

Aus dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Quantitative Echokardiographie bei Patienten im Endstadium
der chronischen Herzinsuffizienz bei Implantation eines
mechanischen ventrikulären Unterstützungssystems.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marian Kukucka

aus Nitra, Slowakei

Gutachter/in: 1.: Prof. Dr. med. H. Habazettl
 2.: Prof. Dr. med. M. Schäfer
 3.: Prof. Dr. med. A. E. Goetz

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhalt

I Zusammenfassung

| | | |
|------|---|----|
| 1. | Titel..... | 5 |
| 2. | Autor..... | 5 |
| 3. | Abstract..... | 6 |
| 4. | Einleitung..... | 7 |
| 4.1 | Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz..... | 7 |
| 4.2. | Präoperative Echokardiographie und VAD Implantation..... | 9 |
| 4.3 | Intraoperative Echokardiographie und VAD Implantation..... | 9 |
| 4.4. | Postoperative Echokardiographie und VAD Explantation..... | 10 |
| 5. | Zielstellungen..... | 10 |
| 6. | Methodik..... | 11 |
| 7. | Zusammengefasste Ergebnisse der Originalarbeiten..... | 13 |
| 7.1 | Trikuspidalklappen Insuffizienz und rechtsventrikuläre Geometrie als Prädiktoren für rechtsventrikuläres Versagen nach LVAD Implantation..... | 13 |
| 7.2 | Akuter Einfluss der linksventrikulären Entlastung mit LVAD auf rechtsventrikuläre Funktion: Effekt der inhalativen NO Therapie..... | 14 |
| 7.3 | Intramyokardiale Applikation der mononuklearen Knochenmarkzellen und Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems im Endstadium der Kardiomyopathie..... | 15 |
| 8. | Diskussion..... | 15 |
| 8.1 | Präoperative Echokardiographie..... | 15 |
| 8.2 | Intraoperative Echokardiographie..... | 18 |
| 8.3 | Postoperative Echokardiographie..... | 19 |
| 8.4. | Schlussfolgerung..... | 21 |
| 9. | Literatur..... | 22 |

| | | |
|-----|--------------------------------|----|
| II | Anteilsklärung..... | 25 |
| III | Publikationsliste..... | 27 |
| IV | Selbständigkeitserklärung..... | 31 |
| V | Danksagung..... | 32 |

1. TITEL

**Quantitative Echokardiographie bei Patienten im Endstadium der chronischen
Herzinsuffizienz bei Implantation eines mechanischen ventrikulären
Unterstützungssystems.**

2. AUTOR

Marian Kukucka

Schönfließerstr. 12

13465 Berlin

ABSTRAKT

Einleitung: Die Implantation ventrikulärer Unterstützungssysteme (ventricular assist device, VAD) gehört heute zur Standardtherapie für das Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz. Ziel dieser Arbeit war die Bedeutung der perioperativen Echokardiographie für Risikostratifizierung, Therapiekontrolle und Beurteilung des Langzeitverlaufs bei Patienten mit Implantation eines LVAD zu untersuchen.

Methoden: Quantitative Funktionsparameter wurden mittels transösophagealer (intraoperativ) bzw. transthorakaler (prä- und postoperativ) Echokardiographie nach international standardisierten Methoden erhoben. In drei Studien wurden Prädiktoren für postoperatives Rechtsherzversagen bestimmt, die akuten Auswirkungen der LVAD-Implantation auf die rechtsventrikuläre Funktion mit und ohne inhalatives NO untersucht sowie die Erholung des Myokards im Langzeitverlauf nach Transplantation autologer Knochenmarkzellen beobachtet.

Ergebnisse: Schwergradige Trikuspidalinsuffizienz und Veränderung der rechtsventrikulären Geometrie konnten als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz identifiziert werden. LVAD-Implantation induziert eine sofortige Entlastung auch des rechten Ventrikels mit deutlicher Verbesserung von Funktion und Geometrie, die durch inhalatives NO nicht weiter gesteigert wurde. Je schlechter die präoperative Rechtsherzfunktion, desto ausgeprägter war diese Verbesserung. Bei einem von 10 Patienten mit Transplantation autologer Knochenmarkzellen erholte sich der linke Ventrikel ausreichend, um den LVAD entfernen zu können. Da dieser Patient aufgrund seiner Krankengeschichte eine positive Prognose hatte, kann somit kein Effekt der Zelltransplantation nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die quantitative perioperative Echokardiographie bei Patienten mit Implantation eines LVAD liefert wertvolle Daten für die Risikostratifizierung und klinische Entscheidungsfindung sowie für die akute und langfristige Therapiekontrolle.

