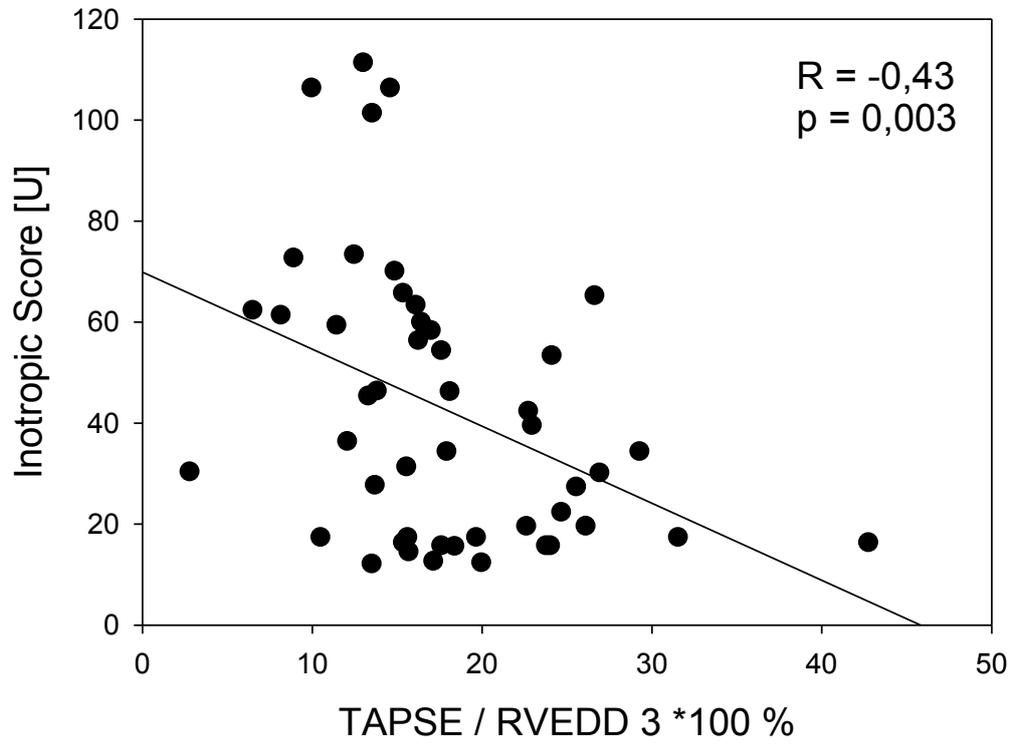


Abbildung 11: Korrelation zwischen normierter TAPSE und Inotropic Score.

### 3.5 Outcome der Patienten

In Tabelle 6 sind klinischer Verlauf und Outcome nach Assist-Implantation dargestellt.

	Kein RHV	RHV	P
Outcome (%)			0.39
Transplantation	13 (52)	15 (65)	
Weaning	7 (28)	2 (9)	
Assist laufend	3 (12)	3 (13)	
Tod	2 (8)	3 (13)	
Zeit bis Transplantation [Tage]	82 ± 110	121 ± 137	0.45
Beatmung [Tage]	7.8 ± 7.2	12.7 ± 20.1	0.74
ICU-Aufenthalt [Tage]	21 ± 17	28 ± 30	0.73

Tabelle 6: Klinischer Verlauf und Outcome nach Assist-Implantation (Mittelwert ± Standardabweichung).

Weder Beatmungsdauer noch Aufenthalt auf der Intensivstation differiert zwischen der Gruppe mit und der ohne Rechtsherzversagen. Auch das Outcome ist bei beiden Gruppen vergleichbar.

In Abbildung 12 ist die Kaplan Meier Kurve für die ersten 180 Tage nach Assist-Implantation dargestellt. Das Outcome der Patienten ist in den ersten 180 Tagen nach Implantation eines Assist nicht davon abhängig, ob sie in den ersten 48 Stunden nach Implantation ein Rechtsherzversagen entwickelt haben oder nicht.

