

Aus dem Charité Centrum 7 für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

DISSERTATION

**Der Einfluss einer zielorientierten Volumentherapie  
auf das klinische Outcome von Patienten nach  
endovaskulärem Aortenklappenersatz  
– Eine ambispektive Analyse**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Giovanni-Battista Fucini

aus Florenz – Italien

Datum der Promotion: .....04.06.2021.....

*Croyez ceux qui cherchent la vérité, doutez de ceux qui la trouvent*

*- A.Gide-*

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABSTRACT.....</b>	<b>10</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Die Aortenklappenstenose .....</b>	<b>13</b>
1.1.1 Prävalenz und Pathophysiologie .....	13
1.1.2 Klinik und Diagnose.....	14
1.1.3 Therapie .....	15
1.1.3.1 Konservative Therapie.....	15
1.1.3.2 Operative Therapie .....	15
<b>1.2 Der perkutane Aortenklappenersatz (TAVI) .....</b>	<b>17</b>
1.2.1 Zugänge und Operationstechnik .....	17
1.2.2 Indikationen und Kontraindikationen.....	17
1.2.3 Outcomes nach TAVI.....	19
1.2.4 Anästhesiologisches Management .....	20
<b>1.3 Physiologie der Gewebeoxygenierung .....</b>	<b>23</b>
1.3.1 Gewebeoxygenierung .....	23
1.3.2 Der Frank-Starling-Mechanismus.....	24
<b>1.4 Vorlast und Volumenreagibilität .....</b>	<b>27</b>
1.4.1 Vorlast, Herzzeitvolumen, Euvolämie .....	27
1.4.2 Vorlastparameter.....	27
1.4.2.1 Füllungsdrücke und volumetrische Vorlastparameter .....	27
1.4.2.2 Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulse Pressure Variation (PPV).....	28
<b>1.5 Goal-Directed-Therapy .....</b>	<b>32</b>
1.5.1 Goal-Directed-Therapy (GDT) bei herzchirurgischen Eingriffen und bei TAVI .....	33
<b>1.6 Fragestellung.....</b>	<b>36</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODIK.....</b>	<b>37</b>
<b>2.1 Patienten.....</b>	<b>37</b>
2.1.1 Auswahl des Patientenkollektivs .....	37

2.1.2	Einschlusskriterien.....	37
2.1.3	Ausschlusskriterien.....	37
<b>2.2</b>	<b>Studienprotokoll.....</b>	<b>38</b>
2.2.1	Narkoseführung und postoperative Behandlung.....	38
2.2.2	Interventionsprotokoll .....	40
<b>2.3</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>42</b>
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>44</b>
<b>3.1</b>	<b>Morphometrie und Demographie .....</b>	<b>44</b>
<b>3.2</b>	<b>Operationsspezifische Daten und postoperativer Verlauf.....</b>	<b>46</b>
3.2.1	Volumengabe.....	47
<b>3.3</b>	<b>Interventionsverlauf .....</b>	<b>49</b>
<b>3.4</b>	<b>Periprozedurale Morbidität und Mortalität.....</b>	<b>53</b>
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>58</b>
<b>4.1</b>	<b>Zielorientierte Volumenoptimierung.....</b>	<b>58</b>
4.1.1	SV-orientierte Volumenoptimierung bei TAVI.....	58
4.1.2	Timing des Flüssigkeitsbolus .....	59
4.1.3	Auswahl des Flüssigkeitsbolus .....	60
<b>4.2</b>	<b>Patienten und Outcomes .....</b>	<b>61</b>
4.2.1	Präoperative Risikofaktoren .....	61
4.2.2	Komplikationen.....	62
4.2.3	Mortalität.....	63
4.2.4	Postoperatives Delir .....	64
4.2.4.1	Postoperatives Delir in der Herzchirurgie .....	64
4.2.4.2	Postoperatives Delir und Goal-Directed Therapy.....	65
4.2.4.3	Postoperatives Delir und Narkosedauer .....	66
<b>5.</b>	<b>LIMITATIONEN .....</b>	<b>68</b>
5.1.1	Pulskonturanalyse bei AS.....	68
5.1.2	Studiendesign und Perspektive .....	68

<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>70</b>
<b>7. EIDESSTÄTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>81</b>
<b>8. LEBENSLAUF.....</b>	<b>83</b>
<b>9. DANKSAGUNG .....</b>	<b>85</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Frank-Starling-Mechanismus.....	26
Abbildung 2: Frank-Starling-Kurve und intrathorakale Druckänderungen während des Atemzyklus.....	31
Abbildung 3: Interventionsprotokoll in der Interventionsgruppe.....	41
Abbildung 4: Intraoperative Volumengabe in ml in beiden Studiengruppen. ....	48
Abbildung 5: Schlagvolumen während der Intervention. ....	51
Abbildung 6: Schlagvolumenvariation während der Intervention.....	52
Abbildung 7: Anzahl Komplikationen pro Patienten in der Interventions- (schwarz) und Kontrollgruppe (grau). ....	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht von randomisiert kontrollierten GDT-Studien bei herzchirurgischen Eingriffen.....	35
Tabelle 2: Demographische Patientencharakteristika.....	45
Tabelle 3: Intra- und postoperative Patientencharakteristika.....	46
Tabelle 4: Intraoperative Volumengabe.....	47
Tabelle 5: Verlauf der Vitalparameter während der Operation.....	49
Tabelle 6: Auftreten von Komplikationen nach Kategorien in der Interventions- und Kontrollgruppe.....	55
Tabelle 7: Todesfälle und Todesursache in den beiden Studiengruppen.....	57

## Abkürzungsverzeichnis

AMG	<i>Arzneimittelgesetz</i>
AS	<i>Aortenstenose</i>
BAV	<i>Balloon Aortic Valvuloplasty</i>
BD <sub>sys</sub>	<i>Systolischer Blutdruck</i>
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CI	<i>Cardiac Index</i>
CO	<i>Cardiac Output</i>
EK	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
GDT	<i>Goal Directed Therapy</i>
HAES	<i>Hydroxyäthylstärke</i>
HF	<i>Herzfrequenz</i>
HLM	<i>Herz-Lungen Machine</i>
HZV	<i>Herzzeitvolumen</i>
IG	<i>Interventionsgruppe</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i>
ITS	<i>Intensivtherapiestation</i>
KG	<i>Kontrollgruppe</i>
KÖF	<i>Klappenöffnungsfläche</i>
LACS	<i>Local Anaesthesia with Conscious Sedation</i>
LSB	<i>Linksschenkelblock</i>
LVEF	<i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
LVOT	<i>Left Ventricular Output Tract</i>
MAD	<i>Mittlerer Arterieller Druck</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PACU	<i>Post Anaesthesia Care Unit</i>
pAVK	<i>Periphere Arterielle Verschlusskrankheit</i>
PP	<i>Pulse Pressure</i>
PPV	<i>Pulse Pressure Variation</i>
PVL	<i>Paravalvuläre Leckage</i>
RVP	<i>Rapid Ventricular Pacing</i>

SAVR *Surgical Aortic Valve Replacement*

SD *Standard Deviation*

SOP *Standard Operating Procedure*

STS *Society of Thoracic Surgeons*

SV *Schlagvolumen*

SVV *Schlagvolumenvariation*

TAVI *Transcatheter Aortic Valve Implantation*

TAVR *Transcatheter Aortic Valve Replacement*

ZVD *Zentralvenöser Druck*

## Abstract

Die Aufrechterhaltung bzw. Optimierung eines ausgeglichenen Volumenstatus während chirurgischer Eingriffe sowie auf der Intensivstation gehört zu den wichtigsten Aufgaben eines Anästhesisten bzw. Intensivmediziners. Eine Protokoll-orientierte Optimierung von ausgewählten hämodynamischen Parametern im Sinne einer Goal-directed-Therapy (GDT) hat in diesem Kontext zu einer Verbesserung des Patienten-Outcomes in unterschiedlichen perioperativen Settings geführt.

Patienten, die eine perkutane transfemorale oder transapikale Aortenklappenimplantation (TAVI) bekommen, sind häufig ältere und multimorbide Patienten, bei denen ein offen chirurgisches Vorgehen aufgrund erheblicher operativer Risiken nicht indiziert ist. Gerade in dieser Kohorte ist die Optimierung des Volumenstatus von besonderer Wichtigkeit. Die Anwendbarkeit sowie die Sinnhaftigkeit einer GDT ist bislang jedoch noch nicht untersucht worden.

Bei 40 TAVI Patienten wurden mittels Pulskonturanalyse das Schlagvolumen (SV) und die Schlagvolumenvariation (SVV) prä- und intraoperativ wiederholt bestimmt und das Schlagvolumen wurde durch die intravenöse Gabe von 250ml kolloidaler Flüssigkeit (6 % HAES 130/0,4) optimiert (Interventionsgruppe). Diese Gruppe wurde mit einer retrospektiven TAVI-Kohorte vor Implementierung einer GDT (n=40) verglichen (Kontrollgruppe).

Bei den Patienten der Interventionsgruppe konnte durch die zielgerichtete Volumengabe eine Steigerung des Schlagvolumens nach der Narkoseeinleitung erreicht werden (SV nach Einleitung 60 [42; 67] vs. SV nach Optimierung 70 [58; 92],  $p=0,003$ ). Entsprechend des Protokoll-Designs erhielten die Patienten der Interventionsgruppe mehr kolloidale (750 [500; 1000] vs. 500 [0; 500],  $p<0,001$ ) und weniger Kristalloide (500 [0; 500] vs. 500 [500; 1000],  $p<0,001$ ) Infusionslösungen. Die gesamte Volumengabe blieb allerdings nicht unterschiedlich. Die Interventionsgruppe war mit einer geringeren Rate an postoperativem Delir assoziiert (17 vs. 6).

Das Protokoll konnte also für die perioperative Optimierung des Schlagvolumens erfolgreich angewendet werden. Die Optimierung des Schlagvolumens war dabei mit einer Reduktion des Auftretens eines postoperativen Delirs assoziiert.

Prospektiv angelegte randomisierte Studien mit für diese Outcomes gepowertter Patientenzahl und längerem Follow-Up sind nötig, um die Effektivität dieser Strategie in diesem Sinne zu bestätigen.

## Abstract

The maintenance of normovolaemia during surgical procedures or in intensive care medicine is one of the most important tasks of an anesthesiologist or intensive care specialist. A protocol-guided optimization of select hemodynamic parameters, in the sense of a goal-directed-therapy (GDT), has led to an improvement of the patient outcome in diverse perioperative settings.

Patients who receive a transfemoral or transapical aortic valve replacement (TAVR) are mostly older and multi-morbid, for whom open surgical valve replacement (SAVR) is not indicated because of significant risks. For this cohort in particular, optimization of volume status is of special importance, although the applicability and meaningfulness of GDT has not yet been demonstrated.

40 patients undergoing TAVR stroke volume (SV) and stroke volume variation (SVV) were repeatedly measured pre- and intraoperatively and SV was optimized through an intravenous dose of 250ml colloids (6 % HES 130/0,4) (intervention group). This group was retrospectively compared with 40 TAVR patients, who were treated before implementing GDT. The primary outcome was the occurrence of at least one postoperative complication, defined as delirium, postoperative infection, postoperative bleeding, acute renal failure, cardiac or pulmonary complications.

GDT led to a significant increase in SV after the induction of anaesthesia in the intervention group (SV after induction 60 [42 ; 67] vs SV after optimization 70 [58 ; 92],  $p=0,003$ ). According to protocol, patients of the intervention group received significantly more colloidal (750 [500; 1000] vs. 500 [0; 500],  $p<0,001$ ), and less crystalloid (500 [0; 500] vs. 500 [500; 1000],  $p<0,001$ ) infusions. However, the overall fluid loading did not diverge. Patients in the intervention group had a lower rate of postoperative delirium than those in the control group (17 vs 6,  $p=0,006$ ).

Thus, the protocol was used successfully for the perioperative optimization of SV. The optimization of SV was associated with a lower rate of postoperative delirium. Prospective randomized studies with patient numbers powered for these outcomes and a longer follow-up will be necessary to confirm the efficiency of this strategy.

## 1. Einleitung

### 1.1 Die Aortenklappenstenose

#### 1.1.1 Prävalenz und Pathophysiologie

Die Aortenstenose (AS) ist das häufigste erworbene Herzklappenvitium in Europa und Nordamerika, mit einer Prävalenz von 4-5 % bei Patienten über 65 Jahren [1].

Die Ätiologie der AS des Erwachsenen basiert in 80 % der Fälle auf einer progressiven Verkalkung im Bereich der Klappentaschen. Neben passiven „degenerativen“ Mechanismen spielen allerdings auch aktive Prozesse wie chronische Entzündung, Lipidakkumulation und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine wichtige Rolle. Die Folge ist eine progrediente Einschränkung der Klappenbewegung und eine damit verbundene Reduktion der Klappenöffnung. Ab einer Klappeneröffnungsfläche von  $< 1,5\text{cm}^2$  treten die ersten hämodynamischen Folgen auf. Die Verengung der Klappenöffnungsfläche verursacht eine Steigerung des linksventrikulären transmuralen Druckes mit nachfolgender reaktiver linksventrikulärer Hypertrophie. Dies führt zu einer Abnahme der linksventrikulären Compliance und zu einer diastolischen Dysfunktion. Die Kombination aus gesteigerter Nachlast und eingeschränkter Vorlast-Reserve führt schließlich zu einer progredienten Abnahme der linksventrikulären Funktion [2].

Studien haben gezeigt, dass selbst asymptomatische Patienten mit mittel- bis schwerer AS ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und Tod haben [3]. Nach dem Auftreten von Symptomen (Angina, Synkope, Herzinsuffizienz) beträgt die jährliche Mortalität bis zu 25 % mit einer Lebenserwartung von zwei bis drei Jahren [4].

Aufgrund des progredienten und degenerativen Charakters ist die erworbene AS eine typische Pathologie des höheren Alters und angesichts des demographischen Wandels in den westlichen Ländern zu einem immer häufigeren Problem in der klinischen Praxis des Anästhesisten und des Intensivmediziners geworden.

### 1.1.2 Klinik und Diagnose

Durch die Erhöhung der linksventrikulären Nachlast und des postkapillären pulmonalen Drucks entsteht eine belastungsinduzierte Dyspnoe, welche das häufigste Frühsymptom bei Patienten mit Aortenklappenstenose ist [2]. Der gesteigerte Sauerstoffbedarf des hypertrophierten Ventrikels mit gleichzeitiger Abnahme der Koronarperfusion wegen der kürzeren Diastolendauer oder bei vorhandenen Koronarstenosen kann zu pectanginösen Beschwerden führen. Darüber hinaus kann die belastungsinduzierte Erhöhung des intrakavitären Drucks zur Aktivierung von wandständigen Barorezeptoren mit reflektorischer Hypotension und Bradykardie zur Synkope führen. Mit Fortschreiten der Erkrankung leitet sich der erhöhte linksventrikuläre Druck auf die Lungengefäße mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz sowie kardialer Dekompensation fort.

Die Echokardiographie ist der Mittel der Wahl zur Diagnostik und Einschätzung des Schweregrades der AS [5]. Anhand der Klappenöffnungsfläche (KÖF), des mittleren transvalvulären Druckgradienten ( $\Delta P$ ) und der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit ( $V_{\max}$ ) unterscheidet man in:

- Leichte AS ( $\Delta P < 20\text{mmHg}$ ,  $V_{\max}$  2,6-2,9 m/s, KÖF  $> 1,5\text{cm}^2$ )
- Moderate AS ( $\Delta P$  20-40mmHg,  $V_{\max}$  3-4 m/s, KÖF 1-1,5  $\text{cm}^2$ )
- Schwere AS ( $\Delta P > 40\text{mmHg}$ ,  $V_{\max} > 4\text{m/s}$ , KÖF  $< 1\text{cm}^2$ )

Da  $\Delta P$  und  $V_{\max}$  unter anderem von der Kontraktilität des Ventrikels entscheidend beeinflusst werden, wird für die klinische Entscheidungsfindung zusätzlich die Bestimmung von Schlagvolumenindex (SVI) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) empfohlen. Nach diesen erweiterten Kriterien können vier Patientengruppen identifiziert werden [1]:

- High-Gradient AS (KÖF  $< 1\text{cm}^2$ ,  $\Delta P > 40\text{mmHg}$ ).
- Low-Flow, Low Gradient AS mit eingeschränkter EF (KÖF  $< 1\text{cm}^2$ ,  $\Delta P < 40\text{mmHg}$ , EF  $< 50\%$ , SVI  $< 35\text{ml/m}^2$ )
- Low-Flow, Low-Gradient AS mit erhaltener EF (KÖF  $< 1\text{cm}^2$ ,  $\Delta P < 40\text{mmHg}$ , EF  $> 50\%$ , SVI  $< 35\text{ml/m}^2$ )
- Normal-Flow, Low-Gradient AS (KÖF  $< 1\text{cm}^2$ ,  $\Delta P < 40\text{mmHg}$ , EF  $> 50\%$ , SVI  $> 35\text{ml/m}^2$ )

In letzter Zeit haben die multi-slice-Computertomographie (MSCT) oder die cardio-Magnetresonanztomographie (c-MRT) zur Darstellung der Anatomie der Aortenklappe, des aortalen Abflusstraktes (LVOT) sowie der Aortenwurzel und auch zur Einschätzung des Kalzifizierungsgrades der Aortenklappe und der Koronargefäße, vor allem in der Planung vor interventionellem Klappenersatz zunehmend an Bedeutung gewonnen [1].

### **1.1.3 Therapie**

Patienten mit fortgeschrittener AS sind häufig ältere und multimorbide Patienten, bei denen ein operatives Vorgehen mit erheblichen Risiken verbunden ist. Die Therapieplanung soll deshalb als interdisziplinäre Kooperation zwischen Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten (Herz-Team) in Zentren mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung dieser Pathologie erfolgen [1].

#### **1.1.3.1 *Konservative Therapie***

Bislang gibt es keine medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose, die das Fortschreiten der Erkrankung beeinflussen und das Outcome verbessern kann. Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und symptomatischer Herzinsuffizienz sollen bis zur Intervention die Herzinsuffizienztherapie nach Leitlinien erhalten [6].

#### **1.1.3.2 *Operative Therapie***

Asymptomatische Patienten mit AS und a) einer reduzierten LVEF ohne andere Ursache oder b) die unter Belastung symptomatisch werden, können mit einem chirurgischen Klappenersatz (SAVR) behandelt werden.

Bei symptomatischen Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen AS und ohne stark eingeschränkte Lebenserwartung (< 1 Jahr) oder gravierenden Nebenerkrankungen besteht die Indikation zum interventionellen oder chirurgischen Klappenersatz [1].

Die Entscheidung zwischen konventionell-chirurgischem oder interventionellem minimal-invasiven Aortenklappenersatz soll laut Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie nach „gemeinsamer Einschätzung des individuellen Morbiditäts-/Mortalitätsrisikos im kardiologischen/herzchirurgischen „Herzteam“ erfolgen [7]. Die Entscheidung soll anhand des gesamten klinischen Bildes (Alter,

Ausprägung der Symptome, echokardiographischen Parametern, Nebenerkrankungen, Anatomie des thorakalen und des Gefäßzuganges, Patientenwunsch usw.) individuell getroffen werden.

Risiko-Scores, wie zum Beispiel der Euro-Score II oder der Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score können hinzugezogen werden, um die Patienten mit hohem chirurgischem Risiko zu identifizieren, die von einem minimal-invasiven Verfahren profitieren könnten.

Grundsätzlich ist TAVI bei allen Patienten >85 Jahre oder >75 Jahre mit erhöhtem perioperativen Risiko die Therapie der Wahl [7]. Neue Studien haben allerdings eine Überlegenheit von TAVR gegenüber SAVR auch bei Patienten mit hochgradiger AS und niedrigem operativen Risiko gezeigt [8, 9].

Für die Durchführung von TAVI muss nach der letzten Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) immer ein Team aus einer/m Fachärztin/Facharzt für Herzchirurgie, einer/m Fachärztin/Facharzt für Kardiologie und einer/m Fachärztin/Facharzt für Anästhesie mit ausreichender Erfahrung im Bereich der Kardioanästhesie zur Verfügung stehen (24-Stunden-Präsenz). Die Anforderungen können auch in einer Kooperation aus mehreren Krankenhäusern erfüllt werden, wenn diese eine „umfassende, räumlich und organisatorisch gemeinsame Einrichtung betreiben“. Zudem müssen Herzkatheterlabor, Operationssaal und Intensivstation sich in einem zusammenhängenden Gebäudekomplex in räumlicher Nähe befinden (Richtlinie zu minimalinvasiven Herzklappeninterventionen, MHI-RL, Stand: 5. Dezember 2018). Die enge Kooperation zwischen Kardiologie und Kardiochirurgie ist unabdingbar, da in bis zu 1-2% der Interventionen eine notfallmäßige chirurgische Konversion notwendig werden kann [1].

## **1.2 Der perkutane Aortenklappenersatz (TAVI)**

Seit seinem ersten Einsatz im Jahr 2002 hat sich der perkutane Aortenklappenersatz (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) als Therapieoption bei Patienten, die ein zu hohes Operationsrisiko für einen konventionellen Aortenklappenersatz haben, durchgesetzt [10, 11].

TAVI ist der alleinigen medikamentösen Einstellung der Herzinsuffizienz oder der Balloon-Valvuloplastie bei Hochrisiko-Patienten überlegen [12] und war dem chirurgischen Klappenersatz nicht unterlegen oder sogar überlegen bei mittleren bis Hochrisiko-Patienten [13, 14].