4. Einleitung

4.1 Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz

Chronische Herzinsuffizienz (CHI) gehört zu den häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt (1,2). Die Anzahl der Betroffenen wird besonders in der Bevölkerungsgruppe der älteren Menschen durch höhere Lebenserwartung sowie durch die verbesserte Therapie von chronischen Herzerkrankungen (Koronare Herzkrankheit, valvuläre Erkrankungen, angeborene Herzvitien) als sekundäre Komplikation zukünftig zunehmen (3). Ätiologisch handelt sich um eine inhomogene Patientengruppe, welche durch schwere funktionelle und morphologische Veränderungen im Herzmuskel charakterisiert ist. Obwohl die verschiedenen Herzerkrankungen, von Arrhythmien bis zur Herzklappenerkrankungen zur CHI führen können, ist die häufigste Ursache der CHI die koronare Herzerkrankung gefolgt von chronischem Bluthochdruck und Kardiomyopathien unterschiedlicher Genese (3,4). Für Beurteilung des Schweregrads der CHI haben sich zwei Klassifikationen durchgesetzt. Die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation basiert auf Symptomatik und Belastbarkeit der Patienten und wird routinemäßig in vielen Studien eingesetzt. Die American Heart Association/American College of Cardiology (AHA /ACC) Klassifikation beschreibt die strukturellen Veränderungen zusammen mit klinischen Symptomen (5). Die Patienten mit manifester Herzinsuffizienz finden sich in den Stadien C und D.

In den ersten Stadien A und B der Herzinsuffizienz dominiert die Pharmakotherapie, im Stadium C nach AHA/ACC (entsprechend Stadium III nach NYHA) kommt zusätzlich die Schrittmachertherapie (Resynchronisationstherapie, implantierbare Defibrillationssysteme) dazu und im Stadium D (entsprechend IV in der NYHA Klassifikation) mit Ruhesymptomatik trotz maximaler Therapie spielt die chirurgische Therapie (Rekonstruktive Chirurgie, Implantation mechanischer Unterstützungssysteme und Herztransplantation) die Hauptrolle (6).

Im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz gilt die Herztransplantation (HTX) immer noch als Goldstandard der Therapie. Aufgrund des Spendermangels ergab sich bereits in den 80er Jahren die Notwendigkeit, die Wartezeit bis zur HTX mit Hilfe der ventrikulären Unterstützungssysteme (VAD) zu überbrücken. Diese erste Indikation für VAD, die auch als „Bridging to Transplant“ bekannt ist, dient heute nicht nur zum Zeitgewinn bis zur Verfügbarkeit des Spendeorgans, sondern hauptsächlich zur Verbesserung der Organperfusion während der Wartezeit und zur möglichen Reduzierung des pulmonalarteriellen Widerstands (7-9). Durch die so erzielte deutliche Verbesserung der Hämodynamik mittels VAD können die Erfolgsaussichten für die HTX gesteigert werden. Die VAD-Therapie gehört heute zur Standardtherapie im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz und ist der konservativen medikamentösen Therapie überlegen (10,11).

In der ersten Erfahrungsphase mit VAD-Implantationen konnte man feststellen, dass bei einer kleinen Anzahl von Patienten sich die Herzfunktion durch Entlastung mit dem VAD gebessert hat, sodass man den VAD explantieren konnte. Hier handelt es sich vor allem um jüngere Patienten mit Myokarditis und relativ kurzer Anamnese. Diese Indikation wird als „Bridging to Recovery“ bezeichnet (12,13).

Durch die enorme technische Entwicklung und Miniaturisierung der VADs (3. Generation der VADs) ergab sich die Indikation der VAD-Implantation als definitive Therapie. Diese sogenannte „Destination Therapy“ gilt als eine Alternative zur HTX und ist indiziert bei Patienten die nicht für HTX geeignet sind (11).