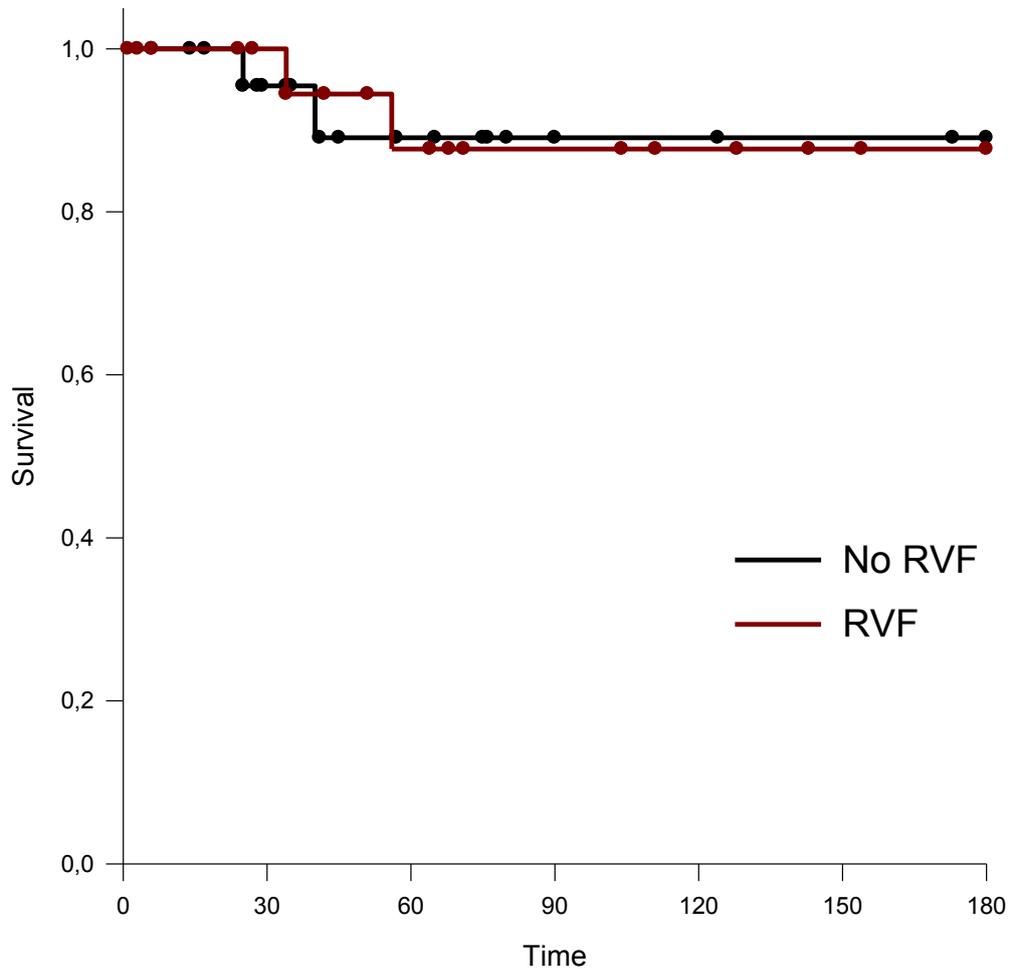


Abbildung 12: Kaplan Meier Kurve für Tag 0 bis 180 nach Assist-Implantation. Patienten wurden am Tag der Transplantation bzw. am letzten Tag des Beobachtungszeitraums zensiert (runde Symbole).

In Tabelle 7 ist in Abhängigkeit von der Diagnose dargestellt, ob die Therapie mit dem Assist aufgrund einer Erholung des Myokards beendet werden konnte.

	Myokarditis	KMP oder AHF	Summe
Weaning	4 (66.7)	5 (11.9)	9
Kein Weaning	2 (33.3)	37 (88.1)	39
Summe	6	42	48

Tabelle 7: Weaning-Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Diagnoseklasse; die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Weanings war bei Patienten mit Myokarditis deutlich höher als bei anderen Diagnosen (Odds Ratio: 14.8; Confidence Interval: 2.1 - 102.7;  $p = 0.008$ ).

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Myokarditis konnte signifikant häufiger eine Explantation des Assists erfolgen als bei denjenigen mit einer Kardiomyopathie oder einem Angeborenen Herzfehler.

## 4 Diskussion

### 4.1 Echokardiographische Prognose eines Rechtsherzversagens

Mit dem Quotienten aus TAPSE und apiko-basalem RVEDD ist es in dieser Arbeit erstmalig gelungen, einen quantitativen Parameter zur Prognose eines Rechtsherzversagens nach pädiatrischer Assist-Implantation zu entwickeln. Die zugrunde liegenden Messwerte sind Bestandteil der klinischen Routineechokardiographie herzinsuffizienter Patienten und somit universell verfügbar.

Eine mögliche Fehlerquelle der echokardiographischen Messung apiko-basaler Durchmesser ist das sogenannte Foreshortening<sup>43</sup>: Wenn die Ultraschall-Schnittebene nicht durch den Apex führt, resultieren falsch niedrige Messungen des Diameters. Die Bestimmung des apiko-basalen RVEDD ist somit potentiell fehlerbehaftet. Zu theoretischen Überlegungen zur resultierenden Veränderung des TAPSE-Wertes bei einer nicht durch den RV-Apex laufenden Schnittebene, welche eine Minimierung des Fehlers bedeuten könnte, finden sich keine publizierten Daten.