### **1.2.1 Zugänge und Operationstechnik**

TAVI kann über einen retrograden transfemorale bzw. transaxillären oder einen antegraden transapikalen Zugang durchgeführt werden. Der transfemorale Zugang wird jedoch aufgrund der geringen Invasivität bevorzugt und in ca. 80 % der Fälle gewählt [11].

Nach Etablierung eines zentralvenösen Zugangs werden intravenöse Schrittmacher-Drähte eingeschwenkt und in der rechten Herzkammer platziert. Je nach Methodik wird dann ein arterieller (transfemorale/-axillär, etc.) oder thorakaler (transapikaler) Zugang zur Aortenklappe etabliert. Nach Sondierung der Aortenklappe wird diese mittels Ballonangioplastie gesprengt und die neue Klappe platziert.

Zur sicheren Platzierung der Klappe wird typischerweise während der Prozedur häufig ein kurzzeitiger Kammerstillstand mittels Rapid Ventricular Pacing (RVP) über die eingeschwenkten Schrittmacherdrähte erforderlich. Dies dient dazu, eine bessere Sicht auf den Klappenannulus und dadurch eine sichere Platzierung der Klappe zu ermöglichen. Wie häufig der RVP erfolgt, hängt im Wesentlichen vom Klappentyp ab. Typischerweise ist ein zweimaliges RVP nötig. Das erste RVP ermöglicht die Valvuloplastie. Die letzte und die längste RVP-Phase findet während der Klappenplatzierung statt.

### **1.2.2 Indikationen und Kontraindikationen**

Der perkutane Klappenersatz (TAVI) ist aktuell die Methode der Wahl bei älteren (> 75 Jahre), symptomatischen Patienten mit hohem chirurgischen Risiko (STS-Score

oder EuroScore II  $> 4\%$ ) oder für jene, die wegen anderer Risikofaktoren (z.B. Porzellan-Aorta, Frailty, Z. n. Brustkorbbestrahlung) und nach Meinung des Herz-Teams nicht mit einem chirurgischen Klappenersatz behandelt werden sollten. Absolute Kontraindikationen für TAVI sind die nicht passende Morphologie des Gefäßzugangs, des Klappenringes oder der Aortenwurzel, die Anwesenheit von linksventrikulären Thromben, eine aktive Endokarditis, eine klinisch geschätzte Lebenserwartung  $< 1$  Jahr ohne zu erwartende Besserung der Lebensqualität durch TAVI. Eine hämodynamische Instabilität oder die Notwendigkeit von parallelen Interventionen (Revaskularisation bei schwerer koronarer Erkrankung, Mitral- oder Trikuspidalklappenpathologie, Aortenaneurysma) stellen relative Kontraindikationen dar und müssen bei dem Entscheidungsprozess berücksichtigt werden [1].

Unterschiedliche Scores wurden zur Risikostratifizierung von TAVI-Patienten diskutiert. Der Euro-Score I (additiv oder logistisch) wurde zur Risikostratifizierung von herzchirurgischen Patienten entwickelt und ein Score von  $> 20\%$  wurde als „Cut-off“ für die Indikation von TAVI gegenüber traditionellem Klappenersatz empfohlen [15]. Bleiziffer et al. fanden allerdings eine schlechte Korrelation für den Euro-Score I mit der Mortalität nach interventionellem Klappenersatz [16] und es ist bewiesen, dass der Euro-Score I die Mortalität von elektiven Patienten vor chirurgischem Klappenersatz überschätzt [17]. Der Euro-Score II wurde aus einer Kohorte von  $> 20.000$  herzchirurgischen Patienten entwickelt und beinhaltet zusätzliche Informationen wie Mobilität, NYHA-Klasse, Vorhandensein und Schwere einer pulmonalen Hypertension und Vorhandensein eines Diabetes mellitus. Stahli et al. fanden eine bessere Vorhersagekraft dieses Scores für die 30-d-Mortalität von TAVI-Patienten gegenüber dem Euro-Score I und konnten TAVI-Patienten in drei Risikoklassen einteilen (Euro-Score II  $< 4\%$  niedrig, 4 -9 % mittel,  $> 9\%$  hoch). Ein „Cut-off“-Wert für die Indikation für TAVI gegenüber chirurgischem Klappenersatz wird von den Autoren allerdings nicht empfohlen [18]. Man darf hier auch nicht vergessen, dass, obwohl häufig in der präoperativen Evaluation vor TAVI benutzt, diese beiden Scores auf kardiochirurgische Patienten modelliert wurden und nicht alle die häufigen Komorbiditäten sowie die spezifischen Risikofaktoren von TAVI-Patienten (wie z. B. Gefäßanatomie, Porzellanaorta, thorakale Malformationen) berücksichtigen [19].

### 1.2.3 Outcomes nach TAVI

Nach klinischer Einführung der TAVI ist die 30-Tage-Mortalität deutlich gesunken und liegt nach neuen Untersuchungen bei ca. 1-2 % [20]. Trotzdem ist die TAVI nach wie vor mit verschiedenen und teilweise schwerwiegenden Komplikationen assoziiert. Zerebraler Insult (1-5 %), Schrittmacher-Bedarf (13-40 % je nach Prothesentyp) und vaskuläre Verletzungen (bis 20 %) sind die häufigsten perioperativen Komplikationen nach TAVI [14] [12].

Die Placement of Aortic Transcatheter Valves Studie (PARTNER-Studie) war die erste prospektive, randomisierte Studie, die das Outcome von TAVI in zwei getrennten Patientenkohorten untersuchte.

In der PARTNER-Kohorte A wurden 699 Patienten entweder für TAVI (348 Patienten) oder SAVR (351 Patienten) randomisiert. Von den 348 Patienten in der TAVI-Gruppe (Euro-Score I  $29,3 \pm 16,5$ ) wurden 244 Patienten mittels transfemoralem und 104 mittels transapikalen Zugangs behandelt. Die 30-Tage-Mortalität bei TAVI-Patienten war 3,4 % (intention-to-treat) bzw. 5,2 % (as-treated) vs. 6,5 % bzw. 8,0 % in der SAVR-Gruppe ( $p=0,07$ ). Nach einem Jahr war die Mortalität in der TAVI-Gruppe 24,2 % vs 26,8 % in der SAVR-Gruppe ohne signifikante Unterschiede zwischen dem transfemoralem bzw. transapikalen Zugang. Dies ergab eine Nicht-Unterlegenheit beider TAVI-Zugänge gegenüber der SAVR. Die TAVI-Prozedur war mit einem erhöhten Auftreten von Stroke (5,5 % vs. 2,4 %,  $p=0,04$ ) und vaskulären Komplikationen (17 % vs. 3,8 %,  $p<0,001$ ) vergesellschaftet. Demgegenüber traten Blutungen (9,3 % vs. 19,5 %,  $p<0,001$ ) und Vorhofflimmern (8,6 % vs. 16 %,  $p<0,001$ ) häufiger in der SAVR-Gruppe auf. [14]

In die Kohorte B wurden Patienten eingeschlossen, die nicht für einen operativen Klappenersatz aufgrund des als zu hoch eingeschätzten Risikos in Frage kamen. Von den 358 Patienten bekamen 179 einen transfemoralem Aortenklappenersatz (Euro-Score I  $26,4 \pm 17,2$ ). Weitere 179 Patienten wurden mit konventioneller Therapie (medikamentös plus Ballon-Valvuloplastie, BAV) behandelt. Die 30-Tage-Mortalität war 5 % in der TAVI-Gruppe vs. 2,8 % in der BAV-Gruppe ( $p=0,41$ ). In der TAVI-Gruppe traten häufiger Stroke oder transiente zerebrale Ischämie (6,7 % vs. 1,7 %,  $p=0,03$ ), Blutungen (16,8 % vs. 3,9 %,  $p<0,001$ ) und Gefäßverletzungen (30,7 % vs. 5 %,  $p<0,001$ ) auf. Nach längerem Follow-Up hatten allerdings TAVI-Patienten eine

erhebliche Besserung der Symptomatik und des klinischen Krankheitsverlaufs. Die 1-Jahr Mortalität betrug bei TAVI-Patienten 30,7 % vs. 49,7 % in der BAV-Gruppe ( $p < 0,001$ ) [12].

Das Auftreten von vaskulären Komplikationen und dadurch bedingten Blutungen konnte durch die Anwendung von kleineren Einführsystemen reduziert werden, es bleibt allerdings als ein immanentes Problem der Methodik weiterbestehen. Ähnliches gilt für zerebrovaskuläre Ischämien, die am ehesten durch die Manipulationen im Bereich der Aorta und der verkalkten Klappe zu erklären sind. Eine MRT-Studie konnte intrakranielle Läsionen bei bis zu 60 % der Patienten in den ersten 6 Tagen nach TAVI (transfemoral oder transapikal) aufzeigen [21]. Störungen der Herzleitung (v. a. Linksschenkelblock oder AV-Block) mit postoperativer Schrittmacherpflicht bleiben auch mit den modernen Systemen ein häufiges Problem.

Neben den durch die Prozedur bedingten Komplikationen muss damit gerechnet werden, dass TAVI-Patienten primär multimorbide Patienten sind, die ohnehin ein erhöhtes Risiko für sonstige Komplikationen haben (postoperatives Delir, kardiale und pulmonale Komplikationen oder Nierenversagen infolge von Hypotonie, Hypomobilität und Kontrastmittelexposition) [22].

#### **1.2.4 Anästhesiologisches Management**

Die präoperative Evaluation muss eine akkurate kardiologische Untersuchung (Schweregrad der Klappendysfunktion, links- und rechtsventrikuläre Funktion, Vorhandensein von relevanten Herzrhythmusstörungen oder pulmonaler Hypertonie) sowie die Beschreibung der pulmonalen und renalen Funktion und anderer Risikofaktoren (Diabetes, pAVK, Dyslipidämie) umfassen. Angesichts des Risikos für zerebrovaskuläre Komplikationen ist das Erfassen von präoperativ vorhandenen neurologischen Defiziten wichtig. Es gibt bis dato keine validierten Risiko-Scores für die TAVI-Prozedur selbst. Daher werden von vielen Klinikern häufig der Euro-Score II sowie der STS-Score, um das präoperative Risiko für den SAVR einzuschätzen (s. 4.2.1), angewendet.

Zahlreiche Studien haben die Allgemeinanästhesie und die Lokalanästhesie mit Analgesiedierung für die Durchführung von TAVI verglichen.

Die Lokalanästhesie erlaubt die periprozedurale neurologische Überwachung und wurde mit einer kürzeren ITS-Liegedauer sowie einer kürzeren Interventionszeit und einem niedrigeren Vasopressoren Bedarf assoziiert [23-26]. Manche Autoren haben eine höhere Inzidenz an paravalvulären Leckagen (PVL) bei LACS beobachtet [25, 27]. Auf der anderen Seite minimiert die Allgemeinanästhesie jegliche Patientenbewegungen, was für einen sicheren Erfolg der Prozedur von großem Vorteil sein kann. Es gibt darüber hinaus bislang keine Studien, die die Überlegenheit von bestimmten Anästhetika bei TAVI belegen.

Anästhesiologische Hauptziele bei einer TAVI sind das Aufrechterhalten der hämodynamischen Stabilität und einer ausreichenden Gewebepfusion während der unterschiedlichen Phasen der Prozedur. Hierfür sind von entscheidender Bedeutung:

- Optimierung der Vorlast und Vermeidung von Hypovolämie
- Vermeidung von Tachykardie und schwerer Bradykardie (um eine ausreichende Diastole für die Koronarperfusion ohne Beeinträchtigung des Herzzeitvolumens zu gewährleisten)
- Optimierung des (koronaren) Perfusionsdrucks

Patienten mit schwerer Aortenstenose können bereits bei der Induktion der Narkose mit einem ausgeprägten Blutdruckabfall und reflektorischer Tachykardie reagieren, was die ohnehin schon gefährdete Perfusion, v. a. koronar, zerebral und renal, relevant einschränken kann. Die Low-Flow-Phasen während und nach dem für die Prozedur notwendigen Rapid Ventricular Pacing (RVP) stellen eine besondere Herausforderung dar. Diese können bei Patienten mit erhaltener EF häufig gut toleriert werden, bei Patienten mit schwer eingeschränkter Pumpfunktion können sie allerdings zu einer schweren z.T. therapierefraktären Kreislaufdepression führen [28].

Um einen adäquaten Perfusionsdruck ohne einen exzessiven Anstieg der Nachlast zu gewährleisten, bleibt die Optimierung der Vorlast mit Volumengabe der primäre Ansatz für die hämodynamische Stabilisierung. Katecholamine sollen vorsichtig dosiert werden. Bei der Anwendung von  $\beta$ -adrenergen Substanzen soll neben dem Vorteil der Inotropie auch die nicht erwünschte Entwicklung von Tachykardien berücksichtigt werden. Bei Patienten mit eingeschränkter EF kann auch die inotrope und lusitrope Wirkung von Phosphodiesterase-III-Hemmern vorteilhaft sein.

Angesichts der o. g. Herausforderungen sind ein adäquates Monitoring und das intraoperative hämodynamische Management bei diesen Patienten von extremer Bedeutung. Wie beim chirurgischen Klappenersatz ist ein invasives hämodynamisches Monitoring mittels arterieller und zentralvenöser Kanülierung empfehlenswert [29]. Hypothermie soll vermieden werden. Die Anwendung eines Pulmonalarterienkatheters kann bei Patienten mit schwer eingeschränkter EF (< 30 %) oder schwerer pulmonalen Hypertonie (> 60 mmHg) erwogen werden [30]. Die zusätzliche Anwendung der transösophagealen Echokardiographie erlaubt neben dem hämodynamischen Monitoring auch die intraoperative Darstellung und Kontrolle der Klappenpositionierung und der Klappenfunktion [22, 28].

Für die postoperative Versorgung ist eine Überwachung auf einer intensivmedizinischen Einheit obligat, um Komplikationen (Herzrhythmusstörungen, Blutungen) zeitnah zu erkennen und behandeln [28]. Darüber hinaus können durch die Verbesserung der Hämodynamik und die weiterhin vorhandene Arteriosklerose stark hypertensive Werte auftreten. Diese müssen korrigiert werden, um u.a. die Zunahme von paravalvulären Leckagen oder sogar das Auftreten einer relevanten Aorteninsuffizienz mit Verschlechterung des Outcomes nicht zu begünstigen [31, 32]. Von manchen Autoren wird deshalb ein systolischer Blutdruck nicht höher als 110mmHg für die erste 24h empfohlen [28].

Eine ausreichende postoperative Analgesie ist vor allem bei transapikalem Zugang, um eine stressbedingte Nachlast-Erhöhung zu vermeiden, sehr wichtig. Die Anwendung eines intrapleurales Schmerzkatheters kann sinnvoll sein. Rückenmarksnahe Verfahren sind wegen dem Risiko einer ausgeprägten Sympathikolyse und der notwendigen Heparinisierung als problematisch zu betrachten [28, 33].

## 1.3 Physiologie der Gewebeoxygenierung

### 1.3.1 Gewebeoxygenierung

Das Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) hängt vom Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes ( $CaO_2$ ) und vom Herzzeitvolumen (HZV) ab:

$$DO_2 = C_aO_2 \times HZV$$

Unter physiologischen Bedingungen ist der größte Teil des im Blut gehaltenen Sauerstoffes chemisch an Hämoglobin (Hb) gebunden. Nur ein minimaler Teil findet sich als physikalisch gelöstes Gas.

Die Menge des an Hb gebundenen Sauerstoffs ergibt sich aus der Hüfner-Zahl, welche die maximale Menge  $O_2$  angibt, die pro Gramm Hb gebunden werden kann (diese beträgt 1,34ml/g *in vivo* und 1,39ml/g *in vitro*) und aus der Sauerstoffsättigung ( $SaO_2$ ), also dem prozentualen Anteil von Hb, der an Sauerstoff gebunden ist. Den physikalisch gelösten Sauerstoff errechnet man nach dem Henry-Gesetz aus dem Sauerstoffpartialdruck und seiner Löslichkeit nach dem Faktor 0,0031:

$$C_aO_2 = SaO_2 \times Hb[g/dl] \times 1,34[ml/g] + p_aO_2[mmHg] \times 0,0031 \left[ \frac{1}{mmHg} * \frac{ml}{dl} \right]$$

Das HZV wird definiert als die Menge Blut, die das linke Herz in der Zeiteinheit in den systemischen Kreislauf pumpt. In aller Regel ist als Zeiteinheit eine Minute gemeint, damit kann man den HZV als Produkt der Herzfrequenz (HF) und des Schlagvolumens (SV) definieren:

$$HZV = HF \times SV$$

Das Sauerstoffangebot an das Gewebe kann also durch die Optimierung:

- des Sauerstoffgehaltes des Blutes und
- der Pumpfunktion des Herzens (HZV)

maximiert werden.

Nimmt man also an, dass der Sauerstoffgehalt des Blutes maximal und konstant gehalten wird, kann die Gewebeoxygenierung durch die Optimierung des HZV bzw. des Schlagvolumens verbessert werden.

### 1.3.2 Der Frank-Starling-Mechanismus

Carl Ludwig (1816-1895) soll als erster im Jahr 1856 die Beziehung zwischen dem diastolischen Blutvolumen in den Herzkammern und der Arbeit des Herzens beschrieben haben. Später erweiterte Otto Frank (1865-1944), der mit Ludwig studiert hatte, die Kenntnisse über die Korrelation zwischen Länge und Kraft der Skelettmuskelfasern auf die Myokardfasern.

Im Jahre 1914 wurde die Korrelation zwischen dem Blutvolumen in den Ventrikeln und der kontraktilen Kraft des Herzens in einer Serie von 19 Experimenten von dem italienischen Physiologen Dario Maestrini (1886-1975) mit dem Namen „Legge del cuore“ systematisch dargestellt. In den gleichen Jahren kam E.H. Starling (1866-1927) zu denselben Ergebnissen und veröffentlichte diese in seiner Linacre Lecture unter den Namen „The law of the Heart“ im Jahr 1918. Hier unterstrich er unter anderem, dass vielmehr die Länge als die initiale Spannung auf die Myokardfasern für die Kraftentwicklung entscheidend ist [34].

Nach dem heutzutage sogenannten Frank-Starling-Mechanismus korreliert also die Vordehnung der kontraktilen Fasern (*Vorlast*) mit der Auswurfleistung des Herzens. Dieses Phänomen kann graphisch anhand einer Kurve dargestellt werden. In dem aufsteigenden Teil der Kurve bedingt eine Zunahme der Vorlast ( $\delta P$ ) eine Zunahme des Schlagvolumens ( $\delta SV$ ). Ab einer bestimmten Vorlast sind dann die Myokardfasern überdehnt, die Kurve wird flacher und es kann keine weitere Zunahme des SV durch Zunahme der Vorlast erreicht werden (s. Abb. 1, Teil A). Dieser „Plateau-Wert“ ist für jedes Myokard unterschiedlich und hängt z. B. von der Integrität der Myokardfasern und von der sympathischen Aktivierung ab. Das bedeutet, dass ein stark vorgeschädigtes Myokard mit reduzierter Kontraktilität und konsekutiv stärkerer Vordehnung schneller und mit entsprechend geringer Zunahme des SV seinen Plateau-Wert erreichen wird (Abb. 1, Teil C).

Aus dieser graphischen Darstellung des Frank-Starling-Mechanismus kann man allerdings eine sehr wichtige Bedingung herleiten. Im aufsteigenden Teil der Kurve führt eine geringe Zunahme der Vorlast, z.B. durch einen Flüssigkeitsbolus, zu einer deutlichen Zunahme des Schlagvolumens. Im abflachenden Teil der Kurve wird dieser Effekt immer geringer, bis er komplett verlorengeht.

Die Verbesserung der Herzleistung durch einen Flüssigkeitsbolus hängt also vom „Vordehnungs“-Zustand des Myokards ab. Dieses unterschiedliche Verhalten kann klinisch mit der Bezeichnung „Responder“ und „Non-Responder“ gekennzeichnet werden (Abb.1, Teil B).

Die Identifizierung von Responder und Non-Responder ist in der Praxis von großer Bedeutung, da eine weitere Volumengabe bei Patienten, deren Herz bereits im Plateau-Bereich arbeitet, nicht physiologisch sinnvoll ist und zur Volumenüberlastung und Herzdekompensation führen kann [35, 36].