Technisch ist es möglich den linken Ventrikel (left ventricular assist device, LVAD), den rechten Ventrikel (right ventricular assist device, RVAD) oder beide Ventrikel (biventricular assist device, BVAD) mechanisch zu unterstützen. In meisten Fällen der terminalen Herzinsuffizienz ist primär der linke Ventrikel betroffen und sekundär entwickelt sich durch pulmonalvenösen Rückstau und sekundäre pulmonale Hypertonie die rechtsventrikuläre Insuffizienz. Im Vergleich zu Patienten mit implantierten BVADs weisen die Patienten mit

LVADs weniger chirurgische und perioperative Risiken auf, erreichen zu einem höheren Anteil die Entlassung in ambulante Betreuung und damit eine deutlich höhere Lebensqualität (14).

Bei 10 - 30% der Patienten nach alleiniger LVAD-Implantation entwickelt sich in der postoperativen Phase eine rechtsventrikuläre Insuffizienz bis hin zum Rechtsherzversagen (15-20). Um die Prävalenz des Rechtsherzversagens zu vermindern ist es notwendig, die Indikation zur Implantation von LVADs respektive BVADs anhand verschiedenener klinischer Parameter und bildgebender Diagnostik zu optimieren (20,21). Die Echokardiographie gehört zu den führenden bildgebenden Verfahren in der perioperativen Phase bei Patienten, die für die Implantation von VADs infrage kommen (22,23).

In der vorliegenden Promotionsschrift wird die Bedeutung der quantitativen Echokardiographie in der prä-, intra- und postoperativen Phase bei LVAD-Implantation für die klinische Entscheidungsfindung, die Risikostratifizierung und die Therapieoptimierung untersucht.

4.2 Präoperative Echokardiographie

Zu den Aufgaben der präoperativen Echokardiographie gehört die Beurteilung der rechts- und linksventrikulären Funktion, der Aortenklappenfunktion, der Ausschluss einer Kommunikation auf Vorhofebene (ASD, PFO) sowie der Ausschluss einer intrakardialen Raumforderung (23). Mit Hilfe von qualitativen und quantitativen Parametern für die Beurteilung der RV Funktion (RV fraktionale Flächenänderung, FAC; tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) wird die Selektion der Patienten für LVAD und BVAD durchgeführt. Die Studien zeigen, dass die Ergebnisse nach geplanter BVAD besser sind im Vergleich zur sekundären, zeitlich verspäteten, zusätzlichen Implantation eines RVAD nach Eintreten einer Rechtsherzinsuffizienz (24).

4.3 Intraoperative Echokardiographie

Intraoperative Echokardiographie wird standardmäßig als transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt (25,26). Die Nähe der Ultraschallsonde zum Herzen ermöglicht eine bessere Bildqualität der TEE im Vergleich zur transthorakalen Echokardiographie und kann die präoperative Diagnostik wertvoll ergänzen (z.B. durch Detektion von Aortenisuffizienz, offenem Foramen ovale oder intrakardialer Thromben). Zusätzlich kann das Ausmaß einer vorbestehenden Aortenregurgitation unmittelbar nach dem Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine bei entlastetem linkem Ventrikel (ähnliche Entlastung wie nach LVAD-Implantation) beurteilt werden. Weitere Domänen der intraoperativen TEE sind die Beurteilung der Kanülenlage (LV apex, Aorta ascendens) während der Implantation des LVAD und unmittelbar nach Terminierung der Herz-Lungen-Maschine, das Monitoring der RV Funktion, die Steuerung der Pharmakotherapie und die Regulierung des LVAD-Flusses mit dem Ziel einer optimalen Entlastung des linken Ventrikels (25).

4.4 Postoperative Echokardiographie

Im postoperativen Langzeitverlauf werden mittels Echokardiographie die optimale Einstellung des LVAD, die Geometrie und Funktion des rechten Ventrikels (27), die Aortenklappenfunktion und das Auftreten intrakardialer Thromben beurteilt. Die Veränderungen von Geometrie und Funktion des linken Ventrikels werden mit Hinblick auf eine mögliche myokardiale Erholung begutachtet. Bei Zeichen der Erholung wird unter echokardiographischer Kontrolle die Pumpleistung des LVAD reduziert und Möglichkeit der LVAD-Explantation beurteilt (12,13,28).