Der rechte Ventrikel (RV) ist anatomisch wesentlich komplexer als der linke und besteht aus drei Regionen: Dem Inlet mit Trikuspidalklappe und Papillarmuskeln, dem trabekulierten apikalen Myokard und dem Infundibulum mit dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt<sup>44</sup>. Eine komplette Darstellung des RV ist in keiner der 2D-Ultraschallschnittebenen möglich<sup>43</sup>. Die rechtsventrikuläre Kontraktion startet im Inlet-Bereich und setzt sich sequentiell bis ins Infundibulum fort<sup>45</sup>. Die systolische Verkürzung des RV ist primär longitudinal<sup>46</sup>. Die Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) bildet diese longitudinale Verkürzung der basalen lateralen freien Wand des RV ab<sup>24</sup> und korreliert gut mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion<sup>47</sup>. TAPSE ist auch für pädiatrische Patienten gut validiert<sup>42,48,49</sup>. Limitation des Verfahrens ist der Rückschluss von einem RV-Segment des Inlets auf die globale Funktion. López-Candales et al. konnten zeigen, dass der TAPSE-Wert auch durch das Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung beeinflusst wird<sup>50</sup>. Bei neonatalen Patienten ist zusätzlich der Anteil der radialen Verkürzung an der rechtsventrikulären Funktion höher als bei älteren Patienten.

ten, woraus eine Unterschätzung der globalen Funktion anhand TAPSE resultieren könnte<sup>51</sup>.

Zahlreiche bei adulten Patienten bisher evaluierte echokardiographische Parameter zur Prognose eines Rechtsherzversagens konnten in darauffolgenden Studien nicht bestätigt werden<sup>16</sup>. Demzufolge ist eine Validierung des Quotienten aus TAPSE und RVEDD 3 zwingend erforderlich. Zusätzlich ermöglichen auch die bisher entwickelten Risiko-Scores aus mehreren klinischen und echokardiographischen Parametern keine sichere Prädiktion<sup>22</sup>. Eine ähnliche Evolution der Studienlage steht demzufolge im pädiatrischen Segment zu erwarten und ein einzelner quantitativer Parameter wird wahrscheinlich die komplexen pathophysiologischen Veränderungen nach Entlastung des linken und die Adaptation des rechten Ventrikels daran kaum prognostizieren können<sup>52</sup>.

Die zwei bisher publizierten Studien<sup>23,28</sup> zur echokardiographischen Prognose eines Rechtsherzversagens nach pädiatrischer Assist-Implantation konnten lediglich eine qualitativ eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion als Risikofaktor nachweisen. Eine qualitative echokardiographische Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion unterliegt jedoch neben der methodenimmanenten Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern (Interobserver-Variabilität) auch Fehlern aufgrund der komplexen Geometrie des rechten Ventrikels. Ling et al. konnten zeigen, dass nur in 38 Prozent eine rein qualitative Beurteilung einer normalen RV-Größe mit dem MRT-Befund übereinstimmten<sup>53</sup>. Durch Inklusion quantitativer Parameter wie RV-Diameter, Fractional Area Change und TAPSE konnte dieser Wert auf 78 Prozent verbessert werden. Auch die Interobserver-Variabilität konnte durch eine zusätzliche Quantifizierung erheblich reduziert werden.

Eine objektive echokardiographische Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion ist erst mit Einführung der Real-Time 3D-Echokardiographie möglich geworden. Kim et al. konnten belegen, dass die 3D-Echo- und Magnetresonanztomographie-Messungen von RV-Volumina und RV-Ejektions-Fraktion bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion gut korrelieren<sup>54</sup>. In einer aktuellen Studie konnten Renella et al. zeigen, dass die RV-Quantifizierung zwar die Interobserver-Variabilität reduzieren kann, aber nur in 58 Prozent der Fälle bei pädiatrischen transthorakalen Untersuchungen möglich ist<sup>55</sup>. Bei adulten kardiochirurgischen Patienten ist in 98,1 Prozent der Fälle eine suffiziente präoperative transösophageale 3D-Quantifizierung des RV möglich<sup>56</sup>. Daten für pädiat-

rische Patienten sind nicht publiziert. Eine nach Narkoseeinleitung durchgeführte transösophageale 3D-Untersuchung könnte in Zukunft eine verlässliche RV-Quantifizierung ermöglichen und damit zur Planung der chirurgischen Strategie beitragen.

Aufgrund unterschiedlicher von den Geräteherstellern verwendeten Algorithmen werden Strain-Werte noch nicht als klinischer Standard empfohlen<sup>24</sup>. Jamal et al. konnten zeigen, dass rechtsventrikuläre Strain-Werte mit der systolischen Funktion korrelieren und die Strain-Rate als zeit-normierter Parameter zusätzlich relativ unabhängig von Vor- und Nachlast des Ventrikels ist<sup>57</sup>. Ein reduzierter longitudinaler Strain der freien Wand des rechten Ventrikels konnte in vier Studien als prädiktiver Parameter für ein Rechts-herzversagen nach Assist-Implantation nachgewiesen werden<sup>58–61</sup>. Der longitudinale Strain ist somit der erste quantitative Parameter, dessen prädiktiver Wert in mehreren Studien übereinstimmend nachgewiesen werden konnte.