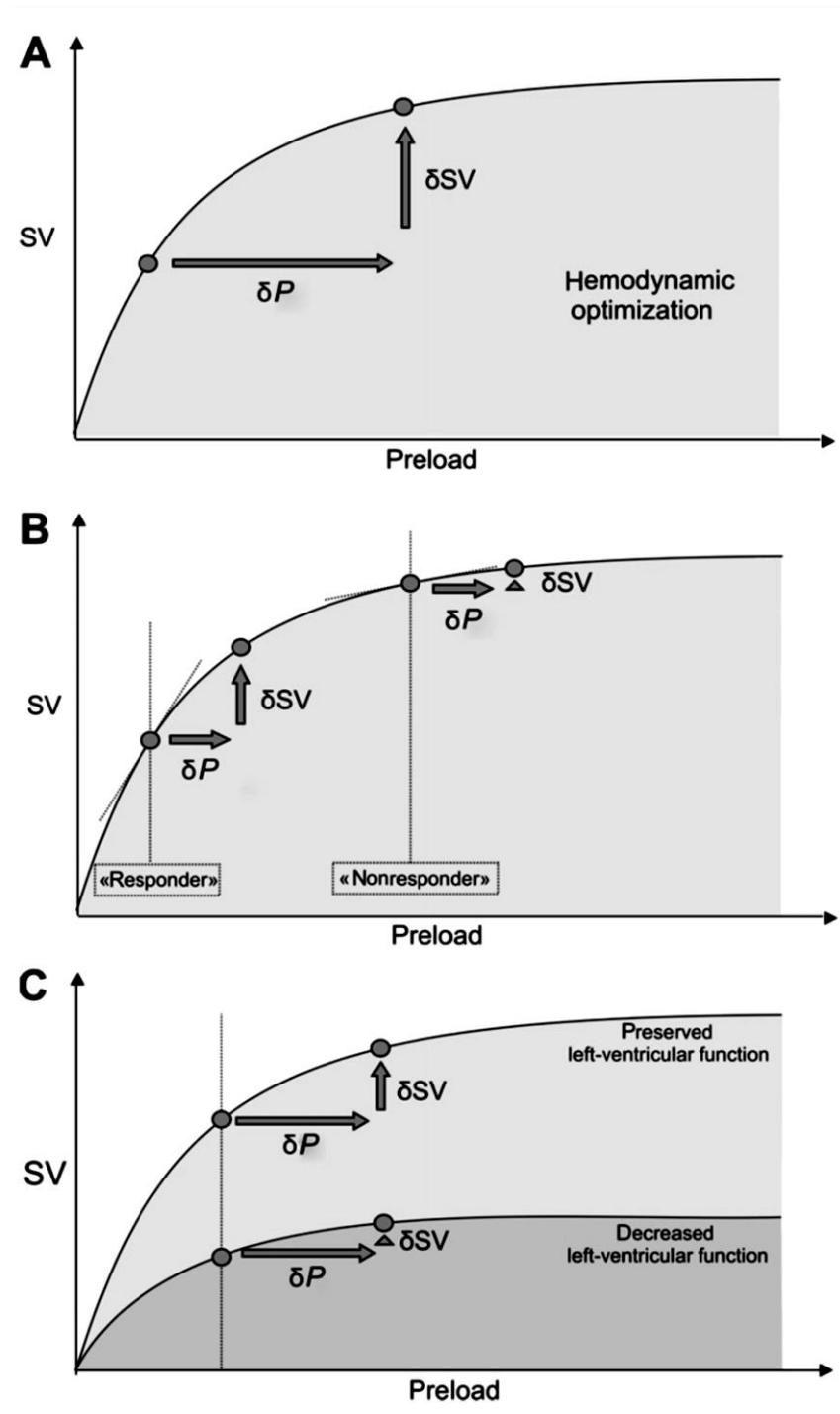


Abbildung 1: Frank-Starling-Mechanismus.

(Aus [35], mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Licence number. 4795270826313).

## 1.4 Vorlast und Volumenreagibilität

### 1.4.1 Vorlast, Herzzeitvolumen, Euvolämie

Der Frank-Starling-Mechanismus besagt, dass eine Optimierung der Vorlast eine Optimierung des Herzzeitvolumens mit sich zieht. Die Vorlast wird als „die Kraft, mit der die Ventrikelwand während der Diastole gedehnt wird“ [37] definiert und ist als solche in vivo nicht direkt messbar.

Nach dem Laplace-Gesetz korreliert in einem Hohlorgan die Wandspannung mit dem inneren Druck. Für den Ventrikel gilt:

$$\text{Wandspannung} = \frac{\text{Enddiastolischer Druck} \times \text{Ventrikelradius}}{2 \times \text{Wanddicke}}$$

In einem gesunden Ventrikel wird der enddiastolische Druck hauptsächlich vom Füllungszustand des Ventrikels bestimmt.

Es resultiert also, dass ein adäquates zirkulierendes Blutvolumen – Euvolämie - und eine adäquate Ventrikelfüllung wichtige Voraussetzungen für eine optimale Vorlast und damit ein optimales Herzzeitvolumen sind. Da die direkte Messung des zirkulierenden Blutvolumens klinisch nicht anwendbar ist, sind unterschiedliche „Surrogat“-Parameter zur indirekten Einschätzung des Volumenstatus und zur Steuerung der Volumentherapie entwickelt worden.

### 1.4.2 Vorlastparameter

#### 1.4.2.1 Füllungsdrücke und volumetrische Vorlastparameter

Im Jahr 1959 schlugen Hughes et al. vor, den Druck im rechten Vorhof als indirekten Parameter des gesamten Blutvolumens anzuwenden [38]. Später setzte sich mit der Einführung des Pulmonalarterienkatheters (PAK) und der Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) ein neuer Standard für die Einschätzung des Volumenstatus und der Vorlast durch [39]. Die Messung von Füllungsdrücken im venösen Schenkel des Gefäßsystems hat sich allerdings als zu ungenau erwiesen, um den Füllungszustand des linken Ventrikels und damit dessen Vorlast einzuschätzen [40]. Diese Druckparameter setzen u. a. eine „ideale“ Compliance des rechten Ventrikels voraus, was allerdings unter dynamischen

Bedingungen oder bei pathologischen Veränderungen des Myokards nicht ohne Weiteres angenommen werden kann. Außerdem werden Füllungsdrücke auch von äußeren Faktoren (wie z.B. Änderungen des intrathorakalen Drucks während maschineller Beatmung) beeinflusst [41]. Füllungsdrücke konnten in unterschiedlichen Studien schließlich nur unzuverlässig Änderungen des Herzzeitvolumens nach einem Volumenbolus erfassen und gelten heutzutage zur Steuerung der Volumentherapie als obsolet [40-44].

Die sogenannten „volumetrischen“ Vorlastparameter - intrathorakales Blutvolumen (ITBV), globales enddiastolisches Volumen (GEDV), rechts- oder linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (RVEDV, LVEDV) - werden entweder durch Thermodilutionsmethoden oder echokardiographisch bestimmt und können, zuverlässiger als die o.g. statischen Druckparameter, einen Anstieg des Herzzeitvolumens nach einem Volumenbolus vorhersehen [41, 45, 46]. Wesentliche Einschränkung dieser volumetrischen Vorlastparameter ist, dass sie nur durch punktuelle Messungen bestimmt werden können. Die hämodynamische Überwachung kann damit nur diskontinuierlich erfolgen. Darüber hinaus sind die zentralvenöse und v.a. die pulmonalarterielle Katheterisierung mit Risiken verbunden, die nicht bei jeder Intervention bzw. klinischem Setting gerechtfertigt sind.

#### 1.4.2.2 Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulse Pressure Variation (PPV)

Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen, zuverlässigen und minimalinvasiven Überwachung der Hämodynamik hat zu der Entwicklung von sogenannten „dynamischen“ Parametern - Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulse Pressure Variation (PPV) - geführt. SVV und PPV basieren auf dem Prinzip, dass die intrathorakalen Druckänderungen innerhalb eines Atemzyklus die kardiale Vorlast zyklisch beeinflussen.

Bei einem wachen und kardiovaskulär gesunden Menschen sinkt während der Inspiration der intrathorakale Druck. Dadurch steigen der venöse Rückstrom, die Vorlast und damit die Auswurfleistung des Herzens. Umgekehrt steigt durch die Überdruckbeatmung - während der Inspiration - der intrathorakale Druck. Konsequenterweise fallen dann der venöse Rückstrom und die kardiale Vorlast ab.

Klinisch resultieren intrathorakale Druckänderungen ( $\delta P$ ) in einer atemsynchronen Änderung des Schlagvolumens ( $\delta SV$ ). Die gleiche Änderung der Vorlast in einem noch relativ „leeren“ Ventrikel (links) bewirkt einen größeren Unterschied zwischen den „inspiratorischen“ und „expiratorischen“ SV ( $\delta SV$ ), als in einem bereits stärker „vorgedehnten“ Ventrikel (rechts) (Abb. 2). Die Ab- und Zunahme des SVs während des Atemzyklus manifestiert sich auch als Variation des Differentialdruckunterschieds der arteriellen Druckkurve (pulse pressure, PP).

Die maximale Differenz des SV bzw. des PP – gemessen über mehrere kontrollierte Atemzyklen – werden schließlich als Varianz des entsprechenden Parameters angegeben und werden als Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulse Pressure Variation (PPV) bezeichnet.

$$SVV = \frac{SV_{max} - SV_{min}}{SV_{mittel}}$$

$$PPV = \frac{PP_{max} - PP_{min}}{PP_{mittel}}$$

Beim hypovolämen Patienten sind also SVV und PPV größer als beim euvolämen Patienten (Abb.2).

Voraussetzung für die Anwendbarkeit von SVV ist eine invasive Beatmung mit konstanten Tidalvolumina ( $\geq 8$  ml/Kg KG). SVV wurde in mehreren Studien bei kardio- und nicht-kardiochirurgischen Patienten sowie auf der Intensivstation zur Steuerung der Volumentherapie angewendet und bewies eine gute Voraussagekraft für die Volumenreagibilität [41, 47-49]. SVV ist allerdings bei stark veränderter pulmonaler Compliance oder bei Veränderungen der Patientenlagerung (z.B. Bauchlagerung) nicht ausreichend validiert.

SVV und PPV können auch durch die minimalinvasive Technik der Pulskonturanalyse, also nur mit einer peripheren arteriellen Pulsdruckkurve, ermittelt werden. Dafür ist eine stabile arterielle Pulscurve notwendig. Das kann die Anwendbarkeit der Methodik bei z.B. hämodynamisch relevanten Arrhythmien oder hochdosierten Vasopressoren einschränken [35].

Hofer et al., Biais et al. und Buhre et al. konnten eine gute Übereinstimmung der PPV und SVV, erhoben mittels Pulskonturanalyse und transpulmonaler

Thermodilutionsmethoden, nachweisen, so dass die Pulskonturanalyse und die SVV (PPV ist letztlich ein Derivat der SVV) als valide Methoden der hämodynamischen Überwachung etabliert werden konnten [43, 50-53].

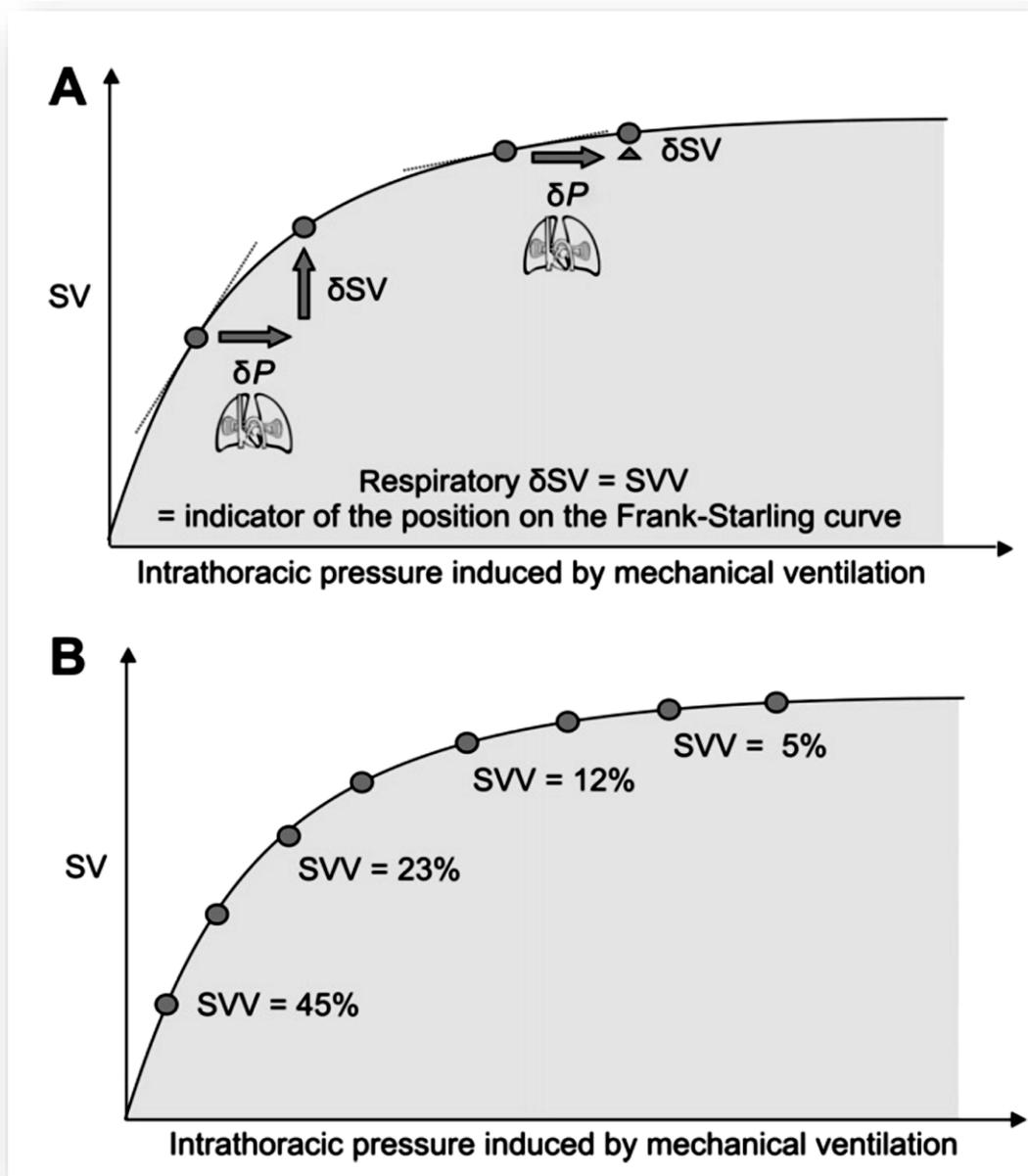


Abbildung 2: Frank-Starling-Kurve und intrathorakale Druckänderungen während des Atemzyklus.

Hypovolämie Patienten (links in der Kurve) reagieren bei gleichen intrathorakalen Druckänderungen mit größeren Änderungen des SV als euvolämie Patienten (rechts in der Kurve) (Aus [35] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Licence number 4795270826313).

## 1.5 Goal-Directed-Therapy

Eine unzureichende perioperative Sauerstoffversorgung von zentralen und peripheren Geweben ist einer der entscheidenden pathophysiologischen Mechanismen für die Entwicklung postoperativer Komplikationen. In ihrer wegweisenden Studie konnten Shoemaker et al. zeigen, dass das perioperative Festlegen von „idealen“ Zielwerten für den Cardiac Index (CI) und das Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) zu einer signifikant niedrigeren Anzahl an Komplikationen nach größerer Chirurgie führten [54]. Dieses Konzept wurde in verschiedenen Studien mit chirurgischen Hochrisikopatienten erprobt und führte zu weiteren positiven Ergebnissen [55, 56]. Eine Metaanalyse von Grocott et al. konnte nachweisen, dass Patienten, die eine zielorientierte Volumengabe erhalten hatten, eine niedrigere Inzidenz an postoperativen Komplikationen (Wundheilungsstörung, Lungenödem, Nierenversagen) und eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer hatten, obwohl die gesamte Mortalität nicht wesentlich reduziert werden konnte [57]. Dalfino et al. und Giglio et al. konnten zeigen, dass eine zielorientierte hämodynamische Optimierung auch die Inzidenz postoperativer Infektionen und gastrointestinaler Komplikationen reduzieren kann [58, 59].

Die Optimierung des Schlagvolumens anhand von individualisierten und nicht festgelegten Werten wurde von mehreren Autoren untersucht.

Mythen et al. schlugen vor, durch wiederholte Flüssigkeits-Boli bereits präoperativ einen maximalen „Soll-Wert“ des SVs zu erreichen, der dann als intraoperatives hämodynamisches Ziel gelten sollte [60]. Pearse et al. nutzten einen ähnlichen Therapiealgorithmus unter Verwendung der Lithium-Thermodilutionstechnik in der unmittelbar postoperativen Phase [61]. Aus pathophysiologischer Sicht scheint es allerdings vorteilhaft, die hämodynamische Optimierung so früh wie möglich zu beginnen. In dieser Hinsicht könnte eine „präemptive“ Vorlast-Optimierung vorteilhaft sein [62].

Zur minimalinvasiven Messung von unterschiedlichen Vorlastparametern, die die Basis eines patientenbezogenen, zielgerichteten hämodynamischen Managements sein können, eignet sich u.a. die Methode der Pulsconturanalyse. Dadurch können SV sowie SVV bestimmt werden und diese Technik wurde in intraoperativen Settings bereits erfolgreich eingesetzt. [63-65]. Hierbei muss erwähnt werden, dass die

Messung des Schlagvolumens und des Cardiac Outputs (CO) nur den Erfolg der Volumengabe *ex post* beweisen kann. Die sogenannten dynamischen Parameter (SVV, PPV) konnten aber eine prädiktive Bedeutung für die Volumenreagibilität haben.

### **1.5.1 Goal-Directed-Therapy (GDT) bei herzchirurgischen Eingriffen und bei TAVI**

Herzchirurgische Patienten haben aufgrund der eingeschränkten kardialen Reserve und der häufigen Komorbiditäten ein erhöhtes anästhesiologisches Risiko. Zielgerichtete hämodynamische Optimierungskonzepte scheinen in dieser Kohorte jedoch das Outcome zu verbessern.

Mythen et al. randomisierten 60 herzchirurgische Patienten entweder zur Standardtherapie oder zu einer Optimierung des Schlagvolumens mittels 200ml Hydroxyethylstärke (HAES)-Boli. Unterschiedliche Outcomeparameter wurden verglichen. Die Patienten, die die Intervention bekommen hatten, zeigten eine bessere gastrische Perfusion und hatten insgesamt weniger postoperative Komplikationen sowie eine kürzere ITS und Krankenhausliegedauer [60].

In der prospektiv randomisierten Studie von Goepfert et al. wurde bei 50 Patienten zunächst die SVV mit Flüssigkeits-Boli bis zum Erreichen eines Zielwertes von <10% optimiert. Ein Cardiac Index (CI) von >2,0 l/min/m<sup>2</sup> und ein MAD von >65mmHg wurden dann mit Inotropika und Vasokonstriktoren angestrebt. Die Patienten in der Kontrollgruppe wurden anhand von MAD und ZVD nach Standard ohne Festlegung von Zielwerten behandelt. Interventionspatienten zeigten einen geringeren Bedarf an Noradrenalin sowie weniger postoperative Komplikationen und eine kürzere ITS-Liegedauer [66].

In einer Metaanalyse fanden Aya et al. zwar keinen Unterschied in der Mortalität, dennoch konnte die GDT postoperative Komplikationen und Krankenhausliegedauer reduzieren. Die Autoren kommentierten, dass aufgrund der relativ niedrigen Patientenanzahl und Mortalitätsraten die analysierten Studien nicht genug „gepowert“ waren, um einen Mortalitätsunterschied zu identifizieren. Zudem wurde von den Autoren die große Variabilität der untersuchten Studienparameter, des Interventionsdesigns und der Outcome-Definitionen als weitere Einschränkungen unterstrichen [67]. In einer neuen Metaanalyse aus dem Jahre 2017 von Li et al.

konnten vier weitere Studien zu den schon o. g. fünf Studien hinzugefügt werden. Die untersuchten Outcomes waren Mortalität, Komplikationen, Beatmungsdauer sowie ITS- und Krankenhausliegedauer. Aus dem Studienvergleich ergab sich nur eine signifikante Verringerung der Krankenhausliegedauer. Ähnlich wie in der Studie von Aya et al. unterstreichen die Autoren nochmals die starke Heterogenität in den analysierten Studien und die relativ geringe Mortalitätsrate [68].

Das Ergebnis dieser zwei Metaanalysen ist also, dass durch GDT keine Verbesserung der Mortalität und Morbidität von herzchirurgischen Patienten erreicht werden kann. Die Verkürzung der Krankenhausliegedauer und eine geringere Komplikationsrate können allerdings von Vorteil sein.

Wenn auch die Evidenz für die Anwendung einer GDT bei herzchirurgischen Patienten vorliegt, gibt es bis dato keine Daten bezüglich der Sinnhaftigkeit einer GDT bei TAVI.

<b>Autoren</b>	<b>n (GDT;ST)</b>	<b>Beginn Protokoll</b>	<b>Devices</b>	<b>Protokoll</b>
<b>Osawa et al. (2016)</b>	126 (62; 64)	postoperativ	LiDCO™,	HI >3l/min/m <sup>2</sup> , SVI >35ml/m <sup>2</sup> , MAP >65mmHg.
<b>Fellahi et al. (2015)</b>	100 (50;50)	perioperativ	Endotracheal cardiac output monitoring (ECOM).	Colloid Boli (100ml) bis SVV<11%, CI>2,4l/min/m <sup>2</sup>
<b>Parke et al. (2015)</b>	144 (70;74)	postoperativ	PAC/FloTrac™.	CI >2,5 l/min/m <sup>2</sup> SVV<11%
<b>Goepfert et al. (2013)</b>	100 (50;50)	perioperativ	PiCCO™.	SVV <10%, patientenoptimierten GEDI; CI >2,0 l/min/m <sup>2</sup>
<b>Smetkin et al. (2009)</b>	43 (21;22)	perioperativ	PiCCO™+ CeVOX™.	ITBVI 850-1000ml/m <sup>2</sup> ; MAP 60-100mmHg; HR <90/min; ScvO <sub>2</sub> >60%; CI >2 l/min/m <sup>2</sup>
<b>Kapoor et al. (2008)</b>	27 (13;14)	perioperativ	FloTrac™+ PreSep™.	CI 2.5-4.2 l/min/m <sup>2</sup> ; SVI 30-65 ml/beat/m <sup>2</sup> ; SVRI 1500-2500 dynes/s/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> ; DO <sub>2</sub> I, 450-600 ml/min/m <sup>2</sup> ; ScvO <sub>2</sub> >70%; SVV<10%
<b>McKendry et al. (2004)</b>	174 (89;85)	postoperativ	ösophageal Doppler.	SVI >35ml/m <sup>2</sup>
<b>Pölönen et al. (2000)</b>	393 (196;197)	postoperativ	PAK.	CI>2,5 l/min/m <sup>2</sup> ; SvO <sub>2</sub> >70%; Laktat<2mmol/l
<b>Mythen et al. (1995)</b>	60 (30;30)	perioperativ	ösophageal Doppler.	Patientenoptimierte SVI und ZVD

*Tabelle 1: Übersicht von randomisiert kontrollierten GDT-Studien bei herzchirurgischen Eingriffen.*

*GDT, Goal-Directed-Therapy; ST, Standardtherapie; HI, Herzindex; SVI, Schlagvolumenindex; MAD, mittlerer arterieller Druck; SVV, Schlagvolumenvariation; PAK, Pulmonalarterienkatheter; GEDI, global end-diastolic index; ITBVI, intrathorakaler Blutvolumenindex; HF, Herzfrequenz; SVRI, systemic vascular resistance index; DO<sub>2</sub>I, O<sub>2</sub> delivery index; ScvO<sub>2</sub>, zentralvenöse Sättigung; SvO<sub>2</sub>, gemischte zentralvenöse Sättigung; ZVD, zentraler Venendruck. Modifiziert von [1]*

## 1.6 Fragestellung

Die Vorteile der protokollorientierten Optimierung des SVs für das postoperative Outcome von (herz-)chirurgischen Patienten wurden durch mehrere Studien nachgewiesen [60, 61].