5. Zielstellungen

Die Ziele der in der Promotionschrift vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten waren:

- Identifikation von präoperativen echokardiographischen Prädiktoren für rechtsventrikuläres Versagen nach LVAD-Implantation
- Beurteilung des akuten Effekts der LVAD-Implantation auf rechtsventrikuläre Geometrie und Funktion sowie des zusätzlichen therapeutischen Effekts der inhalativen NO-Therapie
- Beurteilung der myokardialen Erholung nach LVAD-Implantation und zusätzlicher adjuvantanter Therapie mit autologen Stammzellen

6. Methodik

6.1 Mechanische Langzeit Unterstützungssysteme

In den vorgelegten Studien handelt es sich um klinische Studien bei Patienten im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz mit Indikation zur Implantation eines mechanischen Langzeitunterstützungssystems (ventricle assist device, VAD). Die VAD-Systeme unterscheiden sich bezüglich der Qualität des produzierten Flusses (pulsatil versus nicht pulsatil), der Anforderungen für die notwendige Antikoagulation (nicht beschichtete versus heparin-beschichtete Systeme), sowie des Ausmaßes der Implantierbarkeit des System (intra- versus extrakorporal). Die nicht pulsatilen Systeme können den Fluss entweder mit einer axialen oder zentrifugalen Pumpe erzeugen. In den Studien wurden Patienten, die im Deutschen Herzzentrum zwischen Januar 1998 bis März 2008 mit VAD-Implantation behandelt wurden, eingeschlossen.

6.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie mit den Möglichkeiten der Beurteilung der Morphologie und Funktion in „real time“ bei Bedarf auch unter Belastung (Stress-Echokardiographie), gehört zu den wichtigsten diagnostischen Methoden bei Herzinsuffizienz. Die Transthorakale

Echokardiographie (TTE) ist nicht-invasiv und bietet die Möglichkeiten der qualitativen und quantitativen Beurteilung. Die Standardeinstellungen und Messungen, die eingesetzt wurden, entsprechen den Richtlinien der Internationalen Echokardiographischen Gesellschaften (29). Die Quantifizierung der RV/LV Geometrie und Funktion wurde nach den Richtlinien für die Ventrikelquantifizierung durchgeführt (30). Die echokardiographischen Untersuchungen wurden durchgeführt mit Ultraschallgeräten der Firma GE (Vivid 7, Vivid I; GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norwegen). Für die Erfassung der intraoperativen Daten wurde transösophageale Echokardiographie (TEE) (31) bei anästhesierten Patienten in stabilem hämodynamischen Zustand eingesetzt. Die quantitativen Daten wurden retrospektiv mit Hilfe der Auswertungsstation (EchoPac, GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norwegen) erhoben. Die RV-Geometrie wurde im apikalen 4-Kammerblick als end-diastolischer Durchmesser in der Annulushöhe (RVEDD 1) und als maximaler Durchmesser im Einflußtrakt des RV (RVEDD 2) bestimmt. Die RV-Funktion wurde im apikalen 4-Kammerblick als fraktionale Flächenänderung zwischen End-Diastole und End-Systole (fractional area change, FAC) quantifiziert (30).

$$FAC = (EDA-ESA)/EDA \quad (EDA, \text{end-diastolic area}; ESA, \text{end-systolic area})$$

Die RV-Ejektionsfraktion (RVEF) wurde nach dem „Ellipsoidal-Shell“-Modell kalkuliert. Der RV wird hier als Ellipsoid angesehen und als halbmondförmig rekonstruiert. Dabei wird die Fläche des RV (Area) aus dem apikalen 4-Kammerblick in Enddiastole und Endsystole bestimmt. Zusätzlich wird der Durchmesser (d) zwischen dem Annulus der Trikuspidal- und der Pulmonalklappe in der Einstellung des RV Ein-Ausflußtrakts (TEE) bestimmt (32).

$$RV\text{-Volumen} = 2/3 \times \text{Area} \times d$$

Von den neueren RV-Funktionsparametern wurde die Bewegung des Annulus der Trikuspidalklappe im M-Mode quantifiziert (TAPSE, tricuspidal annular plane systolic excursion) (33,34).

Die LV-Geometrie wurde erhoben als end-diastolischer Durchmesser in der parasternalen langen Achse (TTE) bzw. in der transgastralen kurzen Achse (TEE), jeweils auf Höhe der Papillarmuskeln. Die LVEF wurde quantifiziert als biplane EF (4-Kammerblick und 2-Kammerblick) nach Simpson (Scheibchensummationsmethode).

6.3 Hämodynamische Daten

Mit Hilfe eines Pulmonalarterienkatheters wurden der zentrale venöse Druck, der Pulmonalarteriendruck, der pulmonale kapilläre Verschlussdruck und, mittels Thermodilution, das Herzzeitvolumen bestimmt. Zusätzlich wurde der Lungengefäßwiderstand errechnet.