#### 4.2 Inzidenz des Rechtsherzversagens

Die Inzidenz eines Rechtsherzversagens nach Assist-Implantation lag in unserem Patientenkollektiv bei 48 Prozent. Eine Studie an 57 pädiatrischen Patienten beschreibt eine Inzidenz von 42 Prozent, legt als Definition des Rechtsherzversagens aber einen ZVD größer 16 mmHg unter Inotropika und/oder NO für über 96 Stunden respektive die zusätzliche Implantation eines RVAD zugrunde<sup>23</sup>. In einer weiteren Studie an 32 Patienten wird eine Inzidenz von lediglich 14 Prozent beschrieben, wobei primär die sekundäre RVAD-Implantation als Definition und eine liberale Indikationsstellung für eine primäre BVAD-Implantation zum Einsatz kam<sup>28</sup>. Demgegenüber steht eine Inzidenz des Rechtsherzversagens von 59 Prozent bei 25 Patienten, welche zwischen 1998 und 2007 in der Anfangsphase pädiatrischer Assist-Implantationen versorgt wurden<sup>62</sup>.

Die Inzidenz des Rechtsherzversagens bei erwachsenen Patienten nach Assist-Implantation wird von INTERMACS mit 17 bis 19 Prozent beschrieben<sup>4</sup>. Die zugrundeliegende Definition des Rechtsherzversagens fordert – abgesehen von einer sekundären RVAD-Implantation – die Inotropika- oder NO-Therapie respektive das Vorliegen der klinischen Surrogat-Parameter für mindestens eine Woche. Eine Inzidenz von 13

Prozent findet sich auch in der größten pädiatrischen Kohorte mit 204 EXCOR-Patienten, welche die pädiatrische Version der INTERMACS-Definition verwendet<sup>13</sup>.

Die vergleichsweise hohe Inzidenz in dem britisch-amerikanischen<sup>23</sup> und dem Patientenkollektiv des DHZB scheint also durch eine im Vergleich zu INTERMACS liberalere Definition des Rechtsherzversagens erklärbar zu sein.

Karimova et al. konnten bei ihren 57 Patienten eine signifikante Korrelation zwischen erhöhtem Harnstoff, Kreatinin und Bilirubin und der Entwicklung eines Rechtsherzversagens zeigen<sup>23</sup>. Bei unserem Patientenkollektiv war kein Zusammenhang zwischen prä-operativen Laborwerten und Rechtsherzfunktion nach Implantation nachzuweisen. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte die frühzeitige Indikationsstellung für die Assist-Implantation im DHZB sein, welche sich in den vergangenen Jahren etabliert hat und zu einer Reduktion sekundärer Organinsuffizienzen geführt haben könnte.

#### 4.3 Outcome-Relevanz des Rechtsherzversagens

In unserem Patientenkollektiv konnten wir keine Relevanz des Auftretens eines Rechtsherzversagens für das Outcome nach Implantation eines Assist nachweisen. Die kombinierte Mortalitätsrate am Assist betrug für beide Gruppen 10 Prozent.

In der amerikanischen EXCOR-Kohorte mit 204 Patienten betrug die Mortalitätsrate am Assist 25 Prozent<sup>13</sup>. 6 Prozent der Patienten starben aufgrund eines Rechtsherzversagens, der Einfluss eines passageren Rechtsherzversagens auf das Outcome wird nicht aufgeschlüsselt.

Demgegenüber berichtet Karimova eine Mortalitätsrate von 12 Prozent bei den 57 Patienten aus dem Children's Hospital Boston und der Great Ormond Street London<sup>23</sup>. Patienten mit passagerem Rechtsherzversagen hatten eine signifikant höhere Rate an Nierenversagen ohne Outcomerelevanz. Die Mortalitätsrate von 29 Prozent der aufgrund eines Rechtsherzversagens mit einem BVAD versorgten Patienten liegt allerdings deutlich über der des Gesamtkollektivs.

Diese Ergebnisse sprechen für eine Korrelation von Outcome und Fallzahl des behandelnden Zentrums. Almond et al. konnte an der amerikanischen EXCOR-Kohorte eine signifikant höhere Mortalität für Zentren mit weniger als 11 Implantationen belegen <sup>13</sup>.

Das pädiatrische Outcome kontrastiert mit demjenigen Erwachsener mit Rechtsherzversagen nach Assist-Implantation <sup>4</sup>: 22 Prozent der Patienten mit einem leichten, 27 Prozent mit einem moderaten und 46 Prozent mit einem schweren Rechtsherzversagen versterben innerhalb von 48 Monaten nach Implantation. Diese Differenz kann primär mit dem unterschiedlichen Therapieziel in den beiden Patientenkollektiven erklärt werden. Nur 28 Prozent aller Erwachsenen Assist-Patienten sind aktiv für eine Transplantation gelistet, demgegenüber haben 33 Prozent das Assist als Destination-Therapie erhalten (INTERMACS 2006 bis 2013 <sup>4</sup>). Demgegenüber wird eine Assist-Implantation bei pädiatrischen Patienten in den meisten Fällen als bridge-to-transplantation Therapie eingesetzt.