Ziele dieser Studie waren nun, zu untersuchen:

- ob ein Protokoll für die zielorientierte Optimierung des Schlagvolumens, während TAVI anwendbar ist

und

- ob durch die protokollbasierte Optimierung des Schlagvolumens während TAVI
  - 1) das Auftreten mindestens einer postoperativen Komplikation - definiert als: behandlungspflichtiges Delir, Nachweis einer postoperativen Infektion (Pneumonie, Harnwegsinfekt, sonstige), Auftreten von postoperativen Blutungen, akutes Nierenversagen, kardiale oder pulmonale Komplikationen Tod jeglicher Ursache,
  - 2) Mortalität,
  - 3) Operations- und Narkosedauer
  - 4) Beatmungsdauer,
  - 5) Dialysedauer,
  - 6) Krankenhaus- und ITS-Liegedauer,
  - 7) Bedarfs an Katecholaminen und Bluttransfusionen,
  - 8) Intraoperative Kolloid- und Kristalloidgabe
  - 9) Gesamte Volumengabe

unterschiedlich sind.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Auswahl des Patientenkollektivs**

Die vorliegende Studie wurde als ambispektive Analyse durchgeführt. Patienten der prospektiven Interventionsgruppe wurden mit einer retrospektiven Kontrollgruppe vor Implementierung des Protokolls zur hämodynamischen Optimierung verglichen.

Die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin hat der Durchführung der prospektiven Studie zugestimmt (EA1/142/10). Alle Patienten der Interventionsgruppe (IG) wurden über Ablauf, Ziele und Risiken der Studie aufgeklärt. Das Einverständnis für die Studienteilnahme wurde schriftlich eingeholt. Bei den Patienten der Kontrollgruppe (KG) handelte es sich um eine anonyme Datenerhebung. Alle Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe wurden in der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, im Zeitraum vom 02.02.2010 bis 10.03.2011 behandelt.

#### **2.1.2 Einschlusskriterien**

Einschlusskriterien waren:

- Interventioneller Klappenersatz
- Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung
- Eingriff wird in Allgemeinanästhesie durchgeführt
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Keine Teilnahme an einer anderen Studie nach AMG während der Teilnahme

#### **2.1.3 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren:

- Einwilligung in schriftlicher Form nicht vorliegend
- Nicht einwilligungsfähige Patienten
- Schwangere/stillende Patientinnen
- Notfalleingriffe
- Prä-interventioneller Dekubitus
- Gewebeischämie, Extremitätenischämie

- pAVK
- Absolute Arrhythmie
- Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe

## 2.2 Studienprotokoll

### 2.2.1 Narkoseführung und postoperative Behandlung

Alle Patienten wurden mit Midazolam oder Promethazin prämediziert. Die Narkose wurde intravenös mit Propofol in einer Dosierung 1-1,5 mg/kgKG und Fentanyl 1-4 µg/kgKG eingeleitet. Cis-Atracurium in einer Dosierung von 0,1 mg/kg/KG wurde, wenn nötig, vor Sicherung des Atemwegs appliziert.

Die Allgemeinanästhesie wurde mit Propofol in einer Dosierung 4-6 mg/kgKG/h und Remifentanyl 0,1-0,2 µg/kgKG/min aufrechterhalten. Alle Patienten wurden druckkontrolliert mit einem Tidalvolumen von 8-10 ml/kg/idealem KG beatmet. Das endtidale CO<sub>2</sub> wurde zwischen 35-40 mmHg gehalten.

Vor Narkoseeinleitung wurde bei allen Patienten ein intraarterieller Katheter zur kontinuierlichen Blutdruckmessung in einer peripheren Arterie in Lokalanästhesie platziert. Ein 5-Kanal-EKG, O<sub>2</sub>-Sättigung, ZVD und intravesikale Temperatur wurden kontinuierlich gemessen.

Die Dokumentation von Vitalparametern, Blutverlust, Menge der Flüssigkeitsgabe (inklusive Transfusionen) und der Gabe von kreislaufunterstützenden Medikamenten erfolgte in beiden Studiengruppen gleich. Blutentnahmen erfolgten während Operation im Sinne einer Blutgasanalyse (arteriell, zentralvenös) nach klinischer Indikation sowie in der Interventionsgruppe vor und nach dem Test auf Volumenreagibilität.

Die Patienten wurden unmittelbar postoperativ beim Erreichen der Extubationskriterien nach Klinikstandards extubiert und auf die ITS bzw. PACU zur Überwachung unterbracht.

Folgende klinische Outcomeparameter wurden für die Studie notiert:

- Narkosedauer (Zeit zwischen Intubation und erster Extubation nach Intervention)
- Operationsdauer (Schnitt-Naht-Zeit)
- Krankenhausliegedauer und Intensivstationsliegedauer
- Nachbeatmungsminuten (auf der ITS)
- Intraoperative Kolloid- und Kristalloidgabe
- Gesamte intraoperative Volumengabe
- Intraoperative Gabe von Blutprodukten
- Behandlungspflichtiges Delir, definiert anhand des CAM-ICU Test sowie nach Diagnosestellung durch die behandelnden Ärzte
- Nachweis einer postoperativen Infektion (Pneumonie, Harnwegsinfekt, sonstige), definiert anhand der klinischen und mikrobiologischen Befunde sowie nach Diagnosestellung durch die behandelnden Ärzte
- Auftreten von postoperativen Blutungen
- Akutes Nierenversagen, definiert als Notwendigkeit der Hämodialyse oder Anstieg des Serumkreatinins über das Zweifache des präoperativen Wertes
- Kardiale Komplikationen, definiert als neu aufgetretene Myokardischämie oder neu aufgetretene hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörung/Leitungsstörung
- Pulmonale Komplikationen, definiert als behandlungspflichtiger Pleuraerguss bzw. behandlungspflichtige/s Lungenstauung/Lungenödem
- Tod jeglicher Ursache

### 2.2.2 Interventionsprotokoll

Bei den Patienten der Interventionsgruppe erfolgten die kontinuierliche Messung und Dokumentation des Schlagvolumens (SV) und der Schlagvolumenvariation (SVV) mittels Vigileo/FloTrac<sup>®</sup> Monitorsystem (FloTrac/Vigileo; Edward Lifesciences, Irvine, CA, USA), angeschlossen an den arteriellen Katheter.

Nach Narkoseeinleitung wurde der Ausgangswert des SV dokumentiert. Anschließend erfolgte die Gabe eines Flüssigkeitsbolus von 250 ml 6 % HAES 130/0,4 intravenös. Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, wie die Zunahme des Schlagvolumens >10 % des Ausgangwertes betrug. Die erreichten SV/SVV-Werte wurden zu jedem Schritt notiert. Zudem wurde 15 Minuten nach Implantation der künstlichen Herzklappe die intravenöse Gabe von 250 ml 6 % HAES 130/0,4 wiederholt und die Änderungen des SVV und SV notiert (Abb. 3). Zur Einhaltung normotensiver Blutdruckwerte (MAD 65-100mmHg,  $BD_{sys} > 100$  bzw.  $< 140$ mmHg) wurden Vasopressoren (z.B. Noradrenalin) oder Vasodilatoren (z.B. Glyceroltrinitrat, Nitroprussid-Natrium, Urapidil) bei Bedarf appliziert. Inotropika (z.B. Dobutamin, Enoximon) konnten bei unzureichendem Anstieg des SV nach Volumtitration nach klinikinternen Standard Operating Procedures (SOP) appliziert werden.

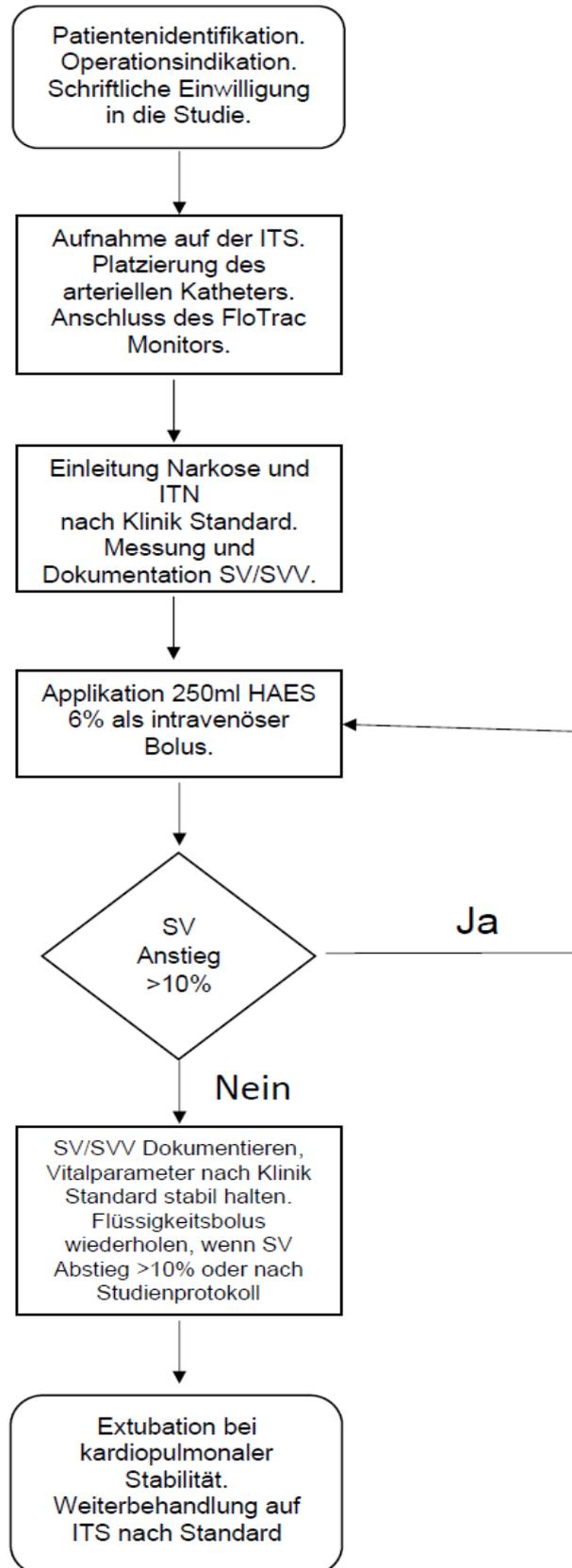


Abbildung 3: Interventionsprotokoll in der Interventionsgruppe.

Eigene Darstellung

## 2.3 Statistik

Die 40 konsekutiven Patienten der Interventionsgruppe waren Teilnehmer einer 2-armigen Pilotstudie zum intraoperativen Wärmemanagement mittels eines nicht invasiven Wärmesystems bei minimalinvasivem Klappenersatz (Thermomanagement bei interventionellem minimal-invasivem Klappenersatz - TIMI, EA1/142/10, NCT01176110).

Die Anzahl von 40 Patienten (20 Patienten pro Studienarm) in der TIMI-Studie wurde für den primären Endpunkt intravesikale Temperatur zum Ende der chirurgischen Maßnahmen nach Abstimmung mit dem Institut Sostana (Prof. Wernecke, Berlin) festgelegt.

Bzgl. der ersten Fragestellung wurde anhand früherer Studie angenommen, dass eine Fallzahl von  $n=40$  ausreicht, um eine Optimierung des Schlagvolumens zu detektieren [60, 69]. Um nun erste Hinweise zu gewinnen, ob eine Optimierung des Schlagvolumens – so diese anhand der o.g. Intervention erzielt werden – möglicherweise mit einer Verbesserung des Outcomes während einer TAVI assoziiert sein könnte, wurde eine retrospektive Kontrollgruppe von 40 konsekutiven Patienten, die vor Beginn der Studie einen nicht notfallmäßigen minimalinvasiven Klappenersatz bekommen hatten, identifiziert (ambispektive Sub-Analyse). Eine gesonderte Power-Analyse für die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse wurde nicht durchgeführt.

Alle Daten wurden auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Nicht normal verteilte Daten werden als Median und Interquartile Range (IQR), normalverteilte Daten als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben.

Die morphometrischen und demographischen Daten beider Gruppen wurden auf Vergleichbarkeit mittels Mann-Whitney-U-Test bei nicht normal verteilten Variablen sowie t-Student-Test für unverbundene Stichproben bei normal verteilten Variablen geprüft.

Zur Beurteilung des Erfolges unseres Interventionsprotokolls, wurden die SV- und SVV-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten der Intervention mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Das Auftreten mindestens einer postoperativen Komplikation, Narkosedauer, Operationsdauer, Krankenhaus- und ITS-Liegedauer, Nachbeatmungsdauer,

Volumengabe, Transfusionsbedarf sowie postoperative Komplikationen – Delir, pulmonale Komplikationen, kardiale Komplikationen, Infektionen, Blutungen, akutes Nierenversagen, Tod – wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. mit dem exaktem Test nach Fischer für nominale Variablen verglichen.

Das Signifikanzniveau war ein p-Wert von  $<0,05$ . Die graphische Darstellung erfolgte mittels Box-Whisker-Plot. Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Morphometrie und Demographie**

Für das Erstellen der Studienkohorte wurden 80 Patienten eingeschlossen, die zwischen 02/2010 und 03/2011 einen elektiven minimalinvasiven Aortenklappenersatz erhalten hatten.

Es gab keinen Unterschied in den demographischen Patientencharakteristika der beiden Gruppen (Tabelle 2).

Auch das präoperative Risikoprofil der zwei Patientengruppen nach Euro-Score I, Euro-Score II und präoperativer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) zeigte keinen Unterschied (Tabelle 2).

Der transfemorale operative Zugang war der häufigste in beiden Gruppen (31 vs. 35;  $p = 0,38$ ).

	<b>Kontrollgruppe</b> (n=40)	<b>Interventionsgruppe</b> (n=40)
<b>Alter (Jahre)</b>	83 [80; 85]	81,5 [73; 86]
<b>Geschlecht</b>		
männlich	18 (45 %)	22 (55 %)
weiblich	22 (55%)	18 (45%)
<b>Körpergewicht (kg)</b>	69,5 [58; 78]	74,5 [66; 88]
<b>Körpergröße (cm)</b>	166 [158; 174]	168 [160; 175]
<b>Body-Mass-Index</b>	25,4 (± 6,6)	27,4 (± 5,3)
<b>LVEF (%)</b>	50 [43; 60]	58 [45; 60]
<b>Operationszugang</b>		
Transfemorale	31 (77,5 %)	35 (87,5 %)
Transapikal	9 (22,5 %)	5 (12,5 %)
<b>Euro-Score I</b>	21 (± 14,1)	17,6 (± 15,1)
<b>Euro-Score II</b>	5,7 [3,7; 11,6]	4,3 [2,7; 8,3]

*Tabelle 2: Demographische Patientencharakteristika.*

*Werte sind als Median und [Interquartile Range] oder Mittelwert ± Standard Deviation (SD) angegeben. Eigene Darstellung*

### 3.2 Operationsspezifische Daten und postoperativer Verlauf

Die Narkosedauer in der Interventionsgruppe war kürzer als in der Kontrollgruppe ( $p=0,003$ ). Es gab keinen Unterschied in der postoperativen Liegedauer auf der Intensivstation oder in der postoperativen Krankenhausliegedauer. 16 Patienten in jeder Gruppe mussten postoperativ nachbeatmet werden, es gab allerdings keinen Unterschied in der gesamten Nachbeatmungszeit (Tab. 3).

	<b>Kontrollgruppe</b> (n=40)	<b>Interventionsgruppe</b> (n=40)
<b>Narkosedauer (min)</b>	148 [121; 170]	120 [91; 153]
<b>Operationsdauer (min)</b>	83 [70; 93]	70 [60; 94]
<b>Krankenhaus- Liegedauer (Tage)</b>	11 [7; 14]	8 [7; 16]
<b>ITS-Liegedauer (Tage)</b>	3 [2; 6]	2 [1; 6]
<b>Nachbeatmung (n)</b>	n=16	n=16
<b>(min)</b>	0 [0; 55]	0 [0; 255]

*Tabelle 3: Intra- und postoperative Patientencharakteristika.*

*ITS, Intensivstation. Werte sind als Median und [IQR] oder Mittelwert  $\pm$  (SD) angegeben. Eigene Darstellung*

### 3.2.1 Volumengabe

Die Patienten in der Interventionsgruppe bekamen mehr kolloidale ( $p < 0,001$ ) und weniger kristalloide ( $p < 0,001$ ) Infusionslösungen als die Patienten der Kontrollgruppe. Es ergab sich jedoch kein Unterschied für die gesamte intraoperative Volumengabe (1000 [1000; 1600] vs. 1250 [1000; 1500];  $p = 0,3$ ) zwischen den beiden Gruppen. Auch in der Gabe von Blutprodukten gab es kein Unterschied (Tab. 4, Abb. 4).

	<b>Kontrollgruppe</b> (n=40)	<b>Interventionsgruppe</b> (n=40)	<b>p-Wert</b>
<b>Kolloide (ml)</b>	500 [0; 500]	750 [500; 1000]	<0.001
<b>Kristalloide (ml)</b>	500 [500; 1000]	500 [0; 500]	<0,001
<b>EKs (ml)</b>	0 [0; 300]	0 [0; 150]	0,91
<b>FFPs (ml)</b>	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,84
<b>Volumengabe gesamt (ml)</b>	1000 [1000; 1600]	1250 [1000; 1500]	0,3

*Tabelle 4: Intraoperative Volumengabe*

*EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma. Werte sind als Median und [IQR] oder Mittelwert  $\pm$  (SD) angegeben. Eigene Darstellung*

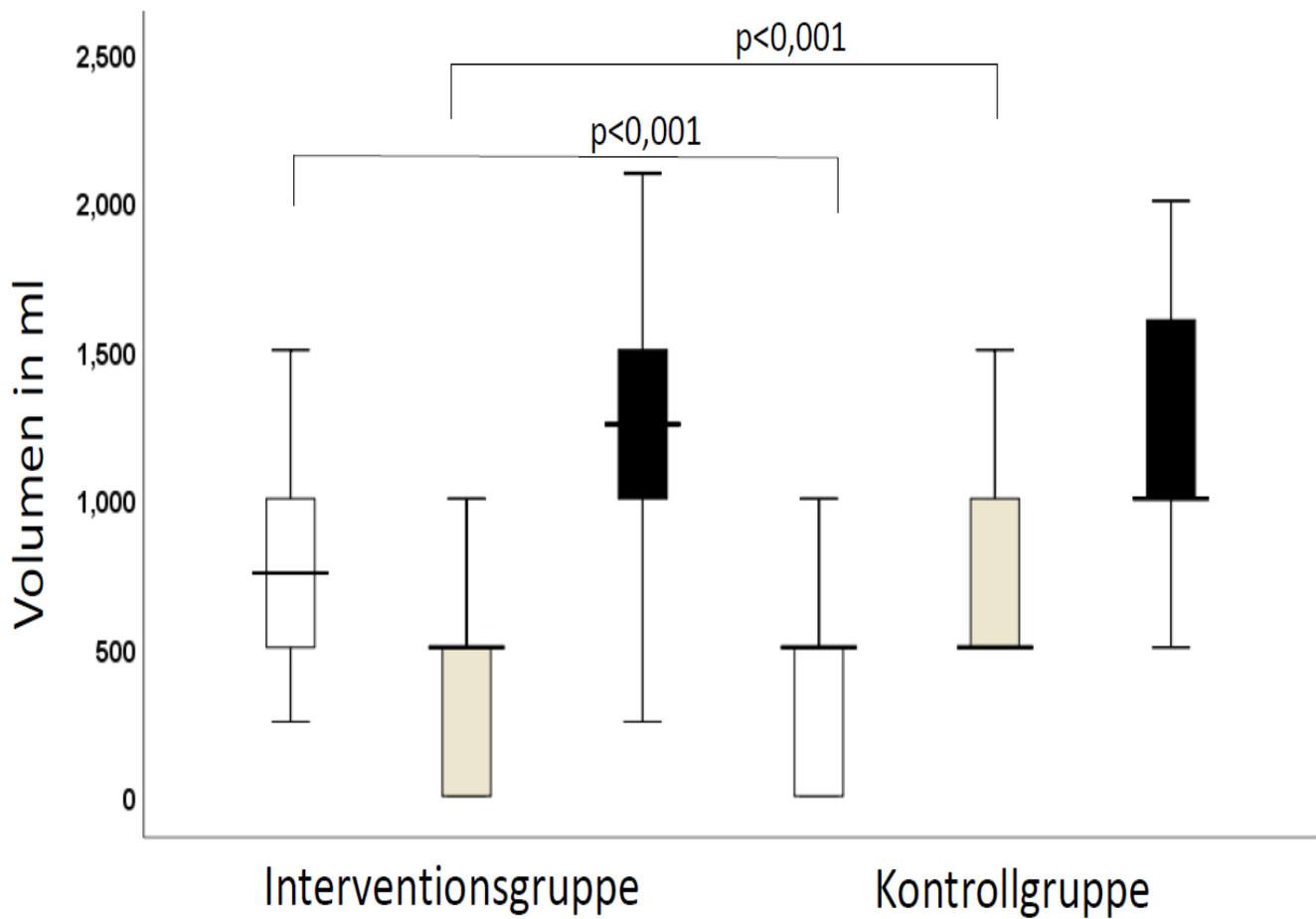


Abbildung 4: Intraoperative Volumengabe in ml in beiden Studiengruppen.