6.4 Beurteilung der Myokarderholung

Auf eine potenzielle postoperative LV-Erholung wurde unter Heparinschutz getestet. Die VAD-Pumpleistung wurde auf ein Minimum reduziert und außer den konventionellen geometrischen Parametern wurden die myokardiale Kontraktion und Synchronizität mit Hilfe von radialem Strain quantifiziert (Abbildung 3). Strain wurde berechnet mit Hilfe der doppler-unabhängigen Speckle-Tracking Methode. Bei dieser wurden in einzelnen Echo-Bildern die in ihrer Form stabilen Pixelformationen (Speckle) identifiziert über den ganzen Herzzyklus verfolgt. Anhand der Positionsänderung der Speckle während des Herzzyklus wird die Deformation (S, strain) als $S = (L - L_0) / L_0$ (L –aktuelle Distanz zwischen zwei Speckle, L_0 - Ausgangsdistanz) kalkuliert (35,36).

7. Zusammengefasste Ergebnisse der Originalarbeiten

7.1 Trikuspidalklappen-Insuffizienz und rechtsventrikuläre Geometrie als Prädiktoren für rechtsventrikuläres Versagen nach LVAD Implantation.

In der vorgestellten Studie haben wir retrospektiv bei 54 Patienten mit Indikation für LVAD-Implantation präoperativ erhobene echokardiographische Daten analysiert. Zielsetzung der Studie war die Identifikation von Prädiktoren für postoperatives Rechts Herzversagen.

Untersuchte Parameter waren Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI), end-diastolische RV-Diameter, RVEF, Dimension des rechten Vorhofs und Verhältnis zwischen kurzer und langer Achse des RV. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe bestand aus Patienten mit postoperativem RV-Versagen (n=9), die zweite Gruppe bildeten Patienten ohne RV-Versagen (n=45). RV Versagen wurde definiert als Auftreten von mindestens zwei der folgenden Kriterien in den ersten 48 postoperativen Stunden: arterieller Mitteldruck < 55 mmHg, zentraler Venendruck > 16 mmHg, Herzindex < 2.0 l/min/m², inotrope Stimulation > 20 inotrope Einheiten oder Notwendigkeit der Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Patienten mit RV-Versagen ein signifikant größeres Verhältnis der kurzen zur langen Herzachse aufwiesen (0,63 vs. 0,52, p=0,03; Odds Ratio 4,4, p=0,011). Bei Patienten mit einem kurz / lang Achsenverhältnis < 0.6, trat RV-Versagen in 7% der Fälle auf, bei Patienten mit einem Verhältnis > 0,6 bei 50 % (p= 0.013). 75% der Patienten mit TI Grad III oder IV entwickelten RV-Versagen, während Patienten mit TI Grad I oder II nur in 12 % der Fälle RV-Versagen entwickelten (p=0.054). Die Odds Ratio für RV-Versagen nach LVAD-Implantation für TI Grade III oder IV betrug 4.7 (p=0.012).

7.2 Akuter Einfluss der linksventrikulären Entlastung mit LVAD auf rechtsventrikuläre

Funktion: Effekt der inhalativen NO-Therapie.

In dieser Studie wurde die akute Auswirkung der LVAD-Implantation auf die RV-Funktion mittels intraoperativer TEE bei 47 Patienten untersucht. Es wurde weiter geprüft, ob die Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) einen zusätzlichen positiven Effekt auf die RV-Funktion hat. Die Patienten wurden randomisiert der iNO-Gruppe (n=24) und der Placebo Gruppe (n=23) zugeordnet. Außer geometrischen und funktionellen Parametern für die RV-Funktion wurden auch hämodynamische Daten ausgewertet. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck verringerte sich signifikant in beiden Gruppen (p < 0.01), der

pulmonalvaskuläre Widerstand sank nur in der iNO-Gruppe (von 311 ± 35 auf 225 ± 17 , $p < 0.01$). Die TEE Quantifizierung zeigte eine verbesserte RV-Geometrie unmittelbar nach Implantation des LVAD (der rechtsventrikuläre end-diastolische Diameter sank von 50 ± 2 auf 45 ± 2 mm, $p < 0.01$ in iNO-Gruppe und von 48 ± 2 auf 44 ± 2 mm in der Placebo-Gruppe). Die RV-Funktion bestimmt als fraktionelle Flächenänderung (fractional area change), verbesserte sich von 24 ± 2 auf 31 ± 2 % in iNO-Gruppe und von 23 ± 2 auf 29 ± 2 % in der Placebo-Gruppe (p jeweils < 0.01). Es waren keine signifikanten Unterschiede in den geometrischen und funktionellen Parametern des RV zwischen beiden Gruppen zu beobachten. Die Inzidenz des RV-Versagen im gesamten Kollektiv betrug 4 von 47 (8.5%).