Ein Weaning vom Assist-Device war bei 18 Prozent unseres Patientenkollektivs möglich. In der amerikanischen EXCOR-Kohorte lag die Rate bei 6 Prozent <sup>13</sup>, Karimova berichtet von einem vom Assist entwöhnten Patienten (1,8 Prozent) <sup>23</sup>. Der Anteil erfolgreich entwöhnter Patienten war mit 66 Prozent in der Myokarditis-Gruppe besonders hoch. Wilmot et al. berichten bei einer Gruppe von 16 pädiatrischen Myokarditis-Patienten ähnliche Ergebnisse mit einem Weaning-Erfolg in 44 Prozent der Fälle <sup>63</sup>.

Die von Fan et al. publizierten Ergebnisse zur Prävention eines Rechtsherzversagens durch prä-operative Therapie mit dem Phosphodiesterase-3 Inhibitor Milrinon an 84 pädiatrischen Patienten des DHZB <sup>30</sup> sind nur bedingt mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar. Fokus der Arbeit war eine sekundäre RVAD-Implantation, das Auftreten eines medikamentös therapierbaren Rechtsherzversagens wurde nicht untersucht. Milrinon gehört inzwischen zur kinderkardiologischen Standardtherapie vor Assist-Implantation: Von unseren 48 Patienten wurden lediglich 4 vor Implantation nicht mit Milrinon therapiert.

Eine aktuelle Studie mit 14 adulten Assist-Empfängern konnte eine signifikante Reduktion eines Rechtsherzversagens durch eine zusätzliche prä-operative Therapie mit ei-

nem Phosphodiesterase-5-Inhibitor erzielen<sup>64</sup>. Dieses Therapiekonzept wurde bei pädiatrischen Patienten bisher nicht evaluiert.

#### 4.4 Limitationen der Arbeit

Die zentrale Limitation der Studie ist die retrospektive Datenakquise: die elektronischen Patientenakten bieten insbesondere für den Zeitraum vor Oktober 2012 nur eine begrenzte zeitliche Auflösung. Bei der Datenerhebung wurden offensichtlich fehlerhafte (wie beispielsweise falsch zugeordnete Blutgaswerte) und iatrogen bedingte (Aufwachreaktion bei pflegerischen Maßnahmen) Werte nicht berücksichtigt.

Ein weiterer potentieller Einflussfaktor ist die Verwendung zweier echokardiographischer Untersuchungsmodalitäten. Soweit verfügbar wurden transösophageale Echo-Loops ausgewertet, die übrigen Daten stammen aus transthorakalen Untersuchungen. Für gesunde erwachsene Patienten konnte an einer kleinen Fallzahl eine Übereinstimmung der in transthorakaler und transösophagealer Technik erhobenen TAPSE-Werte belegt werden<sup>65</sup>, pädiatrische Arbeiten zu dieser Thematik existieren nicht.

Die unterschiedlichen Echo-Untersucher sind ein zusätzlicher nicht quantifizierbarer Faktor. Während die transösophagealen Untersuchungen überwiegend von zwei sehr routinierten Anästhesisten durchgeführt wurden, ist der Personenkreis bei den transthorakalen deutlich größer. Diese Loops wurden überwiegend von Kinderkardiologen mit sehr variabler echokardiographischer Erfahrung erhoben.

#### 4.5 Fazit

Der Quotient aus TAPSE und apiko-basalem RVEDD scheint als quantitativer Parameter zur Identifikation von pädiatrischen Patienten, deren Verlauf nach Implantation eines Assist durch ein Rechtsherzversagen kompliziert werden könnte, geeignet zu sein. Er bietet somit sowohl das Potential einer intensivierten Therapie zur Prävention eines Rechtsherzversagens als auch einer entsprechend adaptierten chirurgischen Strategie.

Die große Zahl an quantitativen Parametern, deren initial positive Ergebnisse in Folgestudien an erwachsenen Assist-Empfängern nicht bestätigt werden konnten, lassen eine weitere Validierung des Parameters unabdingbar erscheinen. Neben der echokardiographischen ist auch die Prädiktion eines Rechtsherzversagens anhand klinischer Risikofaktoren bei pädiatrischen Patienten bisher nicht möglich. Die steigende Zahl der pädiatrischen Assist-Implantationen sollte zur multizentrischen Entwicklung einer klinischen Risiko-Stratifizierung genutzt werden.