(Weiss: Kolloidale Infusionslösungen, grau: Kristalloidale Infusionslösungen, schwarz: gesamte Volumengabe). Eigene Darstellung

### 3.3 Interventionsverlauf

Nach Einleitung der Narkose gab es einen Abfall von MAD und HF ( $p < 0,01$ ). Durch die erste zielorientierte Volumenoptimierung wurde ein Anstieg von SV ( $p=0,003$ ), MAD ( $p=0,003$ ), ZVD ( $p=0,01$ ) und HZV ( $p=0,003$ ) sowie ein Abfall der SVV ( $p=0,01$ ) erreicht. Im weiteren Operationsverlauf kam es zu keiner anderen Änderung der Vitalparameter.

	<i>MAD</i>	<i>HF</i>	<i>ZVD</i>	<i>HZV</i>	<i>SV</i>	<i>SVV</i>
<b>Vor Einleitung</b>	98 [91;111]	75 [64;80]	9 [5;17]			
<b>Nach Einleitung</b>	71 [60;83] *	66 [58;72] *	9 [8;13]	4 [3;5]	60 [42;67]	13 [8;22]
<b>Nach Intervention 1</b>	82 [72;91] *	63 [59;73]	15 [10;17] *	4,7 [4;6] *	70,5 [58;92] *	8 [4;14] *
<b>Nach Klappenimplantation</b>	74 [65;81]	71 [63;78]	15 [12;17]	4,7 [4;6]	69 [56;84]	10 [5;18]
<b>Nach Intervention 2</b>	73 [65;81]	66 [72;63]	15 [11;16]	5 [4;6]	74 [64;87]	9,5 [6;14]
<b>Operations-Ende</b>	73 [66;80]	68 [60;76]	13 [10;15]	5 [4;6]	71 [61;83]	10 [6;17]

*Tabelle 5: Verlauf der Vitalparameter während der Operation*

*MAD: mittlerer arterieller Druck, HF: Herzfrequenz, ZVD: zentraler Venendruck, HZV: Herzzeitvolumen, SV: Schlagvolumen, SVV: Schlagvolumenvariation. Werte sind als Median und [IQR] oder Mittelwert  $\pm$  (SD) angegeben. Signifikante Änderungen zum Vor-Wert sind mit \* gekennzeichnet. Eigene Darstellung.*

Das SV blieb höher als nach der Einleitung der Narkose bis zum Ende der Operation, demgegenüber war die SVV am Ende der Operation nicht mehr geringer als nach der Einleitung der Narkose.

Für die Optimierung musste die Bolusgabe im Durchschnitt 2 [1; 2,75] mal nach der Einleitung, sowie 1 [1; 2] mal nach der Klappenimplantation, wiederholt werden.

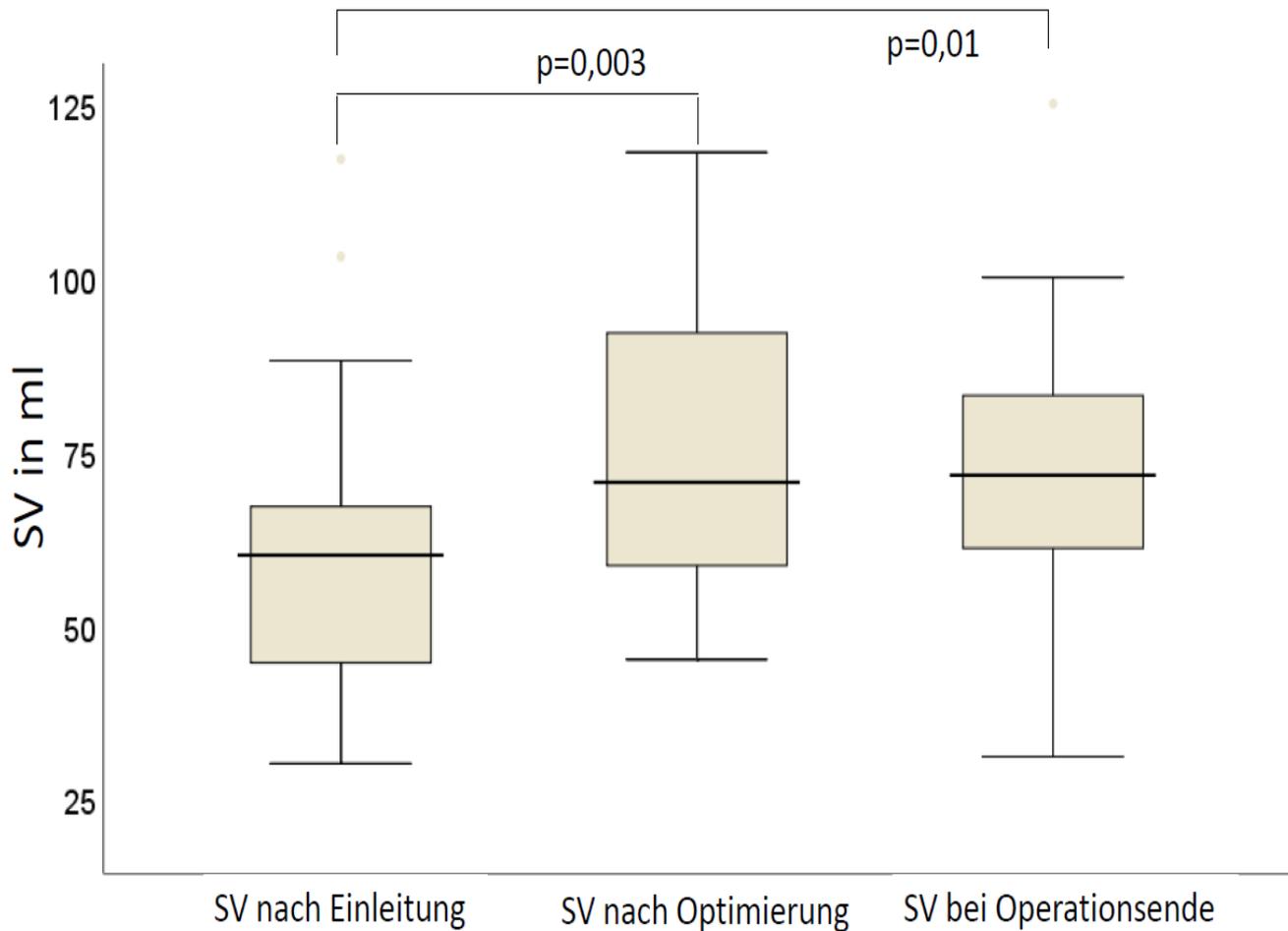


Abbildung 5: Schlagvolumen während der Intervention.

Dargestellt sind das Schlagvolumen 30 Minuten nach Einleitung, nach protokollbasierter Volumenoptimierung und am Ende der Intervention (SV: Schlagvolumen). Eigene Darstellung

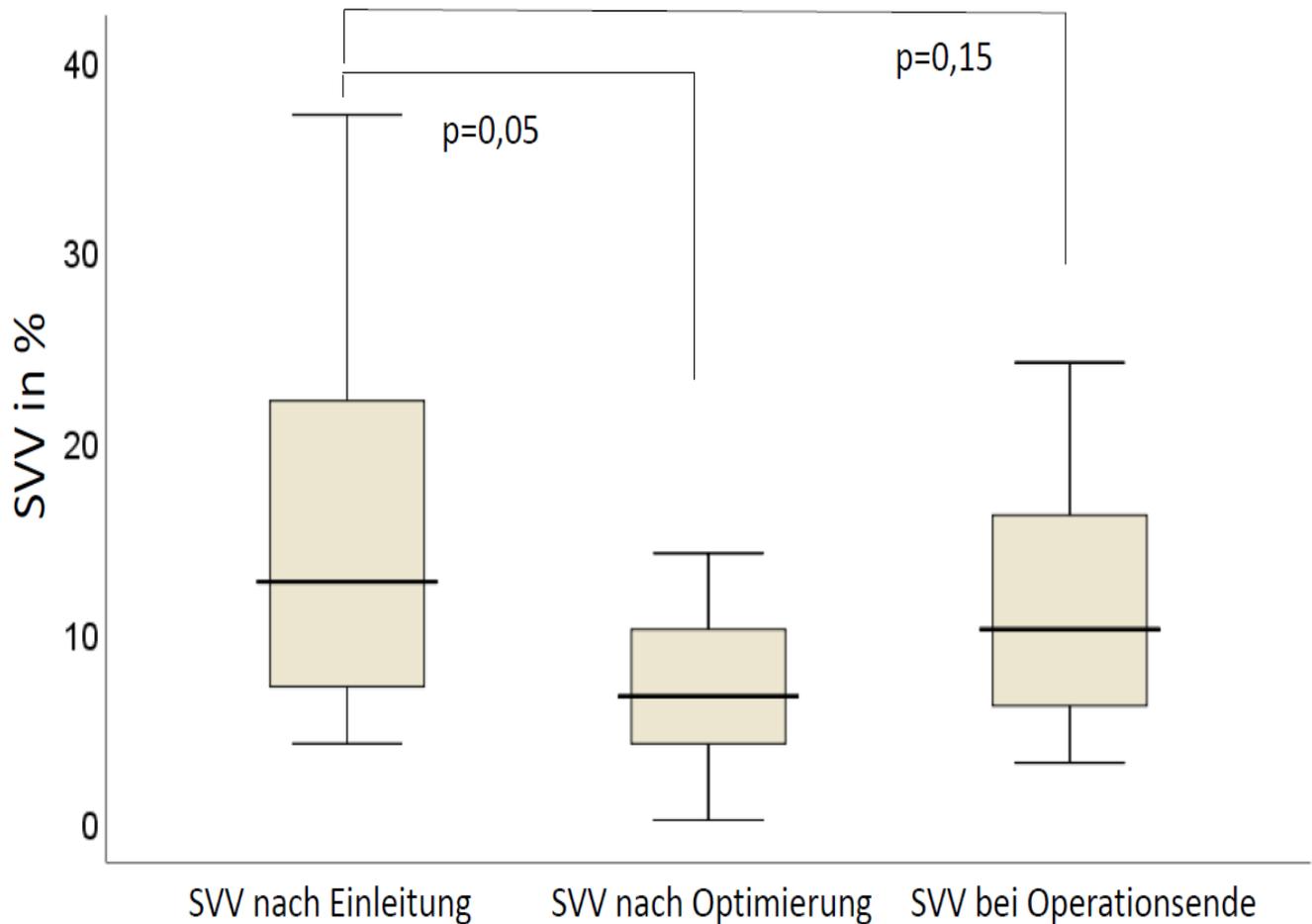


Abbildung 6: Schlagvolumenvariation während der Intervention.

Dargestellt sind die Schlagvolumenvariationen unmittelbar nach Einleitung, nach protokollbasierter Volumenoptimierung und am Ende der Intervention (SVV: Schlagvolumenvariation). Eigene Darstellung

### 3.4 Periprozedurale Morbidität und Mortalität

Bei 31 Patienten der Interventionsgruppe (77,5 %) und bei 34 Patienten der Kontrollgruppe (85 %) trat mindestens eine der o. g. postoperativen Komplikationen auf (s. 2.2.1), ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht ( $p = 0,158$ ). Ebenso gab es keinen Unterschied in der Anzahl von Komplikationen pro Patienten zwischen den Gruppen (2 [1; 4] vs. 1,5 [1; 3,5];  $p = 0,54$ ). Obwohl doppelt so viele Patienten in der Kontrollgruppe als in der Interventionsgruppe eine einzige postoperative Komplikation erlitten, erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz (Abb.7).

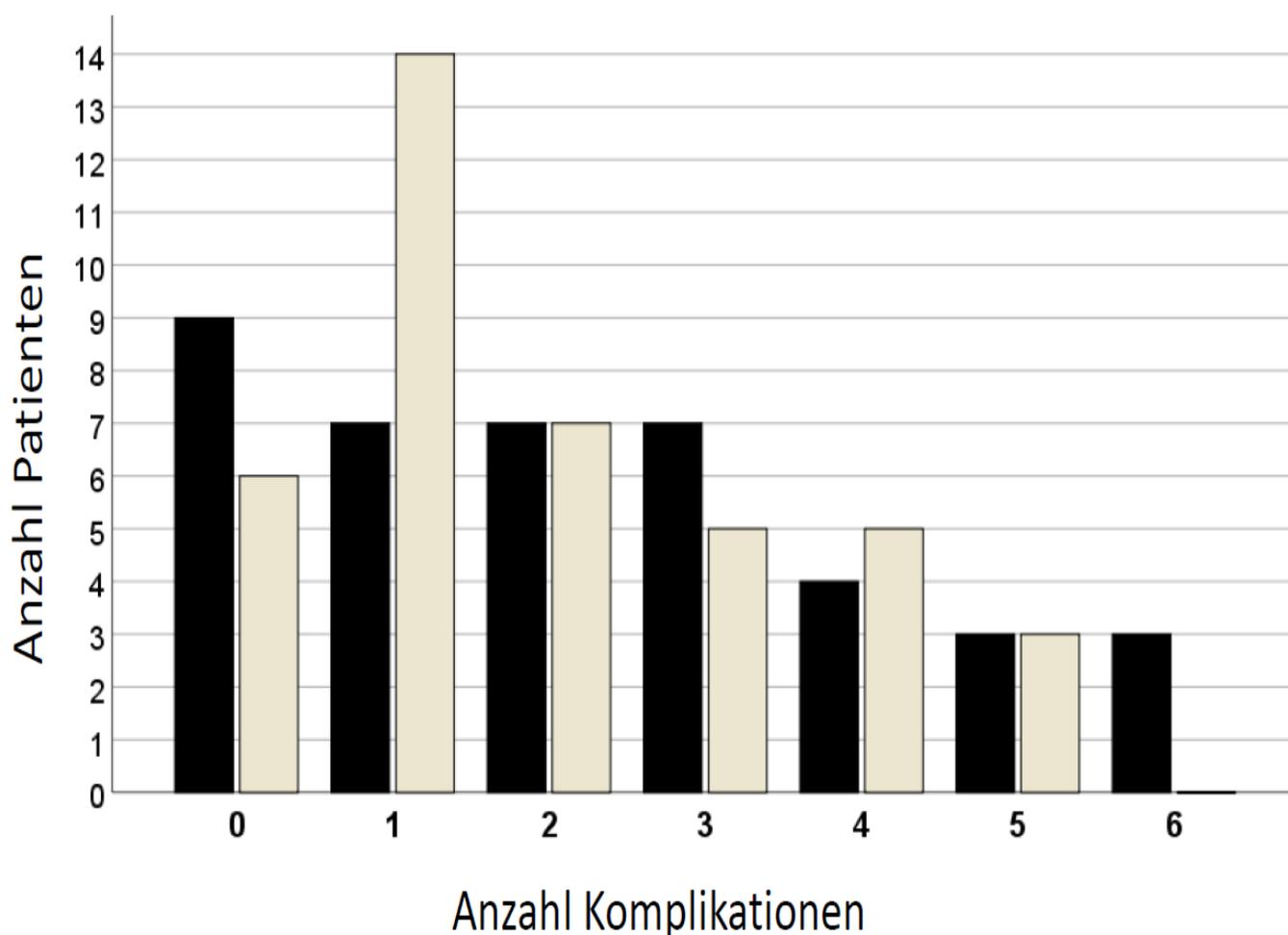


Abbildung 7: Anzahl Komplikationen pro Patienten in der Interventions- (schwarz) und Kontrollgruppe (grau).

Eigene Darstellung

Die post-prozedurale Morbidität und Mortalität sind aus Tabelle 5 zu entnehmen.

Postoperativ wurde ein Delir geringer bei Patienten der Interventionsgruppe – 6 von 40 Patienten (15 %) – als bei Patienten der Kontrollgruppe – 17 von 40 (42,5 %) – beobachtet ( $p = 0.006$ ; RR 0,24; 95 % Konfidenzintervall 0,08 - 0,7).

Darüber hinaus gab es keinen Unterschied beim Auftreten der anderen Kategorien von Komplikationen in den beiden Studiengruppen. Die häufigsten beobachteten Komplikationen in der Interventionsgruppe waren Infektionen (55 %), kardiovaskuläre Komplikationen (55 %), Blutungen (37,5 %) und pulmonale Komplikationen (32,5 %). In der Kontrollgruppe nach Delir (42,5 %) wurden kardiovaskuläre Komplikationen (40 %), Infektionen (40 %) und pulmonale Komplikationen (25 %) am häufigsten beobachtet (Tab. 4).

	<b>Kontrollgruppe</b> (n=40)	<b>Interventionsgruppe</b> (n=40)
<b>Gesamtmortalität</b>	3 (7,5 %)	3 (7,5 %)
<b>Delir</b>	17 (42.5 %)	6 (15 %)
<b>Infektionen</b>	16 (40 %)	22 (55 %)
<i>Pneumonie</i>	9 (22,5 %)	12 (30 %)
<i>Harnwegsinfekt</i>	4 (10 %)	2 (5 %)
<i>sonstige</i>	4 (10%)	9 (22,5%)
<b>Blutungen</b>	9 (22.5 %)	15 (37,5 %)
<b>Kardiovaskuläre Komplikationen</b>	16 (40 %)	22 (55 %)
<b>Linksschenkelblock</b>	9 (22,5 %)	9 (22,5 %)
<i>AV-Block (2°-3°)</i>	2 (5 %)	8 (20 %)
<i>Vorhofflimmern</i>	5 (12,5 %)	3 (7,5 %)
<i>Stroke</i>	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)
<i>Andere</i>	0	1 (2,5 %)
<b>Pulmonale Komplikationen</b>	10 (25 %)	13 (32,5 %)
<b>Akutes Nierenversagen</b>	8 (20 %)	6 (15 %)

*Tabelle 6: Auftreten von Komplikationen nach Kategorien in der Interventions- und Kontrollgruppe*

*Daten sind in absoluten Zahlen und in Prozent der gesamten Patientengruppe angegeben. Eigene Darstellung.*

Drei Patienten aus jeder Gruppe (7,5 %) verstarben während des Krankenhausaufenthaltes, die Gesamtmortalität in den beiden Gruppen war somit vergleichbar ( $p=1$ ). Es gab einen intraprozeduralen Todesfall in der Kontrollgruppe und keinen in der Interventionsgruppe (Tab. 6).

In der Interventionsgruppe erlitt ein Patient nach transfemoralem Klappenersatz einen perioperativen thromboembolischen Mediainfarkt mit Einblutung. Aufgrund des resultierenden Komas konnte der Patient nicht aus der Beatmung entwöhnt werden. Es entwickelten sich im weiteren Verlauf eine beidseitige Pneumonie sowie ein Vorhofflimmern. Der Patient verstarb am 13. postoperativen Tag nach prolongiertem Schock. Ein weiterer Patient erlitt am 10. Tag nach transfemoraler Intervention eine massive gastrointestinale Blutung und verstarb infolge des hämorrhagischen Schocks. Der dritte Patient entwickelte postoperativ ein schweres Delir und verstarb am 46. postoperativen Tag aufgrund eines gemischten septischen/kardiogenen Schocks bei Pneumonie und nicht-ischämischem Herzversagen.

In der Kontrollgruppe verstarb eine Patientin über 30 Tage nach dem Eingriff aufgrund einer protrahierten Sepsis bei Endokarditis der Aortenklappenprothese mit renaler und hepatischer Dekompensation. Ein zweiter Patient entwickelte perioperativ eine schrittmacherpflichtige Bradyarrhythmie und verstarb letztlich infolge eines Kreislaufstillstandes bei pulsloser elektrischer Aktivität (PEA). Bei einer weiteren Patientin kam es intraprozedural zu einer Dislokation der Aortenklappenprothese mit kompletter Verlegung des Koronarhauptstammes. Als Folge der resultierenden kardialen Ischämie wurde die Patientin reanimationspflichtig. Trotz Anschluss eines extrakorporalen Assist-Systems gelang es nicht, einen spontanen Kreislauf wiederherzustellen und die Patientin verstarb am Operationstag.