7.3 Intramyokardiale Applikation der mononuklearen Knochenmarkszellen und Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems im Endstadium der Kardiomyopathie.

Die vorgelegte Studie testete die Hypothese, dass autologe mononukleare Stammzellen gewonnen aus dem Knochenmark der Patienten die Wahrscheinlichkeit einer Myokarderholung und erfolgreicher Entwöhnung von LVAD erhöhen. Bei 10 Patienten im End-Stadium der Herzinsuffizienz wurde ein LVAD implantiert und zusätzlich wurden intramyokardial autologe mononukleare Stammzellen appliziert. Es wurden wiederholte echokardiographische Untersuchungen unter hämodynamischer Belastung (LVAD-Flußreduktion unter Heparinschutz) durchgeführt und die LV-Funktion wurde quantifiziert. Die mittlere Zeit mit LVAD-Unterstützung betrug 243 Tage (Bereich 24-498 Tage). Die Herzfunktion verbesserte sich deutlich bei nur einem Patienten (Abbildung 2). Dieser konnte nach 4 Monaten vom LVAD entwöhnt werden, der entsprechend erfolgreich explantiert wurde. Bei 3 Patienten wurde eine Herztransplantation durchgeführt und 4 Patienten blieben mit LVAD länger als 1 Jahr ohne Anzeichen einer Myokarderholung.

8. Diskussion

8.1 Präoperative Echokardiographie

Die Studie zur präoperativen Echokardiographie bei Patienten vor Implantation eines VAD zeigte, dass Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine veränderte RV-Geometrie (Verhältnis zwischen kurzer und langer Achse) die Patienten identifizieren können, die mit einem höheren Risiko für postoperatives RV-Versagen nach LVAD-Implantation behaftet sind. Wenn diese Kriterien erfüllt sind, sind die betroffenen Patienten Kandidaten für primäre biventrikuläre Unterstützung, die möglicherweise eine bessere Prognose aufweist als sekundäre verspätete RVAD-Implantation nach Eintreten des Rechtsherzversagens (24).

Trotz verbesserter Patientenauswahl und neuer Methoden für die Behandlung der rechtsventrikulären Insuffizienz bleibt das RV-Versagen mit einer Inzidenz von 10 bis 30 % die wesentliche Ursache für frühe postoperative Morbidität und Mortalität nach LVAD-Implantation (17,18). Andere Studien identifizierten verschiedene klinische Parameter als Prädiktoren für Rechtsherzversagen nach LVAD-Implantation. Meistens handelt sich um klinische Parameter der Multiorgandysfunktion. So konnte Van Meter erhöhte Bilirubinwerte (>2.5 mmol/l) zusammen mit Aszites und Pleuraerguss als Zeichen der schweren RV Insuffizienz identifizieren mit der Empfehlung, BVAD zu implantieren(37). Auch ein ZVD > 23 mmHg wurde als Zeichen eines drohenden Rechtherzversagens identifiziert (38), dies konnte aber in anderen Studien nicht bestätigt werden (17). Insgesamt hat die zunehmende klinische Erfahrung mit der Folge einer frühzeitigeren Indikation zur VAD-Implantation die Prognose der Patienten im Endstadium der Chronischen Herzinsuffizienz in unserer Klinik verbessert. Ziel der elektiven Therapie ist, die VAD zu implantieren, bevor es zur Entwicklung der Multiorgandysfunktion kommt. Vor diesem Hintergrund ist es denkbar, dass die entsprechenden Laborparameter in unserem Patientengut quantitativ noch nicht in dem Ausmaß verändert sind wie in anderen Studien, und daher ungeeignet sind, ein drohendes Rechtsherzversagen anzuzeigen.