Vor dem Hintergrund der sehr divergenten Studienlage bezüglich einzelner echokardiographischer Parameter und komplexerer Scoring-Modelle kann die Eignung eines singulären quantitativen Parameters zur Prädiktion des Post-Implantations Rechtsherzversagens kritisch diskutiert werden. Die zunehmende Implementierung der 3D-Echokardiographie in der klinischen Routine wird zukünftig eine objektivere Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion und damit die Identifizierung weiterer prädiktiver Parameter ermöglichen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung. 2012;(Version 1.5). Available at: [http://versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/nvl\\_hi\\_lang.pdf&Inkname=nvl\\_herzinsuffizienz\\_lang](http://versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/nvl_hi_lang.pdf&Inkname=nvl_herzinsuffizienz_lang). Accessed August 19, 2012.
2. Bruckenberg E. *Herzbericht 2010*. Hannover; 2011:258.
3. Deutsches Herzzentrum Berlin. Jahresbericht 2011. 2011. Available at: [http://www.dhzb.de/fileadmin/user\\_upload/deutsche\\_Seite/download/Jahresbericht\\_2011.pdf](http://www.dhzb.de/fileadmin/user_upload/deutsche_Seite/download/Jahresbericht_2011.pdf). Accessed August 18, 2012.
4. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(6):555–64. doi:10.1016/j.healun.2014.04.010.
5. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Neuanmeldungen und Herztransplantationen. 2012. Available at: [http://www.dso.de/uploads/tx\\_dsod/Grafiken\\_JB\\_2011\\_d\\_OT.zip](http://www.dso.de/uploads/tx_dsod/Grafiken_JB_2011_d_OT.zip). Accessed September 16, 2012.
6. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):63–70. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.820217.
7. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1535–52. doi:10.1016/j.cjca.2013.08.008.
8. MacLaren G, Dodge-Khatami A, Dalton HJ, et al. Joint statement on mechanical circulatory support in children: a consensus review from the Pediatric Cardiac Intensive Care Society and Extracorporeal Life Support Organization. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(5 Suppl 1):S1–2. doi:10.1097/PCC.0b013e318292dc09.
9. Davies RR, Haldeman S, McCulloch MA, Pizarro C. Ventricular assist devices as a bridge-to-transplant improve early post-transplant outcomes in children. *J Heart Lung Transplant*. 2014. doi:10.1016/j.healun.2014.02.010.
10. Mallidi HR, Anand J, Cohn WE. State of the art of mechanical circulatory support. *Tex Heart Inst J*. 2014;41(2):115–20. doi:10.14503/THIJ-14-4143.
11. Berlin Heart GmbH. Berlin Heart EXCOR Pediatric. Available at: [http://www.berlinheart.de/index.php/mp/content/produkte/excor\\_pediatrie/excor\\_pediatrie\\_pumpen](http://www.berlinheart.de/index.php/mp/content/produkte/excor_pediatrie/excor_pediatrie_pumpen). Accessed June 23, 2014.

12. Miera O, Schmitt KRL, Delmo-Walter E, Ovroutski S, Hetzer R, Berger F. Pump size of Berlin Heart EXCOR pediatric device influences clinical outcome in children. *J Heart Lung Transplant*. 2014. doi:10.1016/j.healun.2014.03.007.
13. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, et al. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation*. 2013;127(16):1702–11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000685.
14. HeartWare Inc. HeartWare Datasheet. Available at: [http://www.heartware.com/sites/default/files/uploads/resources/gl0007rev04\\_hvad\\_datasheet\\_rgb.pdf](http://www.heartware.com/sites/default/files/uploads/resources/gl0007rev04_hvad_datasheet_rgb.pdf). Accessed August 17, 2014.
15. Miera O, Potapov E V, Redlin M, et al. First experiences with the HeartWare ventricular assist system in children. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(4):1256–60. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.12.013.
16. Hayek S, Sims DB, Markham DW, Butler J, Kalogeropoulos AP. Assessment of right ventricular function in left ventricular assist device candidates. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):379–89. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001127.
17. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, et al. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation*. 2002;106(12 Suppl 1):I198–202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354733>. Accessed June 24, 2014.
18. Drakos SG, Janicki L, Horne BD, et al. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol*. 2010;105(7):1030–5. doi:10.1016/j.amjcard.2009.11.026.
19. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(10):1065–72. doi:10.1016/j.healun.2008.07.021.
20. INTERMACS. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support - Appendix A - Adverse Event Definitions. 2013. Available at: <http://www.uab.edu/medicine/intermacs/appendices-4-0/appendix-a-4-0>. Accessed June 24, 2014.
21. Pettinari M, Jacobs S, Rega F, Verbelen T, Droogne W, Meyns B. Are right ventricular risk scores useful? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(4):621–6. doi:10.1093/ejcts/ezs104.
22. Kalogeropoulos AP, Siwamogsatham S, Weinberger JF, et al. Clinical Scores and Echocardiography for Right Ventricular Failure Risk Prediction after Implantation of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(4):S273. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249813007298?showall=true>.