<b>Patientengruppe</b>	<b>Todeszeit</b>	<b>Operationsart</b>	<b>Todesursache</b>
Interventionsgruppe	postoperativ	transfemoral	Stroke
Interventionsgruppe	postoperativ	transfemoral	Hämorrhagischer Schock bei GIB
Interventionsgruppe	postoperativ	transfemoral	Septischer/kardiogener Schock
Kontrollgruppe	postoperativ	transfemoral	Protrahierte Sepsis bei Endokarditis
Kontrollgruppe	postoperativ	transapikal	LSB (PEA)
Kontrollgruppe	intraoperativ	transfemoral	HS-Verschluss

*Tabelle 7: Todesfälle und Todesursache in den beiden Studiengruppen.*

*GIB, Gastrointestinale Blutung; LSB, Linksschenkelblock; PEA, Pulslose elektrische Aktivität; HS, Hauptstamm. Eigene Darstellung*

## **4. Diskussion**

In der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die zielgerichtete Gabe von kolloidalen Infusionslösungen effektiv das Schlagvolumen und die Schlagvolumenvariation nach Narkoseeinleitung optimieren konnte. Diese intraoperative SV-orientierte Volumenoptimierung war mit einem geringeren Auftreten von Delir assoziiert. Nebenbefundlich war die Anästhesiedauer in der Interventionsgruppe kürzer. Entsprechend des Protokoll-Designs erhielten Interventionspatienten mehr kolloidale und weniger kristalloide Infusionslösungen als Kontrollpatienten. Die gesamte Volumengabe blieb allerdings nicht unterschiedlich.

### **4.1 Zielorientierte Volumenoptimierung**

#### **4.1.1 SV-orientierte Volumenoptimierung bei TAVI**

Die Maximierung des Herzzeitvolumens durch gezielte Volumen-Boli wurde von mehreren Autoren während sowie nach kardio- und nicht-kardiochirurgischen Eingriffen beschrieben und erfolgreich eingesetzt [60, 61].

Wir untersuchten nun die Effektivität dieser Technik, um a) das SV bei TAVI zu optimieren sowie b) das Outcome von Patienten nach TAVI zu verbessern. Nach unserer Kenntnis gibt es in der Literatur bisher keine vergleichbare Studie bei einem solchen Patientenkollektiv.

In unserem Protokoll begannen wir die SV-orientierte Optimierung des Herzzeitvolumens durch gezielte Boli einer kolloidalen Infusionslösung unmittelbar nach Narkoseeinleitung.

Wir beobachteten einen Anstieg des SV sowie eine Reduktion des SVV nach der ersten, aber nicht nach den weiteren Bolus-Gaben. Dieser erste Anstieg des SV blieb bis zum Ende des Eingriffes erhöht bestehen. Trotz des erhöhten SVs bestand am OP-Ende kein anhaltender Abfall der SVV im Vergleich zum präoperativen Wert. Man muss hier allerdings darauf hinweisen, dass bei 9 von 40 Patienten intraoperative Arrhythmien auftraten, welche die intraoperative SVV-Messung teilweise verfälscht haben könnte. Die Abhängigkeit der Pulskonturanalyse von einem stabilen Sinusrhythmus ist eine bekannte Limitation dieser Methodik [70].

Ein zielgerichtetes Protokoll zur Volumenoptimierung nach Pulskonturanalyse konnte also eine Optimierung des SV für die Dauer der TAVI-Operation erreichen. In der vorliegenden Studie gab es allerdings, aufgrund der Operationstechnik, keine größere intraoperative Volumenverschiebung, so dass die Effektivität des Protokolls bei intraoperativ schnell einsetzenden Schwankungen des Volumenstatus nicht ausreichend geprüft werden konnte.

#### **4.1.2 Timing des Flüssigkeitsbolus**

In unserer Studie wurde die hämodynamische Optimierung unmittelbar vor Beginn der Intervention begonnen. Präoperative Patienten können durch zu lange Nüchternzeiten und durch die narkoseinduzierte Vasodilatation an einer absoluten oder relativen Hypovolämie leiden [71].

Verschiedene Studien haben die Möglichkeit des präemptiven Ausgleichs dieses Flüssigkeitsdefizites untersucht und es gibt vereinzelte Hinweise, dass eine präoperative Flüssigkeitssubstitution durch kristalloide Infusionslösungen eine bessere Leberperfusion [72], aber keine Besserung der Nierenfunktion [73] erreichen konnte. Zudem könnte eine ungezielte Flüssigkeitsgabe sogar schädlich sein [74]. In diesem Kontext sei angemerkt, dass das Standard-Monitoring beim wachen Patienten keine zuverlässige Information über Timing und notwendige Menge der Flüssigkeitssubstitution liefern kann. Aus diesen Gründen gibt die aktuell in Bearbeitung befindliche „S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie bei Erwachsenen“ der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie lediglich eine Grad-B-Empfehlung („sollte“) für den präoperativen Ausgleich des intravasalen Defizits; ebenso kann keine konkrete Handlungsempfehlung formuliert werden [75].

Rivers et al. zeigten in einer Serie von 260 septischen Patienten, dass die frühe und nach hämodynamischen Parametern gezielte Volumengabe die Mortalität senken konnte [76]. Um Phasen der Hypoperfusion zu vermeiden, scheint es sinnvoll, den Ausgleich eines eventuell vorhandenen Volumendefizits so früh wie möglich zu beginnen. Darüber hinaus gibt es mehrere Hinweise darauf, dass die Effektivität der hämodynamischen Optimierung umso größer ist, je früher sie begonnen wird, also schon in der perioperativen Phase [54, 55] oder unmittelbar nach Aufnahme auf der ITS [61]. Unser Protokoll hat sich dank der minimalinvasiven Technik und der unmittelbaren Erfolgskontrolle als gut erwiesen, um ein präoperatives Volumendefizit

auch bei TAVI zeitnah zu korrigieren und damit eine Maximierung des SV effektiv und schnell auch in diesem operativen Setting zu erreichen.

#### **4.1.3 Auswahl des Flüssigkeitsbolus**

Die hämodynamische Optimierung erfolgte bei Patienten in der Interventionsgruppe durch 250ml 6 % HAES 130/0,4. Dadurch erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe mehr kolloidale und weniger kristalloide Infusionslösungen als die Patienten in der Kontrollgruppe. Die kumulative Flüssigkeitsmenge zeigte aber keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Dieser Befund ist kohärent mit dem von anderen GDT-Studien mit ähnlichen Protokollen [63-65, 77, 78] und kann durch die Protokollgebundene Gabe von kolloidalen Infusionslösungen bei den Interventionspatienten erklärt werden.

Seit ihrer ersten Einführung in den 1960er-Jahren wurden Hydroxyethylstärke (HES) basierte Infusionslösungen stetig in Richtung besserer Effektivität und Verträglichkeit weiterentwickelt. Die aktuell angewendeten Infusionen der dritten Generation (130.000/0,4 Maisstärke oder 130.000/0,42 Kartoffelstärke) weisen einen bis fünfmal stärkeren Volumeneffekt im Vergleich zu Kristalloiden auf [79, 80]. Voraussetzung dafür ist das Vorhandensein eines intakten Endothelial Surface Layer (ESL) [81], sodass dort, wo diese Struktur beschädigt sein sollte (i. e. durch Trauma oder Sepsis), der Volumeneffekt von Kolloiden und Kristalloiden sich wesentlich annähert [82].

Verschiedene randomisiert-kontrollierte Studien aus dem Bereich der Intensivmedizin mit teilweise sehr hohen Patientenzahlen [83-85] konnten jedoch eine mögliche Nephrotoxizität und negative Auswirkungen auf das Outcome bei kritisch kranken Patienten nach Gabe von kolloidalen Infusionslösungen (HES, Gelatine, Albumin) beschreiben. Dies führte schließlich zu einer Anwendungsbeschränkung für HES durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Jahr 2013 und letztlich zu der Empfehlung des Ruhenlassens der Zulassung durch die Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Jahr 2018. Nach der „S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten, Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf“, soll aufgrund des Auftretens von Gerinnungsstörungen und Nierenfunktionsstörungen bei kardiochirurgischen Patienten „der Einsatz von künstlichen Kolloiden und insbesondere HAES Lösungen

in jedem Einzelfall kritisch abgewogen werden“ [86]. Es besteht allerdings Konsens, dass „der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung mit künstlichen Kolloiden - bei dieser Patientengruppe - vorgenommen werden kann“ [86]. Wenn auch nicht diesbezüglich gepowert, konnte in der vorliegenden Studie kein vermehrtes Auftreten von Nierenschäden oder sonstigen Komplikationen bei den Patienten, die mehr 6 % HAES 130/0,4 Infusionen bekommen hatten, detektiert werden. Die ITS- und Krankenhausliegedauer unterschieden sich ebenfalls nicht. Unsere Studie war allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl und kurzen Beobachtungszeit nicht genug gepowert, um Aussagen in dieser Hinsicht machen zu können.

## **4.2 Patienten und Outcomes**

### **4.2.1 Präoperative Risikofaktoren**

Die Patienten unserer Studiengruppen waren bezüglich Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Geschlecht vergleichbar. Ein Patient aus der Kontrollgruppe musste mangels Dokumentation ausgeschlossen werden und wurde mit dem letzten vorausgegangenem Patienten ersetzt, sodass beide Gruppen aus der gleichen Patientenzahl bestanden.

In unserer Studie lag der mittlere Euro-Score I bei  $21 \pm 14,1$  in der Interventionsgruppe und bei  $17,6 \pm 15,1$  in der Kontrollgruppe und war daher ähnlich wie der von TAVI-Patienten in anderen Serien [16, 33]. Der Euro-Score II betrug  $5,7$  [3,7; 11,6] in der Kontrollgruppe und  $4,3$  [2,7; 8,3] in der Interventionsgruppe und war damit etwas niedriger als der von Patienten aus anderen Serien, mit allerdings höheren In-Hospital-Mortalitätsraten [18, 87].

Unsere Daten bestätigen allerdings, dass die Patienten in unseren Kohorten ein mittleres bis hohes Risiko für einen operativen Klappenersatz hatten.

Die Indikation für einen transfemorale bzw. transapikale Zugang wurde abhängig vom klinischen Befund getroffen. Die meistens Patienten in beiden Studiengruppen wurden via transfemoralem Zugang operiert. Dieser wird auch von anderen Autoren als Erste-Wahl-Option beschrieben und wird aufgrund der geringeren Invasivität bevorzugt [16].

#### 4.2.2 Komplikationen

Zerebrovaskuläre Anfälle sind im Allgemeinen eine gefürchtete Komplikation nach TAVI. Die Verbesserung der Interventionstechnik hat eine Inzidenzverringering ermöglicht, allerdings wird weiterhin in verschiedenen Metaanalysen eine 30-d-Inzidenz von 2,6 % bis 3,5 % mit einem „Peak“ in der peri-prozeduralen Phase berichtet [88, 89]. Das passt auch zu unserer Studie. Ein Patient pro Gruppe (2,5 %) erlitt einen Stroke vor Entlassung.

Kardiovaskuläre Komplikationen waren in Form von Störungen des Herzrhythmus (Linksschenkelblock, Vorhofflimmern oder AV-Block) häufig. 22,5 % der Patienten in beiden Gruppen entwickelten einen Linksschenkelblock (LSB) und 20 % der Patienten in der Interventionsgruppe sowie 5 % in der Kontrollgruppe einen hämodynamisch relevanten AV-Block. Das Auftreten des Linksschenkelblocks (LSB) nach TAVI wird in 4 % bis 57 % der Fälle beobachtet und in bis zu ~25 % der Fälle kann die Anlage eines Schrittmachers (SM) notwendig werden [19]. Das kann durch die Nähe des AV-Knotens und des His-Bündels zur Insertionsstelle der Klappenprothese, mit konsequenter mechanischer Schädigung dieser sensiblen Strukturen, am einfachsten erklärt werden. Der Typ der angewendeten Klappenprothese sowie präexistente Faktoren spielen ebenfalls wichtige Rollen [90].

Peri- und postprozedurale Blutungen waren relativ häufig (37,5 % vs. 22,5 %). Das kann zum Teil dadurch erklärt werden, dass in beiden Gruppen die meisten Patienten per transfemoralem Zugang operiert wurden. Es ist von mehreren Autoren beschrieben, dass dieser Zugang ein höheres Risiko für vaskuläre Komplikationen und Blutungen im Vergleich zum transapikalen Zugang hat (8 -28 % vs. 3,6 -7 %) [33]. Genereux et al. beschrieben eine Inzidenz von Blutungen und vaskulären Komplikationen von respektive 22,3 % und 11,9 % und beobachteten, dass in früheren Studien die Inzidenz aufgrund uneinheitlicher Definitionen unterschätzt worden sei [89].

Genereux et al. beschreiben eine Inzidenz von akutem Nierenversagen (Stadium AKIN I-II-III) zwischen 6,5 % und 34,1 % (pooled estimated Rate: 20,4 %, 95 % CI: 16.2 % bis 25.8 %), wobei es sich in den meisten Fällen (bis 26 %) um die leichtere Form (AKIN I) handelt [89]. In unserer Studie wurde eine 2-fache Erhöhung des präoperativen Kreatinin-Wertes als Nierenversagen definiert, was einem AKIN

Stadium II entspricht. Das bedeutet, dass die von uns beobachtete gesamte Inzidenz von 15 % vs. 20 % vergleichsweise unterschätzt sein könnte.

### 4.2.3 Mortalität

Wir beobachteten eine Gesamtmortalität von 7,5 % in jeder Gruppe. Diese ist damit höher als die Mortalität, die in dem PARTNER-Trial beobachtet wurde (PARTNER-Kohorte-A 5,2 %, PARTNER-Kohorte-B 5 %, s. 1.5) [12, 14]. Das kann möglicherweise durch die wesentlich kleinere Patientenanzahl in unserer Studie erklärt werden. In früheren Studien mit ähnlicher Patientenanzahl wurden jedoch sogar höhere Mortalitätsraten von bis zu 12-13 % beobachtet [91-93]. Hier muss erwähnt werden, dass diese Studien die 30-d-Mortalität und nicht die In-Hospital-Mortalität untersuchten. Unsere Daten beziehen sich „nur“ auf die In-Hospital-Mortalität, da es sich hier um eine retrospektive Beobachtungsstudie handelt und kein längeres Follow-Up für die Patienten der Kontrollgruppe möglich war.

Unsere In-Hospital-Mortalität ist allerdings mit der von anderen Studien vergleichbar. Himbert et al. beschrieben bei 75 Hochrisikopatienten (Euro-Score I  $26 \pm 13$ ) nach transfemoralem (51 Patienten, 32 %) bzw. transapikalem (24 Patienten, 15 %) Aortenklappenersatz eine In-Hospital-Mortalität von respektiv 8 % und 16 % (Gesamtmortalität: 10 %) [94]. Walther et al. belegten bei 59 Patienten (Euro-Score I  $27 \pm 14$ ) nach transapikalem Klappenersatz eine In-Hospital-Mortalität von 13,6 %, was eine Tendenz zu einer höheren Mortalität nach transapikalem als nach transfemoralem Klappenersatz bestätigt [95].

In ihrer ausführlichen Metaanalyse von 2012 (16 Studien mit insgesamt 3.519 Patienten) fanden Genereux et al. eine 30-d-Mortalität jeglicher Ursache von 7,8 % (95 % CI: 5,5 % bis 11,1 %), wobei die Mehrheit der Todesfälle cerebrovaskulärer Genese war (> 65 %) [89].

Einige Studien weisen auch darauf hin, dass die Mortalität und die Komplikationsrate bei TAVI wesentlich von Operationstechnik und Erfahrung des Operateurs beeinflusst werden können. Grube et al. konnten zwischen 2005 und 2008 eine signifikante Reduktion der 30-d-Mortalität und des Auftretens von schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen mit der Anwendung von neueren Techniken und kleineren Devices von respektiv 40 % bis 9,8 % und 40 % bis 14,7 % beweisen [90].

Webb et al. konnten sogar eine Verminderung der 30-d-Mortalität und der periinterventionellen Mortalität innerhalb einer Kohorte von 50 Patienten feststellen, wenn man die ersten 25 mit den nachfolgenden 25 Patienten verglich. Die Autoren erklärten diesen Unterschied als Hinweis auf einen erheblichen „Lern-Effekt“ bei dieser Prozedur [92].

#### **4.2.4 Postoperatives Delir**

Das Delir ist eine „akute Aufmerksamkeitsstörung mit Störung des Bewusstseins, der Wahrnehmung und des Denkens, dem ein medizinischer Krankheitsfaktor zugrunde liegt“ [96].

In unserer Studie entwickelten 15 % der Interventionspatienten und 42,5 % der Kontrollpatienten ein Delir. Die absolute Inzidenz von Delir bei TAVI-Patienten ist wenig untersucht worden. Tse et al. identifizierten in einer retrospektiven Analyse über 679 Patienten nach konventionellem CABG chirurgischem Klappenersatz und TAVI eine Delir-Inzidenz von 28 % [97]. In einer Subgruppenanalyse von 122 Patienten nach TAVI lag die Delir-Inzidenz bei 27 %. Patienten mit einem transapikalen Aortenklappenersatz entwickelten signifikant häufiger ein Delir als Patienten mit transfemorale Technik (12 % vs. 53 %) [98].

##### **4.2.4.1 Postoperatives Delir in der Herzchirurgie**

Postoperatives Delir ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen und ist mit einer höheren Mortalität, längerer Krankenhausliegedauer [99, 100] und schlechterer Lebensqualität nach sechs Monaten [99] und einem Jahr [101] assoziiert. Die Inzidenz von Delir nach herzchirurgischen Eingriffen ist in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben. Koster et al. beschrieben eine Inzidenz von 21.4 % bei Patienten nach isoliertem coronary-artery-bypass-graft (CABG), chirurgischem Klappenersatz oder Kombinationseingriffen [100], in anderen Studien schwankte allerdings die Inzidenz zwischen 6 % und 24 % [102, 103]. Hohes Alter, Diabetes, schlechte LVEF, zerebrovaskuläre Erkrankungen, arterieller Hypertonus, Demenz, Anämie, Vorhofflimmern sind zusammen mit einer längeren Operations- und HLM-Zeit, höherem intraoperativen Transfusionsbedarf, intraoperativer Hämofiltration und längerer Exposition zu sedierenden Medikamenten als mögliche Risikofaktoren für

das Entwickeln eines Delirs identifiziert worden [104-106]. Die genaue Pathophysiologie bleibt allerdings weitgehend ungeklärt und ist wahrscheinlich multifaktoriell. Neben neurophysiologischen Mechanismen, die zum Beispiel eine wichtige Rolle bei Patienten mit präexistenten neuropsychiatrischen Störungen spielen könnten, sehen einige Autoren auch eine mögliche präzipitierende Rolle der extrakorporalen Zirkulation. Zerebrale Low-Flow-Phasen und sub-klinische Mikroembolisationen, vor allem bei generalisierter Arteriosklerose, könnten zu diffusem zerebralen Zellschaden und konsequenterweise zum Delir führen. Diese Hypothese konnte zum Teil von der Beobachtung unterstützt werden, dass Patienten nach „off-pump“ koronarer Revaskularisation eine geringere Tendenz zur Entwicklung eines Delirs zeigten [105]. Kazimierski et al. stellten in einer Kohorte von 563 kardiochirurgischen Patienten fest, dass intra- und postoperative  $pO_2$ -Werte  $< 60$  mmHg zusammen mit präoperativer Anämie und längerer Intubationszeit mit dem Auftreten von Delir assoziiert waren [106].

#### 4.2.4.2 Postoperatives Delir und Goal-Directed Therapy

Die zentrale Rolle der zerebralen Hypoxie in der Pathogenese des Delirs wird auch von der Studie von Schoen et al. beschrieben. Die Autoren konnten nachweisen, dass kardiochirurgische Patienten mit einer schlechteren präoperativen zerebralen  $O_2$ -Sättigung ( $ScO_2$ ) ein höheres Delir-Risiko haben. Darüber hinaus war bei Patienten mit normaler präoperativer  $ScO_2$  ein größerer intraoperativer Abfall der  $ScO_2$  mit einem höheren Delir-Risiko verbunden. Die Autoren schließen daraus, dass die präoperative Optimierung von  $ScO_2$  durch  $O_2$ -Gabe und Optimierung des Herzzeitvolumens das Auftreten von Delir verringern konnte [107].

Sinn und Zweck der „Goal-Directed Therapy“ ist die Optimierung der zentralen und peripheren Perfusion und Sauerstoffversorgung durch gezielte Therapie-Algorithmen. In zahlreichen GDT-Trials bei Patienten mit größeren abdominalen sowie orthopädischen Eingriffen konnten ein vermindertes Auftreten von postoperativen Komplikationen sowie eine verkürzte Krankenhausliegedauer beobachtet werden [61, 63-65, 69, 77, 108-110].

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Hypovolämie mit peripherer Hypoperfusion und Hypoxie ein wichtiger Trigger für Zellschäden und postoperative Organdysfunktionen

sein könnte [111]. Es scheint also möglich, dass eine Verbesserung der peripheren Perfusion durch eine prä- und intraoperative hämodynamische Optimierung die Hypoxie-bezogenen Zellschäden minimieren und dadurch ein verbessertes Outcome erklären könnte [61].

Leider wird aber in der Mehrzahl dieser Studien über das Delir als Komplikation nicht berichtet. Mythen et al. zeigten in einer Gruppe von herzchirurgischen Patienten, dass eine SV-orientierte Volumenoptimierung eine bessere splanchnische Perfusion mit weniger Komplikationen und kürzerer Krankenhaus- und ITS-Liegedauer bewirken kann. Die Autoren wiesen auch auf eine höhere „Desorientierungsrate“ bei den Patienten hin, die keine hämodynamische Optimierung erhielten. Es fehlen aber genauere Angaben über die angewendete Definition von „Desorientierung“ [78].

Eine bessere zerebrale Perfusion und damit eine bessere zerebrale O<sub>2</sub>-Versorgung durch eine Maximierung des Herzzeitvolumens könnte also einen protektiven Effekt gegen die Entwicklung eines Delirs haben. Weitere gezielte Trials mit einheitlicher Definition von Delir werden benötigt, um diese Frage genauer beantworten zu können.