Andere Untersucher haben einen niedrigen pulmonalvaskulären Widerstand als Risikofaktor für Rechtsherzversagen nach LVAD diskutiert (17,39). Die dahinterstehende pathophysiologische Begründung beruht auf der Überlegung, dass sich ein rechter Ventrikel, der in der Lage ist, einen hohen pulmonalvaskulären Druck aufzubauen, besser auf die veränderten hämodynamischen Verhältnisse nach Implantation eines LVAD einstellen kann. Diese Überlegung haben wir arbiträr zusammen mit den in der vorliegenden Arbeit identifizierten Parametern der präoperativen Echokardiographie in unseren Algorithmus (Abbildung 1) der Patientenselektion für LVAD bzw. BVAD implementiert.

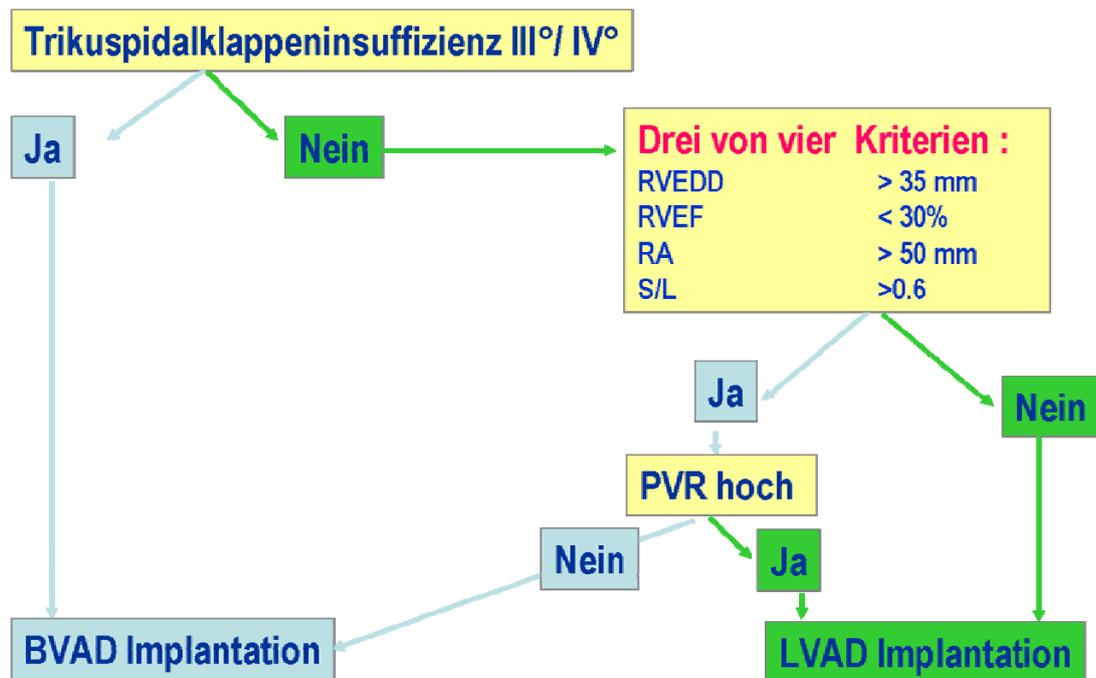


Abbildung 1: Algorithmus zur Entscheidung für LVAD versus BVAD.

Abkürzungen: RVEDD, rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; RVEF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RA, rechtsatrialer Durchmesser; S/L Verhältnis von kurzer zu langer RV-Herzachse; PVR, pulmonalvaskulärer Widerstand

In unserem Patientenkollektiv war die schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI II° und IV°) ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung des postoperativen

Rechtsherzversagens. Das Risiko war fast 5-fach höher als bei Patienten mit nur milder Trikuspidalklappeninsuffizienz. Aus diesem Grund schlagen wir bei allen Patienten mit TI III° oder IV° die primäre BVAD-Implantation vor (Abb 2). Wenn der rechte Ventrikel drei von vier Kriterien für eine gestörte RV-Geometrie und Funktion (RVEDD, RVEF, RA-Durchmesser, Verhältnis von kurzer zu langer RV-Herzachse) erfüllt und einen niedrigen pulmonalarteriellen Druck produziert (PVR niedrig), entscheiden wir uns für die BVAD-Implantation. Wenn dagegen trotz der echokardiographischen Anzeichen einer gestörten RV-Geometrie und -Funktion der RV ein hohen pulmonalarteriellen Druck produziert, gehen wir davon aus, dass sich der RV nach Entlastung des linken Ventrikels durch den LVAD erholen kann, und wir entscheiden uns für die Implantation eines LVAD. Natürlich kann die letztgültige Entscheidung für LVAD oder BVAD nicht ausschließlich auf diesen Daten beruhen, da immer auch die Gesamtsituation des Patienten mit klinischer Symptomatik und Laborparametern, welche eine Multiorgandysfunktion spiegeln können, berücksichtigt werden muss.