23. Karimova A, Pockett CR, Lasuen N, et al. Right ventricular dysfunction in children supported with pulsatile ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(5):1691–1697.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.11.012.
24. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and t. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–713; quiz 786–8. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
25. Potapov E V, Stepanenko A, Dandel M, et al. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(12):1275–81. doi:10.1016/j.healun.2008.08.012.
26. Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(1):64–9. doi:10.1016/j.healun.2010.09.006.
27. Raina A, Seetha Rammohan HR, Gertz ZM, Rame JE, Woo YJ, Kirkpatrick JN. Postoperative right ventricular failure after left ventricular assist device placement is predicted by preoperative echocardiographic structural, hemodynamic, and functional parameters. *J Card Fail*. 2013;19(1):16–24. doi:10.1016/j.cardfail.2012.11.001.
28. Sachdeva R, Frazier EA, Jaquiss RDB, Imamura M, Swearingen CJ, Vyas H V. Echocardiographic evaluation of ventricular assist devices in pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(1):41–9. doi:10.1016/j.echo.2012.08.012.
29. Feldman D, Pamboukian S V, Teuteberg JJ, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(2):157–87. doi:10.1016/j.healun.2012.09.013.
30. Fan Y, Zhang A-M, Weng Y-G, et al. Factors associated with the need of biventricular mechanical circulatory support in children with advanced heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(5):1028–35. doi:10.1093/ejcts/ezs481.
31. Sluysmans T, Colan SD. Structural Measurements and Adjustment for Growth. In: Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T, eds. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult*. Wiley-Blackwell Publishing; 2009:53 – 62.
32. Abbott RD, Gutgesell HP. Effects of heteroscedasticity and skewness on prediction in regression: modeling growth of the human heart. *Methods Enzymol*. 1994;240:37–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7823839>. Accessed August 29, 2014.

33. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr*. 1978;93(1):62–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/650346>. Accessed August 30, 2014.
34. Sluysmans T, Colan SD. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *J Appl Physiol*. 2005;99(2):445–57. doi:10.1152/jappphysiol.01144.2004.
35. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012;5(2):179–84. doi:10.4103/0974-2069.99622.
36. Robert Koch Institut. *Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland.*; 2010:56. Available at: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS\\_Referenzperzentile.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile).
37. INO Therapeutics. The Effects of Nitric Oxide for Inhalation During Left Ventricular Assists Device (LVAD) Implantation - iNOT-41 - ClinicalTrials.gov. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00060840>. Accessed June 25, 2014.
38. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995;92(8):2226–35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7554206>. Accessed August 17, 2014.
39. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(23):2445–52. doi:10.1001/jama.2009.856.
40. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovasc. *Anesth Analg*. 1999;89(4):870–84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10512257>. Accessed June 25, 2014.
41. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980;62(2):212–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7397962>. Accessed September 7, 2014.
42. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):715–9. doi:10.1016/j.echo.2009.03.026.

43. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79–108. doi:10.1016/j.euje.2005.12.014.
44. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 1991;16(10):653–720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1748012>. Accessed August 31, 2014.
45. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117(11):1436–48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576.
46. Petitjean C, Rougon N, Cluzel P. Assessment of myocardial function: a review of quantification methods and results using tagged MRI. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7(2):501–16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15881535>. Accessed August 31, 2014.
47. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 1984;107(3):526–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6695697>. Accessed August 31, 2014.
48. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, et al. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of Z-score values. *Neonatology.* 2011;100(1):85–92. doi:10.1159/000322006.
49. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, et al. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev española Cardiol.* 2011;64(8):674–80. doi:10.1016/j.recesp.2011.04.006.
50. López-Candales A, Rajagopalan N, Saxena N, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. *Am J Cardiol.* 2006;98(7):973–7. doi:10.1016/j.amjcard.2006.04.041.
51. Hashimoto I, Nakagawa H, Shibata K, et al. Abstract 10983: Complementary Relationship of Right Ventricular Contraction Between Longitudinal and Radial Directions. *Circulation.* 2012;126(21\_MeetingAbstracts):A10983–. Available at: [http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/126/21\\_MeetingAbstracts/A10983](http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/126/21_MeetingAbstracts/A10983). Accessed August 31, 2014.
52. Brittain EL, Hemnes AR, Keebler M, Lawson M, Byrd BF, Disalvo T. Right ventricular plasticity and functional imaging. *Pulm Circ.* 2012;2(3):309–26. doi:10.4103/2045-8932.101407.
53. Ling LF, Obuchowski NA, Rodriguez L, Popovic Z, Kwon D, Marwick TH. Accuracy and interobserver concordance of echocardiographic assessment of