#### 4.2.4.3 Postoperatives Delir und Narkosedauer

In unserer Studie hatten die Interventions-Patienten eine kürzere Narkosedauer. Da die Patienten der Interventionsgruppe später als die Patienten der Kontrollgruppe behandelt wurden, muss man von einem entscheidenden „Lern“-Effekt bei dem behandelnden Team ausgehen. Webb et al. konnten sogar eine Verminderung der 30-d-Mortalität und der perinterventionellen Mortalität innerhalb einer Kohorte von 50 Patienten feststellen, wenn man die ersten 25 mit den nachfolgenden 25 Patienten verglich [92]. Dieses Phänomen ist auch anderenorts gut dokumentiert [90] und nahm mit aller Wahrscheinlichkeit viel mehr Einfluss auf die Prozedurdauer als die Flüssigkeitstherapie. In beiden Gruppen musste die gleiche Anzahl an Patienten nachbeatmet werden und es gab keinen Unterschied in der globalen postoperativen Beatmungszeit.

Allerdings, wie schon in Kap. 4.2.4.1 erwähnt, sind eine längere Narkose- und Beatmungszeit mit einem höheren Delir-Risiko bei herzchirurgischen Patienten assoziiert. Hollinger et al. stellten in einer Metaanalyse von 196 Studien fest, dass die Dauer zusammen mit der Art des Eingriffes, dem Alter, kardiovaskulären

Risikofaktoren, präoperativer peripherer oder zerebraler Gefäßerkrankung und präoperativer neuropsychiatrischer Dysfunktion die am häufigsten identifizierten Risikofaktoren für das Entwickeln eines Delirs sind [112]. Burkhart et al. zeigten, dass eine längere Beatmungsdauer mit einer höheren Inzidenz von Delir bei kardiochirurgischen Patienten verbunden ist, mit einer 10 % höheren Wahrscheinlichkeit, ein Delir pro zusätzlicher Beatmungsstunde zu entwickeln [104]. Kazmierski et al. beschrieben ein 5-fach höheres Delir-Risiko, wenn die Beatmungsdauer > 24h betrug [106]. In ihrer umfassenden Metaanalyse von 25 Studien über Delir nach herzchirurgischen Eingriffen identifizieren Lin et al. die Operationsdauer und die Dauer der künstlichen Beatmung als eingriffsbedingten „Auslöser“ eines Delirs [113].

Einerseits weist eine längere Eingriffs- und Beatmungsdauer auf komplexere Eingriffe mit u. a. längerer extrakorporaler kardiopulmonaler Bypass-Dauer (HLM-Dauer) hin. Andererseits kann eine längere Operations- und Beatmungszeit auch eine höhere Exposition zu sedierenden Medikamenten bedeuten. Es ist bewiesen, dass eine tiefere [114] und längere [115] Sedierung von Intensivpatienten mit einer längeren Beatmungszeit und höherer Krankenhausliegedauer und Mortalität korreliert. Zudem konnten mehrere Autoren für Sedierung und Koma einen positiven prädiktiven Faktor für die Entwicklung eines Delirs auf der ITS feststellen [116, 117]. Der anticholinerge Effekt von vielen Sedativa/Hypnotika wurde in die Pathophysiologie des zerebralen Schadens miteinbezogen [112]. Der genaue Grund ist allerdings noch unklar und beruht wahrscheinlich auf zahlreichen neuromolekularen Interaktionen im zentralen Nervensystem [104, 112, 113].

Fazit: aus den vorliegenden Daten kann nicht geschlossen werden, dass eine GDT bei TAVI das Delirrisiko reduziert.

## 5. Limitationen

### 5.1.1 Pulskonturanalyse bei AS

Die Anwendbarkeit der Pulskonturanalyse bei Patienten mit schwerer Aortenstenose ist noch nicht eindeutig geklärt. Einige Validationsstudien während chirurgischem Aortenklappenersatz haben eine schlechte Übereinstimmung der CO-Werte zwischen Pulskonturanalyse und Thermodilutionsmethoden gemessen, mit allerdings wesentlich besseren Ergebnissen für den Wert-Trend als für die absoluten Werte [118-120]. Høiseth et al. untersuchten bei 32 Patienten mit schwerer Aortenstenose die präoperativen Veränderungen von SV, SVV und PPV, gemessen mit FloTrac/Vigileo, nach einem 750ml HAES Bolus. Die Challenge wurde postoperativ auf der ITS wiederholt und analog beurteilt. Als Responder galten Patienten, die im ösophagealen Doppler einen SV-Anstieg  $>15\%$  hatten. Hier zeigte sich ein nur moderater prädiktiver Wert für SVV und PPV ( $AUC_{roc}$  respektiv 0,77 und 0,75). Der positive prädiktive Wert war wesentlich höher postoperativ nach erfolgtem operativen Aortenklappenersatz ( $AUC_{roc}$  respektiv 0,90 und 0,95) [121]. Der Unterschied zwischen den Absolutwerten des SV im ösophagealen Doppler ( $SV_{od}$ ) und FloTrac ( $SV_{vig}$ ) war groß, es gab aber eine gute Korrelation in den relativen Veränderungen des  $SV_{od}$  und  $SV_{vig}$  vor und nach dem Flüssigkeitsbolus. Die Autoren schließen daraus, dass der FloTrac für die Überwachung der Volumenreagibilität auch bei Patienten mit schwerer Aortenstenose angewendet werden kann [122].

Die Abhängigkeit der Pulskonturanalyse von der Qualität der Pulskurve ist eine immanente Einschränkung der Methodik. Der höhere Druckgradient über die stenotische Aortenklappe kann die Form der Druckkurve verändern [123] und dadurch die Messwerte beeinflussen. Darüber hinaus kann die veränderte Compliance des linken Ventrikels, als Folge der häufigen Linksherzhypertrophie, zu einer diastolischen Dysfunktion führen und die Fähigkeit des linken Ventrikels, auf einen Anstieg der Vorlast mit einem entsprechenden Anstieg des SV zu antworten, einschränken [124].

### 5.1.2 Studiendesign und Perspektive

Bei dieser Pilot-Studie handelte es sich um eine retrospektive-single center-Analyse mit einem prospektiven Interventionsarm und einer retrospektiven Kontrollgruppe.

Es wurde keine Poweranalyse für einen spezifischen Endpunkt in dieser Sub-Analyse durchgeführt. Vielmehr sollte eruiert werden, ob bei bestehender diastolischer Dysfunktion aufgrund einer linkventrikulären Hypertrophie bei hochgradiger AS eine Flüssigkeitstherapie innerhalb eines Algorithmus das SV bei TAVI Patient\*innen erhöhen kann. Daher handelt es sich bei den in dieser Arbeit präsentierten Daten um eine explorative Darstellung, kausale Verknüpfungen können somit nicht gezogen werden.

Die GDT und die zielgerichtete SV-Optimierung sind vielversprechende Behandlungsstrategien, die das Outcome von multimorbiden Patienten und bei komplexeren Eingriffen verbessern können. Dies ist allerdings bei minimal-invasiven Eingriffen mit hohem anästhesiologischem Risiko wie TAVI wenig untersucht worden.

Eine eindeutige Beurteilung des Zusammenhangs zwischen hämodynamischer Optimierung, Narkosedauer und der Häufigkeit des Auftretens eines Delirs nach minimalinvasivem Aortenklappenersatz in unserer Studie ist allerdings aufgrund der Datenlage nicht möglich.

Perspektivisch sind randomisierte Trials mit für diese Outcomes gepowerter Patientenzahl und längerem Follow-Up nötig, um die Effektivität dieser Strategie in diesem Sinne zu bestätigen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Baumgartner, H., V. Falk, J.J. Bax, M. Bonis, C. Hamm, P.J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D.R. Muñoz, R. Rosenhek, J. Sjogren, P.T. Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, and J.L. Zamorano, [2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease]. *Kardiol Pol*, 2018. **76**(1): p. 1-62.
2. *ESC CardioMed - the new electronic ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. *Eur J Prev Cardiol*, 2018. **25**(14): p. 1563-1566.
3. Thaden, J.J., V.T. Nkomo, and M. Enriquez-Sarano, *The global burden of aortic stenosis*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014. **56**(6): p. 565-71.
4. Barasch, E., F. Petillo, S. Pollack, P.D. Rhee, W. Stovold, and N. Reichek, *Clinical and echocardiographic correlates of mortality in medically treated patients with severe isolated aortic stenosis and normal left ventricular ejection fraction*. *Circ J*, 2014. **78**(1): p. 232-9.
5. Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J.B. Chambers, T. Edvardsen, S. Goldstein, P. Lancellotti, M. LeFevre, F. Miller, Jr., and C.M. Otto, *Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017. **30**(4): p. 372-392.
6. Ponikowski, P., A.A. Voors, S.D. Anker, H. Bueno, J.G.F. Cleland, A.J.S. Coats, V. Falk, J.R. Gonzalez-Juanatey, V.P. Harjola, E.A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J.T. Parissis, B. Pieske, J.P. Riley, G.M.C. Rosano, L.M. Ruilope, F. Ruschitzka, F.H. Rutten, P. van der Meer, and E.S.C.S.D. Group, *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
7. Kuck, K.H. and C. Hamm, *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**(6): p. 328-30.
8. Popma, J.J., G.M. Deeb, S.J. Yakubov, M. Mumtaz, H. Gada, D. O'Hair, T. Bajwa, J.C. Heiser, W. Merhi, N.S. Kleiman, J. Askew, P. Sorajja, J. Rovin, S.J. Chetcuti, D.H. Adams, P.S. Teirstein, G.L. Zorn, 3rd, J.K. Forrest, D. Tchetché, J. Resar, A. Walton, N. Piazza, B. Ramlawi, N. Robinson, G. Petrossian, T.G. Gleason, J.K. Oh, M.J. Boulware, H. Qiao, A.S. Mugglin, M.J. Reardon, and I. Evolut Low Risk Trial, *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(18): p. 1706-1715.
9. Mack, M.J., M.B. Leon, V.H. Thourani, R. Makkar, S.K. Kodali, M. Russo, S.R. Kapadia, S.C. Malaisrie, D.J. Cohen, P. Pibarot, J. Leipsic, R.T. Hahn, P. Blanke, M.R. Williams, J.M. McCabe, D.L. Brown, V. Babaliaros, S. Goldman, W.Y. Szeto, P. Genereux, A. Pershad, S.J. Pocock, M.C. Alu, J.G. Webb, C.R. Smith, and P. Investigators, *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(18): p. 1695-1705.

10. Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Laborde, and M.B. Leon, *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. *Circulation*, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
11. Rex, S., *Anesthesia for transcatheter aortic valve implantation: an update*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2013. **26**(4): p. 456-66.
12. Leon, M.B., C.R. Smith, M. Mack, D.C. Miller, J.W. Moses, L.G. Svensson, E.M. Tuzcu, J.G. Webb, G.P. Fontana, R.R. Makkar, D.L. Brown, P.C. Block, R.A. Guyton, A.D. Pichard, J.E. Bavaria, H.C. Herrmann, P.S. Douglas, J.L. Petersen, J.J. Akin, W.N. Anderson, D. Wang, S. Pocock, and P.T. Investigators, *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
13. Reardon, M.J., D.H. Adams, N.S. Kleiman, S.J. Yakubov, J.S. Coselli, G.M. Deeb, T.G. Gleason, J.S. Lee, J.B. Hermiller, Jr., S. Chetcuti, J. Heiser, W. Merhi, G.L. Zorn, 3rd, P. Tadros, N. Robinson, G. Petrossian, G.C. Hughes, J.K. Harrison, B. Maini, M. Mumtaz, J.V. Conte, J.R. Resar, V. Aharonian, T. Pfeffer, J.K. Oh, H. Qiao, and J.J. Popma, *2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(2): p. 113-21.
14. Smith, C.R., M.B. Leon, M.J. Mack, D.C. Miller, J.W. Moses, L.G. Svensson, E.M. Tuzcu, J.G. Webb, G.P. Fontana, R.R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V.H. Thourani, P. Corso, A.D. Pichard, J.E. Bavaria, H.C. Herrmann, J.J. Akin, W.N. Anderson, D. Wang, S.J. Pocock, and P.T. Investigators, *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
15. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of, C., S. European Association for Cardio-Thoracic, A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti, M.J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, M.A. Borger, T.P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Iung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H.J. Schafers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U.O. Von Oppell, S. Windecker, J.L. Zamorano, and M. Zembala, *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(19): p. 2451-96.
16. Bleiziffer, S., H. Ruge, D. Mazzitelli, C. Schreiber, A. Hutter, J.C. Laborde, R. Bauernschmitt, and R. Lange, *Results of percutaneous and transapical transcatheter aortic valve implantation performed by a surgical team*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009. **35**(4): p. 615-20; discussion 620-1.
17. Ben-Dor, I., M.A. Gaglia, Jr., I.M. Barbash, G. Maluenda, C. Hauville, M.A. Gonzalez, G. Sardi, A. Laynez-Carnicero, R. Torguson, P. Okubagzi, Z. Xue, S.A. Goldstein, W.O. Suddath, K.M. Kent, J. Lindsay, L.F. Satler, A.D. Pichard, and R. Waksman, *Comparison between Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation*. *Cardiovasc Revasc Med*, 2011. **12**(6): p. 345-9.
18. Stahli, B.E., H. Tasnady, T.F. Luscher, C. Gebhard, F. Mikulicic, L. Erhart, I. Buhler, U. Landmesser, L. Altwegg, M.B. Wischnewsky, J. Grunenfelder, V. Falk, R. Corti, and W. Maier, *Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores*. *Cardiology*, 2013. **126**(1): p. 15-23.

19. Bax, J.J., V. Delgado, V. Bapat, H. Baumgartner, J.P. Collet, R. Erbel, C. Hamm, A.P. Kappetein, J. Leipsic, M.B. Leon, P. MacCarthy, N. Piazza, P. Pibarot, W.C. Roberts, J. Rodes-Cabau, P.W. Serruys, M. Thomas, A. Vahanian, J. Webb, J.L. Zamorano, and S. Windecker, *Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 1: patient selection and treatment strategy for transcatheter aortic valve implantation*. Eur Heart J, 2014. **35**(38): p. 2627-38.
20. Herrmann, H.C., V.H. Thourani, S.K. Kodali, R.R. Makkar, W.Y. Szeto, S. Anwaruddin, N. Desai, S. Lim, S.C. Malaisrie, D.J. Kereiakes, S. Ramee, K.L. Greason, S. Kapadia, V. Babaliaros, R.T. Hahn, P. Pibarot, N.J. Weissman, J. Leipsic, B.K. Whisenant, J.G. Webb, M.J. Mack, M.B. Leon, and P. Investigators, *One-Year Clinical Outcomes With SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk and Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis*. Circulation, 2016. **134**(2): p. 130-40.
21. Rodes-Cabau, J., E. Dumont, R.H. Boone, E. Larose, R. Bagur, R. Gurvitch, F. Bedard, D. Doyle, R. De Laroche, C. Jayasuria, J. Villeneuve, A. Marrero, M. Cote, P. Pibarot, and J.G. Webb, *Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(1): p. 18-28.
22. Billings, F.T.t., S.K. Kodali, and J.S. Shanewise, *Transcatheter aortic valve implantation: anesthetic considerations*. Anesth Analg, 2009. **108**(5): p. 1453-62.
23. Dall'Ara, G., H. Eltchaninoff, N. Moat, C. Laroche, J. Goicolea, G.P. Ussia, P. Kala, P. Wenaweser, M. Zembala, G. Nickenig, T. Snow, S. Price, E.A. Barrero, R. Estevez-Loureiro, B. Lung, J.L. Zamorano, G. Schuler, O. Alfieri, B. Prendergast, P. Ludman, S. Windecker, M. Sabate, M. Gilard, A. Witkowski, H. Danenberg, E. Schroeder, F. Romeo, C. Macaya, G. Derumeaux, A. Mattesini, L. Tavazzi, C. Di Mario, and C. Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EurObservational Research Programme of the European Society of, *Local and general anaesthesia do not influence outcome of transfemoral aortic valve implantation*. Int J Cardiol, 2014. **177**(2): p. 448-54.
24. Miles, L.F., K.R. Joshi, E.H. Ogilvie, C.G. Densem, A.A. Klein, M. O'Sullivan, G. Martinez, C.D. Sudarshan, Y. Abu-Omar, and J.F. Irons, *General anaesthesia vs. conscious sedation for transfemoral aortic valve implantation: a single UK centre before-and-after study*. Anaesthesia, 2016. **71**(8): p. 892-900.
25. Oguri, A., M. Yamamoto, G. Mouillet, M. Gilard, M. Laskar, H. Eltchaninoff, J. Fajadet, B. Lung, P. Donzeau-Gouge, P. Leprince, A. Leguerrier, A. Prat, M. Lievre, K. Chevreul, J.L. Dubois-Rande, R. Chopard, E. Van Belle, T. Otsuka, E. Teiger, and F.R. Investigators, *Clinical outcomes and safety of transfemoral aortic valve implantation under general versus local anesthesia: subanalysis of the French Aortic National CoreValve and Edwards 2 registry*. Circ Cardiovasc Interv, 2014. **7**(4): p. 602-10.
26. Hyman, M.C., S. Vemulapalli, W.Y. Szeto, A. Stebbins, P.A. Patel, R.A. Matsouaka, H.C. Herrmann, S. Anwaruddin, T. Kobayashi, N.D. Desai, P. Vallabhajosyula, F.H. McCarthy, R. Li, J.E. Bavaria, and J. Giri, *Conscious Sedation Versus General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights from the National Cardiovascular Data Registry Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry*. Circulation, 2017. **136**(22): p. 2132-2140.
27. Brecker, S.J., S. Bleiziffer, J. Bosmans, U. Gerckens, C. Tamburino, P. Wenaweser, A. Linke, and A.S. Investigators, *Impact of Anesthesia Type on*

- Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Multicenter ADVANCE Study)*. Am J Cardiol, 2016. **117**(8): p. 1332-8.
28. Huffmyer, J., J. Tashjian, J. Raphael, and J.M. Jaeger, *Management of the patient for transcatheter aortic valve implantation in the perioperative period*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2012. **16**(1): p. 25-40.
  29. Fassl, J. and J.G. Augoustides, *Transcatheter aortic valve implantation--part 2: anesthesia management*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010. **24**(4): p. 691-9.
  30. Guinot, P.G., J.P. Depoix, L. Tini, A. Vahanian, J.M. Desmots, P. Montravers, and D. Longrois, *[Transcutaneous aortic valve implantation: Anesthetic and perioperative management]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2011. **30**(10): p. 734-42.
  31. Lo, J. and C. Hill, *Intensive care unit management of transcatheter aortic valve recipients*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2015. **19**(2): p. 95-105.
  32. Takagi, H., T. Umemoto, and A. Group, *Impact of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation on survival*. Int J Cardiol, 2016. **221**: p. 46-51.
  33. Guinot, P.G., J.P. Depoix, L. Etchegoyen, A. Benbara, S. Provenchere, M.P. Dilly, I. Philip, D. Enguerand, H. Ibrahim, A. Vahanian, D. Himbert, N. Al-Attar, P. Nataf, J.M. Desmots, P. Montravers, and D. Longrois, *Anesthesia and perioperative management of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: analysis of 90 consecutive patients with focus on perioperative complications*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010. **24**(5): p. 752-61.
  34. Katz, A.M., *Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart"*. Circulation, 2002. **106**(23): p. 2986-92.
  35. Hofer, C.K. and M. Cannesson, *Monitoring fluid responsiveness*. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2011. **49**(2): p. 59-65.
  36. Michard, F. and D.A. Reuter, *Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer*. Intensive Care Med, 2003. **29**(8): p. 1396; author reply 1397.
  37. R, L., *Anästhesie*. 2018, München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 169-170.
  38. Hughes, R.E. and G.J. Magovern, *The relationship between right atrial pressure and blood volume*. AMA Arch Surg, 1959. **79**(2): p. 238-43.
  39. Swan, H.J., W. Ganz, J. Forrester, H. Marcus, G. Diamond, and D. Chonette, *Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter*. N Engl J Med, 1970. **283**(9): p. 447-51.
  40. Kumar, A., R. Anel, E. Bunnell, K. Habet, S. Zanotti, S. Marshall, A. Neumann, A. Ali, M. Cheang, C. Kavinsky, and J.E. Parrillo, *Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects*. Crit Care Med, 2004. **32**(3): p. 691-9.
  41. Sander, M., C.D. Spies, K. Berger, H. Grubitzsch, A. Foer, M. Kramer, M. Carl, and C. von Heymann, *Prediction of volume response under open-chest conditions during coronary artery bypass surgery*. Crit Care, 2007. **11**(6): p. R121.
  42. Marik, P.B., M; Vahid, B, *Does Central Venous Pressure predict Fluid Responsiveness?* Chest, 2008. **134**: p. 172-178.
  43. Hofer, C.K., S.M. Muller, L. Furrer, R. Klaghofer, M. Genoni, and A. Zollinger, *Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting*. Chest, 2005. **128**(2): p. 848-54.