- right ventricular size and systolic function: a quality control exercise. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(7):709–13. doi:10.1016/j.echo.2012.03.018.
54. Kim J, Cohen SB, Atalay MK, Maslow AD, Poppas A. Quantitative Assessment of Right Ventricular Volumes and Ejection Fraction in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction by Real Time Three-Dimensional Echocardiography versus Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Echocardiography.* 2014. doi:10.1111/echo.12715.
  55. Renella P, Marx GR, Zhou J, Gauvreau K, Geva T. Feasibility and reproducibility of three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular size and function in pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(8):903–10. doi:10.1016/j.echo.2014.04.008.
  56. Fusini L, Tamborini G, Gripari P, et al. Feasibility of intraoperative three-dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation of right ventricular volumes and function in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(8):868–77. doi:10.1016/j.echo.2011.05.002.
  57. Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(6):H2842–7. doi:10.1152/ajpheart.00218.2003.
  58. Kato TS, Jiang J, Schulze PC, et al. Serial echocardiography using tissue Doppler and speckle tracking imaging to monitor right ventricular failure before and after left ventricular assist device surgery. *JACC Heart Fail.* 2013;1(3):216–22. doi:10.1016/j.jchf.2013.02.005.
  59. Grant ADM, Smedira NG, Starling RC, Marwick TH. Independent and incremental role of quantitative right ventricular evaluation for the prediction of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):521–8. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.073.
  60. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V, Siwamogsatham S, et al. Abstract 18379: Echocardiography for Right Ventricular Failure Prediction After Implantation of Left Ventricular Assist Devices: Preliminary Results From a Prospective Cohort Study. *Circulation.* 2013;128(22\_MeetingAbstracts):A18379–. Available at: [http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/128/22\\_MeetingAbstracts/A18379?sid=305948fc-3335-4ab3-a3c2-323511a5ff69](http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/128/22_MeetingAbstracts/A18379?sid=305948fc-3335-4ab3-a3c2-323511a5ff69). Accessed September 7, 2014.
  61. Cameli M, Lisi M, Righini FM, et al. Speckle tracking echocardiography as a new technique to evaluate right ventricular function in patients with left ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(4):424–30. doi:10.1016/j.healun.2012.12.010.
  62. Stein ML, Robbins R, Sabati AA, et al. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS)-defined morbidity and mortality associated with pediatric ventricular assist device support at a single US center:

- the Stanford experience. *Circ Heart Fail*. 2010;3(6):682–8.  
doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.918672.
63. Wilmot I, Morales DLS, Price JF, et al. Effectiveness of mechanical circulatory support in children with acute fulminant and persistent myocarditis. *J Card Fail*. 2011;17(6):487–94. doi:10.1016/j.cardfail.2011.02.008.
  64. Hamdan R, Mansour H, Nassar P, Saab M. Prevention of Right Heart Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation by Phosphodiesterase 5 Inhibitor. *Artif Organs*. 2014. doi:10.1111/aor.12277.
  65. Tousignant C, Desmet M, Bowry R, Harrington AM, Cruz JD, Mazer CD. Speckle tracking for the intraoperative assessment of right ventricular function: a feasibility study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(2):275–9. doi:10.1053/j.jvca.2009.10.022.

## 6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Matthias Hommel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Echokardiographische Prognose eines Rechtsherzversagens nach Implantation eines pädiatrischen Left Ventricular Assist Device* 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](http://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 etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation 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

## **7 Lebenslauf**

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

## 8 Publikationsliste

- Deja, M., Hommel, M., Goldmann, A., Pille, C., von Dossow, V., Lojewski, C., & Spies, C. (2008). [Lung diseases--multimodal adult respiratory distress syndrome(ARDS)--therapy requires evidence-based studies with clear criteria of results]. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*, 43(11-12), 756–7. doi:10.1055/s-0028-1104615
- Deja, M., Hommel, M., Weber-Carstens, S., Moss, M., von Dossow, V., Sander, M., ... Spies, C. (2008). Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach. *The Journal of International Medical Research*, 36(2), 211–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18380929>
- Deja, M., Lojewski, C., Hommel, M., Menk, M., & Weimann, J. (2008). [Epidemiology and Pathophysiology of the acute respiratory distress syndrome (ARDS)]. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*, 43(11-12), 758–66; quiz 768. doi:10.1055/s-0028-1104616
- Gottschalk, A., Raabe, A., Hommel, M., Rempf, C., Freitag, M., & Standl, T. (2005). Influence of the hemoglobin solution HBOC-201 on tissue oxygenation in the rat R1H-tumor. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization Biotechnology*, 33(4), 379–89. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317957>
- Hommel, M., Deja, M., von Dossow, V., Diemel, K., Heidenhain, C., Spies, C., & Weber-Carstens, S. (2008). Bronchial fistulae in ARDS patients: management with an extracorporeal lung assist device. *The European Respiratory Journal : Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 32(6), 1652–5. doi:10.1183/09031936.00021008
- Raabe, A., Gottschalk, A., Hommel, M., Dubben, H.-H., & Strandl, T. (2005). No effect of the hemoglobin solution HBOC-201 on the response of the rat R1H tumor to fractionated irradiation. *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et Al]*, 181(11), 730–7. doi:10.1007/s00066-005-1418-3
- Weber-Carstens, S., Bercker, S., Hommel, M., Deja, M., MacGuill, M., Dreykluft, C., & Kaisers, U. (2009). Hypercapnia in late-phase ALI/ARDS: providing spontaneous breathing using pumpless extracorporeal lung assist. *Intensive Care Med*, 35(6), 1100–1105. doi:10.1007/s00134-009-1426-3

## **9 Danksagung**

Meinem Institutsleiter, Prof. Dr. Hermann Kuppe, danke ich für die organisatorische und moralische Unterstützung des Projekts.

Meinem Doktorvater, PD Dr. Marian Kukucka, für die zahlreichen gewinnbringenden Diskussionen während der Entstehung dieser Arbeit.

Prof. Dr. Helmut Habazettl für kritische Kommentare und die Teilhabe an seinem fundierten statistischen Fachwissen.