44. Saugel, B., S.V. Kirsche, A. Hapfelmeier, V. Phillip, C. Schultheiss, R.M. Schmid, and W. Huber, *Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit*. Journal of Critical Care, 2013. **28**(4).
45. Wiesenack, C., C. Prasser, C. Keyl, and G. Rodig, *Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2001. **15**(5): p. 584-8.
46. Della Rocca, G., M.G. Costa, C. Coccia, L. Pompei, V. Salandin, D.M. Pierangelo, and P. Pietropaoli, *Continuous right ventricular end-diastolic volume in comparison with left ventricular end-diastolic area*. Eur J Anaesthesiol, 2009. **26**(4): p. 272-8.
47. Reuter, D.A., T.W. Felbinger, C. Schmidt, E. Kilger, O. Goedje, P. Lamm, and A.E. Goetz, *Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery*. Intensive Care Med, 2002. **28**(4): p. 392-8.
48. Marx, G., T. Cope, L. McCrossan, S. Swaraj, C. Cowan, S.M. Mostafa, R. Wenstone, and M. Leuwer, *Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis*. Eur J Anaesthesiol, 2004. **21**(2): p. 132-8.
49. Auler, J.O., Jr., F. Galas, L. Hajjar, L. Santos, T. Carvalho, and F. Michard, *Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery*. Anesth Analg, 2008. **106**(4): p. 1201-6, table of contents.
50. Biais, M., K. Nouette-Gaulain, V. Cottenceau, P. Revel, and F. Sztark, *Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation*. Br J Anaesth, 2008. **101**(6): p. 761-8.
51. Buhre, W., A. Weyland, S. Kazmaier, G.G. Hanekop, M.M. Baryalei, M. Sydow, and H. Sonntag, *Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1999. **13**(4): p. 437-40.
52. Biais, M., K. Nouette-Gaulain, S. Roullet, A. Quinart, P. Revel, and F. Sztark, *A comparison of stroke volume variation measured by Vigileo/FloTrac system and aortic Doppler echocardiography*. Anesth Analg, 2009. **109**(2): p. 466-9.
53. Hofer, C.K., A. Senn, L. Weibel, and A. Zollinger, *Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system*. Crit Care, 2008. **12**(3): p. R82.
54. Shoemaker, W.C., P.L. Appel, H.B. Kram, K. Waxman, and T.S. Lee, *Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients*. Chest, 1988. **94**(6): p. 1176-86.
55. Boyd, O., R.M. Grounds, and E.D. Bennett, *A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients*. JAMA, 1993. **270**(22): p. 2699-707.
56. Wilson, J., I. Woods, J. Fawcett, R. Whall, W. Dibb, C. Morris, and E. McManus, *Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery*. BMJ, 1999. **318**(7191): p. 1099-103.
57. Grocott, M.P., A. Dushianthan, M.A. Hamilton, M.G. Mythen, D. Harrison, K. Rowan, and G. Optimisation Systematic Review Steering, *Perioperative*

- increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. Br J Anaesth, 2013. 111(4): p. 535-48.*
58. Dalfino, L., M.T. Giglio, F. Puntillo, M. Marucci, and N. Brienza, *Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. Crit Care, 2011. 15(3): p. R154.*
59. Giglio, M.T., M. Marucci, M. Testini, and N. Brienza, *Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Anaesth, 2009. 103(5): p. 637-46.*
60. Mythen, M.G. and A.R. Webb, *Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. Arch Surg, 1995. 130(4): p. 423-9.*
61. Pearse, R.D., D; Fawcett, J; Rhodes, A; Grounds RM; Bennett ED, *Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial. Critical Care, 2005. 9: p. R687-R693.*
62. Hamilton, M.A., M. Cecconi, and A. Rhodes, *A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. Anesth Analg, 2011. 112(6): p. 1392-402.*
63. Mayer, J., J. Boldt, A.M. Mengistu, K.D. Rohm, and S. Suttner, *Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. Crit Care, 2010. 14(1): p. R18.*
64. Benes, J., I. Chytra, P. Altmann, M. Hluchy, E. Kasal, R. Svitak, R. Prادل, and M. Stepan, *Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. Crit Care, 2010. 14(3): p. R118.*
65. Lopes, M.O., MA; Pereira, VO; Lemos, IP; Auler, JO Jr; Michard, F, *Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. Critical Care, 2007. 11: p. R100.*
66. Goepfert, M.S., H.P. Richter, C. Zu Eulenburg, J. Gruetzmacher, E. Rafflenbeul, K. Roeher, A. von Sandersleben, S. Diedrichs, H. Reichensperner, A.E. Goetz, and D.A. Reuter, *Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. Anesthesiology, 2013. 119(4): p. 824-36.*
67. Aya, H.D., M. Cecconi, M. Hamilton, and A. Rhodes, *Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth, 2013. 110(4): p. 510-7.*
68. Li, P., L.P. Qu, D. Qi, B. Shen, Y.M. Wang, J.R. Xu, W.H. Jiang, H. Zhang, X.Q. Ding, and J. Teng, *Significance of perioperative goal-directed hemodynamic approach in preventing postoperative complications in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. Ann Med, 2017. 49(4): p. 343-351.*
69. Sinclair, S., S. James, and M. Singer, *Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. BMJ, 1997. 315(7113): p. 909-12.*

70. Cannesson, M.M., H; Desebbe, O; Boucau, C; Simon, R; He´naine, R; Lehot, J-J *The Ability of Stroke Volume Variations Obtained with Vigileo/FloTrac System to Monitor Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients.* Anesthesia & Analgesia, 2009. **108**: p. 513-517.
71. Bundgaard-Nielsen, M., C.C. Jorgensen, N.H. Secher, and H. Kehlet, *Functional intravascular volume deficit in patients before surgery.* Acta Anaesthesiol Scand, 2010. **54**(4): p. 464-9.
72. Raue, W., O. Haase, C. Langelotz, H. Neuss, J.M. Muller, and W. Schwenk, *Influence of pre-operative fluid infusion on volume status during oesophageal resection--a prospective trial.* Acta Anaesthesiol Scand, 2008. **52**(9): p. 1218-25.
73. Serrano, A.B., A.M. Candela-Toha, J. Zamora, J. Vera, A. Muriel, J.M. Del Rey, and F. Liano, *Preoperative hydration with 0.9% normal saline to prevent acute kidney injury after major elective open abdominal surgery: A randomised controlled trial.* Eur J Anaesthesiol, 2016. **33**(6): p. 436-43.
74. Brandstrup, B., *Fluid therapy for the surgical patient.* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2006. **20**(2): p. 265-83.
75. Marx, G., A.W. Schindler, C. Mosch, J. Albers, M. Bauer, I. Gnass, C. Hobohm, U. Janssens, S. Kluge, P. Kranke, T. Maurer, W. Merz, E. Neugebauer, M. Quintel, N. Senninger, H.J. Trampisch, C. Waydhas, R. Wildenauer, K. Zacharowski, and M. Eikermann, *Intravascular volume therapy in adults: Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany.* Eur J Anaesthesiol, 2016. **33**(7): p. 488-521.
76. Rivers, E., B. Nguyen, S. Havstad, J. Ressler, A. Muzzin, B. Knoblich, E. Peterson, M. Tomlanovich, and G. Early Goal-Directed Therapy Collaborative, *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.* N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
77. Gan, T.S., AB; Maroof, M; El-Moalem, H; Robertson, K; Moretti, E; Dwane, P; Glass, P *Goal-directed Intraoperative Fluid Administration Reduces Length of Hospital Stay after Major Surgery.* Anesthesiology, 2002. **97**(4): p. 820-826.
78. Mythen, M.G. and A.R. Webb, *Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost.* Intensive Care Med, 1994. **20**(2): p. 99-104.
79. Jacob, M., D. Chappell, K. Hofmann-Kiefer, T. Helfen, A. Schuelke, B. Jacob, A. Burges, P. Conzen, and M. Rehm, *The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans.* Crit Care, 2012. **16**(3): p. R86.
80. Jacob, M., M. Rehm, V. Orth, M. Lotsch, H. Brechtelsbauer, E. Weninger, and U. Finsterer, *[Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution].* Anaesthesist, 2003. **52**(10): p. 896-904.
81. Rehm, M., S. Zahler, M. Lotsch, U. Welsch, P. Conzen, M. Jacob, and B.F. Becker, *Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed.* Anesthesiology, 2004. **100**(5): p. 1211-23.
82. Guidet, B., O. Martinet, T. Boulain, F. Philippart, J.F. Poussel, J. Maizel, X. Forceville, M. Feissel, M. Hasselmann, A. Heining, and H. Van Aken, *Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch*

- 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study.* Crit Care, 2012. **16**(3): p. R94.
83. Myburgh, J.A., S. Finfer, R. Bellomo, L. Billot, A. Cass, D. Gattas, P. Glass, J. Lipman, B. Liu, C. McArthur, S. McGuinness, D. Rajbhandari, C.B. Taylor, S.A. Webb, C. Investigators, Australian, and G. New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials, *Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care.* N Engl J Med, 2012. **367**(20): p. 1901-11.
84. Perner, A., N. Haase, A.B. Guttormsen, J. Tenhunen, G. Klemenzson, A. Aneman, K.R. Madsen, M.H. Moller, J.M. Elkjaer, L.M. Poulsen, A. Bendtsen, R. Winding, M. Steensen, P. Berezowicz, P. Soe-Jensen, M. Bestle, K. Strand, J. Wiis, J.O. White, K.J. Thornberg, L. Quist, J. Nielsen, L.H. Andersen, L.B. Holst, K. Thormar, A.L. Kjaeldgaard, M.L. Fabritius, F. Mondrup, F.C. Pott, T.P. Moller, P. Winkel, J. Wetterslev, S.T. Group, and G. Scandinavian Critical Care Trials, *Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis.* N Engl J Med, 2012. **367**(2): p. 124-34.
85. Brunkhorst, F.M., C. Engel, F. Bloos, A. Meier-Hellmann, M. Ragaller, N. Weiler, O. Moerer, M. Gruendling, M. Oppert, S. Grond, D. Olthoff, U. Jaschinski, S. John, R. Rossaint, T. Welte, M. Schaefer, P. Kern, E. Kuhnt, M. Kiehntopf, C. Hartog, C. Natanson, M. Loeffler, K. Reinhart, and S. German Competence Network, *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis.* N Engl J Med, 2008. **358**(2): p. 125-39.
86. Habicher, M., T. Zajonz, M. Heringlake, A. Boning, S. Treskatsch, U. Schirmer, A. Markewitz, and M. Sander, *[S3 guidelines on intensive medical care of cardiac surgery patients : Hemodynamic monitoring and cardiovascular system-an update].* Anaesthesist, 2018. **67**(5): p. 375-379.
87. Haensig, M., D.M. Holzhey, M.A. Borger, G. Schuler, W. Shi, S. Subramanian, A.J. Rastan, and F.W. Mohr, *Is the new EuroSCORE II a better predictor for transapical aortic valve implantation?* Eur J Cardiothorac Surg, 2013. **44**(2): p. 302-8; discussion 308.
88. Bax, J.J., V. Delgado, V. Bapat, H. Baumgartner, J.P. Collet, R. Erbel, C. Hamm, A.P. Kappetein, J. Leipsic, M.B. Leon, P. MacCarthy, N. Piazza, P. Pibarot, W.C. Roberts, J. Rodes-Cabau, P.W. Serruys, M. Thomas, A. Vahanian, J. Webb, J.L. Zamorano, and S. Windecker, *Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation.* Eur Heart J, 2014. **35**(38): p. 2639-54.
89. Genereux, P., S.J. Head, N.M. Van Mieghem, S. Kodali, A.J. Kirtane, K. Xu, C. Smith, P.W. Serruys, A.P. Kappetein, and M.B. Leon, *Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies.* J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(25): p. 2317-26.
90. Grube, E., L. Buellesfeld, R. Mueller, B. Sauren, B. Zickmann, D. Nair, H. Beucher, T. Felderhoff, S. Iversen, and U. Gerckens, *Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system.* Circ Cardiovasc Interv, 2008. **1**(3): p. 167-75.
91. Ree, R.M., J.B. Bowering, and S.K. Schwarz, *Case series: anesthesia for retrograde percutaneous aortic valve replacement--experience with the first 40 patients.* Can J Anaesth, 2008. **55**(11): p. 761-8.
92. Webb, J.G., S. Pasupati, K. Humphries, C. Thompson, L. Altwegg, R. Moss, A. Sinhal, R.G. Carere, B. Munt, D. Ricci, J. Ye, A. Cheung, and S.V. Lichtenstein,

- Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis.* Circulation, 2007. **116**(7): p. 755-63.
93. Grube, E., G. Schuler, L. Buellesfeld, U. Gerckens, A. Linke, P. Wenaweser, B. Sauren, F.W. Mohr, T. Walther, B. Zickmann, S. Iversen, T. Felderhoff, R. Cartier, and R. Bonan, *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**(1): p. 69-76.
  94. Himbert, D., F. Descoutures, N. Al-Attar, B. Lung, G. Ducrocq, D. Detaint, E. Brochet, D. Messika-Zeitoun, F. Francis, H. Ibrahim, P. Nataf, and A. Vahanian, *Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis.* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(4): p. 303-11.
  95. Walther, T., V. Falk, J. Kempfert, M.A. Borger, J. Fassl, M.W. Chu, G. Schuler, and F.W. Mohr, *Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients.* Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **33**(6): p. 983-8.
  96. Taskforce, D.A.S., R. Baron, A. Binder, R. Biniek, S. Braune, H. Buerkle, P. Dall, S. Demirakca, R. Eckardt, V. Eggers, I. Eichler, I. Fietze, S. Freys, A. Frund, L. Garten, B. Gohrbandt, I. Harth, W. Hartl, H.J. Heppner, J. Horter, R. Huth, U. Janssens, C. Jungk, K.M. Kaeuper, P. Kessler, S. Kleinschmidt, M. Kochanek, M. Kumpf, A. Meiser, A. Mueller, M. Orth, C. Putensen, B. Roth, M. Schaefer, R. Schaefers, P. Schellongowski, M. Schindler, R. Schmitt, J. Scholz, S. Schroeder, G. Schwarzmann, C. Spies, R. Stingegele, P. Tonner, U. Trieschmann, M. Tryba, F. Wappler, C. Waydhas, B. Weiss, and G. Weisshaar, *Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version.* Ger Med Sci, 2015. **13**: p. Doc19.
  97. Tse, L., S.K. Schwarz, J.B. Bowering, R.L. Moore, and A.M. Barr, *Incidence of and Risk Factors for Delirium After Cardiac Surgery at a Quaternary Care Center: A Retrospective Cohort Study.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2015. **29**(6): p. 1472-9.
  98. Tse, L., J.B. Bowering, S.K. Schwarz, R.L. Moore, K.D. Burns, and A.M. Barr, *Postoperative delirium following transcatheter aortic valve implantation: a historical cohort study.* Can J Anaesth, 2015. **62**(1): p. 22-30.
  99. Koster, S., A.G. Hensens, M.J. Schuurmans, and J. van der Palen, *Consequences of delirium after cardiac operations.* Ann Thorac Surg, 2012. **93**(3): p. 705-11.
  100. Koster, S., A.G. Hensens, F.G. Oosterveld, A. Wijma, and J. van der Palen, *The delirium observation screening scale recognizes delirium early after cardiac surgery.* Eur J Cardiovasc Nurs, 2009. **8**(4): p. 309-14.
  101. Rothenhausler, H.B., B. Grieser, G. Nollert, B. Reichart, G. Schelling, and H.P. Kapfhammer, *Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow-up study.* Gen Hosp Psychiatry, 2005. **27**(1): p. 18-28.
  102. Tan, M.C., A. Felde, M. Kuskowski, H. Ward, R.F. Kelly, A.S. Adabag, and M. Dysken, *Incidence and predictors of post-cardiotomy delirium.* Am J Geriatr Psychiatry, 2008. **16**(7): p. 575-83.
  103. Loponen, P., M. Luther, J.O. Wistbacka, J. Nissinen, H. Sintonen, H. Huhtala, and M.R. Tarkka, *Postoperative delirium and health related quality of life after coronary artery bypass grafting.* Scand Cardiovasc J, 2008. **42**(5): p. 337-44.

104. Burkhart, C.S., S. Dell-Kuster, M. Gamberini, A. Moeckli, M. Grapow, M. Filipovic, M.D. Seeberger, A.U. Monsch, S.P. Strelbel, and L.A. Steiner, *Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010. **24**(4): p. 555-9.
105. Bucerius, J., J.F. Gummert, M.A. Borger, T. Walther, N. Doll, V. Falk, D.V. Schmitt, and F.W. Mohr, *Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(1): p. 57-64.
106. Kazmierski, J., M. Kowman, M. Banach, W. Fendler, P. Okonski, A. Banys, R. Jaszewski, J. Rysz, D.P. Mikhailidis, T. Sobow, I. Kloszewska, and I. Study, *Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study*. J Psychosom Res, 2010. **69**(2): p. 179-85.
107. Schoen, J., J. Meyerrose, H. Paarmann, M. Heringlake, M. Hueppe, and K.U. Berger, *Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial*. Crit Care, 2011. **15**(5): p. R218.
108. Venn, R., A. Steele, P. Richardson, J. Poloniecki, M. Grounds, and P. Newman, *Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures*. Br J Anaesth, 2002. **88**(1): p. 65-71.
109. Noblett, S.E., C.P. Snowden, B.K. Shenton, and A.F. Horgan, *Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection*. Br J Surg, 2006. **93**(9): p. 1069-76.
110. Wakeling, H.G., M.R. McFall, C.S. Jenkins, W.G. Woods, W.F. Miles, G.R. Barclay, and S.C. Fleming, *Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery*. Br J Anaesth, 2005. **95**(5): p. 634-42.
111. Poeze, M., J.W. Greve, and G. Ramsay, *Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality*. Crit Care, 2005. **9**(6): p. R771-9.
112. Hollinger, A., M. Siegemund, N. Goettel, and L.A. Steiner, *Postoperative Delirium in Cardiac Surgery: An Unavoidable Menace?* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2015. **29**(6): p. 1677-87.
113. Lin, Y., J. Chen, and Z. Wang, *Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery*. J Card Surg, 2012. **27**(4): p. 481-92.
114. Shehabi, Y., R. Bellomo, M.C. Reade, M. Bailey, F. Bass, B. Howe, C. McArthur, I.M. Seppelt, S. Webb, L. Weisbrodt, I. Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study, and A.C.T. Group, *Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(8): p. 724-31.
115. Girard, T.D., J.P. Kress, B.D. Fuchs, J.W. Thomason, W.D. Schweickert, B.T. Pun, D.B. Taichman, J.G. Dunn, A.S. Pohlman, P.A. Kinniry, J.C. Jackson, A.E. Canonico, R.W. Light, A.K. Shintani, J.L. Thompson, S.M. Gordon, J.B. Hall, R.S. Dittus, G.R. Bernard, and E.W. Ely, *Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2008. **371**(9607): p. 126-34.
116. van den Boogaard, M., P. Pickkers, A.J. Slooter, M.A. Kuiper, P.E. Spronk, P.H. van der Voort, J.G. van der Hoeven, R. Donders, T. van Achterberg, and L.

- Schoonhoven, *Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study*. BMJ, 2012. **344**: p. e420.
117. Ouimet, S., B.P. Kavanagh, S.B. Gottfried, and Y. Skrobik, *Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium*. Intensive Care Med, 2007. **33**(1): p. 66-73.
  118. Lorsomradee, S., S. Lorsomradee, S. Cromheecke, and S.G. De Hert, *Uncalibrated arterial pulse contour analysis versus continuous thermodilution technique: effects of alterations in arterial waveform*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2007. **21**(5): p. 636-43.
  119. Staier, K., C. Wiesenack, L. Gunkel, and C. Keyl, *[Cardiac output determination by thermodilution and arterial pulse waveform analysis in patients undergoing aortic valve replacement]*. Can J Anaesth, 2008. **55**(1): p. 22-8.
  120. Petzoldt, M., C. Riedel, J. Braeunig, S. Haas, M.S. Goepfert, H. Treede, S. Baldus, A.E. Goetz, and D.A. Reuter, *Stroke volume determination using transcatheter thermodilution and arterial pulse contour analysis in severe aortic valve disease*. Intensive Care Med, 2013. **39**(4): p. 601-11.
  121. Hoiseth, L.O., I.E. Hoff, O.A. Hagen, S.A. Landsverk, and K.A. Kirkeboen, *Dynamic variables and fluid responsiveness in patients for aortic stenosis surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2014. **58**(7): p. 826-34.
  122. Hoiseth, L.O., I.E. Hoff, O.A. Hagen, S.A. Landsverk, and K.A. Kirkeboen, *Agreement between stroke volume measured by oesophageal Doppler and uncalibrated pulse contour analysis during fluid loads in severe aortic stenosis*. J Clin Monit Comput, 2015. **29**(4): p. 435-41.
  123. Stergiopoulos, N., D.F. Young, and T.R. Rogge, *Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses*. J Biomech, 1992. **25**(12): p. 1477-88.
  124. Hess, O.M., B. Villari, and H.P. Krayenbuehl, *Diastolic dysfunction in aortic stenosis*. Circulation, 1993. **87**(5 Suppl): p. IV73-6.

## 7. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Giovanni-Battista Fucini, versichere an Eid statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Der Einfluss einer zielorientierten Volumentherapie auf das klinische Outcome von Patienten nach endovaskulärem Aortenklappenersatz – Eine ambispektive Analyse; The Influence of Goal-Directed Fluid Therapy on the Clinical Outcome of Patients after Transcatheter Aortic Valve Replacement – an ambispective Analysis“

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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandene Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

## **8. Lebenslauf**

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



## **9. Danksagung**

Hiermit möchte ich mich herzlich bei Prof. S. Treskatsch für die dauernde wissenschaftliche Aufsicht, die lehrreiche Beratung und nicht zuletzt für das Vertrauen bedanken.

Ein großes Danke an Prof. M. Sander für die Einführung in die Thematik sowie für das Erteilen des Forschungsprojekts.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. V. Wegener und Dr. M. Habicher für ihre Hilfe in der Aquisie und Verwertung der Daten.

Danke auch an Prof. M. Schäfer, Dr. F. Treuzeddel und Dr. E. Fucini für die Hilfe in der Übersicht und Korrektur dieser Arbeit.