8.2 Intraoperative Echokardiographie

Das wesentliche Ergebnis unserer intraoperativen echokardiographischen Studie ist, dass sich die RV-Geometrie und -Funktion unmittelbar nach LVAD-Implantation verbessert. Dieses scheint die Folge der LV-Entlastung und Verminderung des pulmonalvenösen Druckes zu sein. In hämodynamischen Daten ist dieser Effekt als Absinken des pulmonalkapillären Okklusionsdrucks zu beobachten. Bei Patienten, die zusätzlich mit inhalativem Stickstoffmonoxid behandelt wurden, ist zwar der pulmonalvaskuläre Widerstand stärker abgesunken als in der Kontrollgruppe, ein zusätzlicher positiver Effekt auf die RV-Geometrie oder -Funktion konnte jedoch nicht beobachtet werden. In früheren Studien hat Holman (40) eine Verschlechterung der RV-Funktion mit Zunahme der Trikuspidalklappeninsuffizienz nach LVAD-Implantation beschrieben. Dieser Effekt ist in experimentellen Studien als Folge

der Interaktion zwischen dem LV und RV beschrieben und führt regelmäßig zu einer Verschlechterung der RV-Funktion bei kompletter Entlastung des LV (41).

Die intraoperative TEE wird in unserem Haus standardmäßig zum Monitoring während der LVAD-Implantation eingesetzt (22,23,25,26). Bei unseren Patienten ist ein optimales Gleichgewicht zwischen der Vorlast für den RV und den LV ein klar definiertes Therapieziel. Dieses Gleichgewicht wird als Mittelposition des Ventrikelseptums im 4-Kammerblick beobachtet. Ist das Septum nach links gewölbt, kann das ein Zeichen einer beginnenden RV-Insuffizienz möglicherweise durch zu starke Entlastung des LV durch zu hohen LVAD-Fluss sein. In diesem Fall wird der LVAD-Fluss reduziert und der Effekt auf die Position des Septums und die RV-Funktion beobachtet. Diese geometrischen Verhältnisse spiegeln sich auch in den gemessenen Füllungsdrücken (zentralvenöser und linksatrialer Druck), die auch postoperativ zum Monitoring des Gleichgewichts zwischen beiden Ventrikeln herangezogen werden. Weiter konnten wir beobachten, dass die Verbesserung der RV-Funktion (FAC, EF) nach LVAD-Implantation bei den Patienten mit schlechterer präoperativer RV-Funktion besonders deutlich ausgeprägt war.

Inhalatives NO zeigte zwar keinen zusätzlichen positiven Effekt auf RV-Geometrie und -Funktion, kann aber durch signifikante Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstands zu einer besseren Füllung des LV beitragen und damit das Gleichgewicht zwischen der Vorlast beider Ventrikel verbessern. Eine Absenkung des pulmonalarteriellen Drucks und ein verbesserter LVAD-Fluss nach Gabe von inhalativen NO ist bereits in einer früheren Arbeit beschrieben worden (42). In einer Folgestudie unserer Gruppe konnten wir zeigen, dass intraoperative Echokardiographie zu einer weiter verbesserten Risikostratifizierung bei Patienten nach LVAD-Implantation beitragen kann (19).

8.3 Postoperative Echokardiographie

In der vorgelegten Pilotstudie haben wir die Hypothese getestet, dass die intramyokardiale Transplantation von autologen mononuklearen Knochenmarkszellen zur Myokarderholung

nach LVAD-Implantation beitragen kann. Durch serielle echokardiographische Untersuchungen konnten wir nur bei einem von zehn Patienten eine deutliche Erholung der LV-Funktion nachweisen. Bei diesem verbesserten sich sowohl die globale Funktion und Geometrie (LVEF, LVEDD), als auch die regionale Funktion. Die Verbesserung der segmentalen Kontraktion und der Synchronizität der Kontraktion konnten wir mit Hilfe einer neueren echokardiographischen Methode (Speckle tracking, Strain) dokumentieren (Abbildung 2).

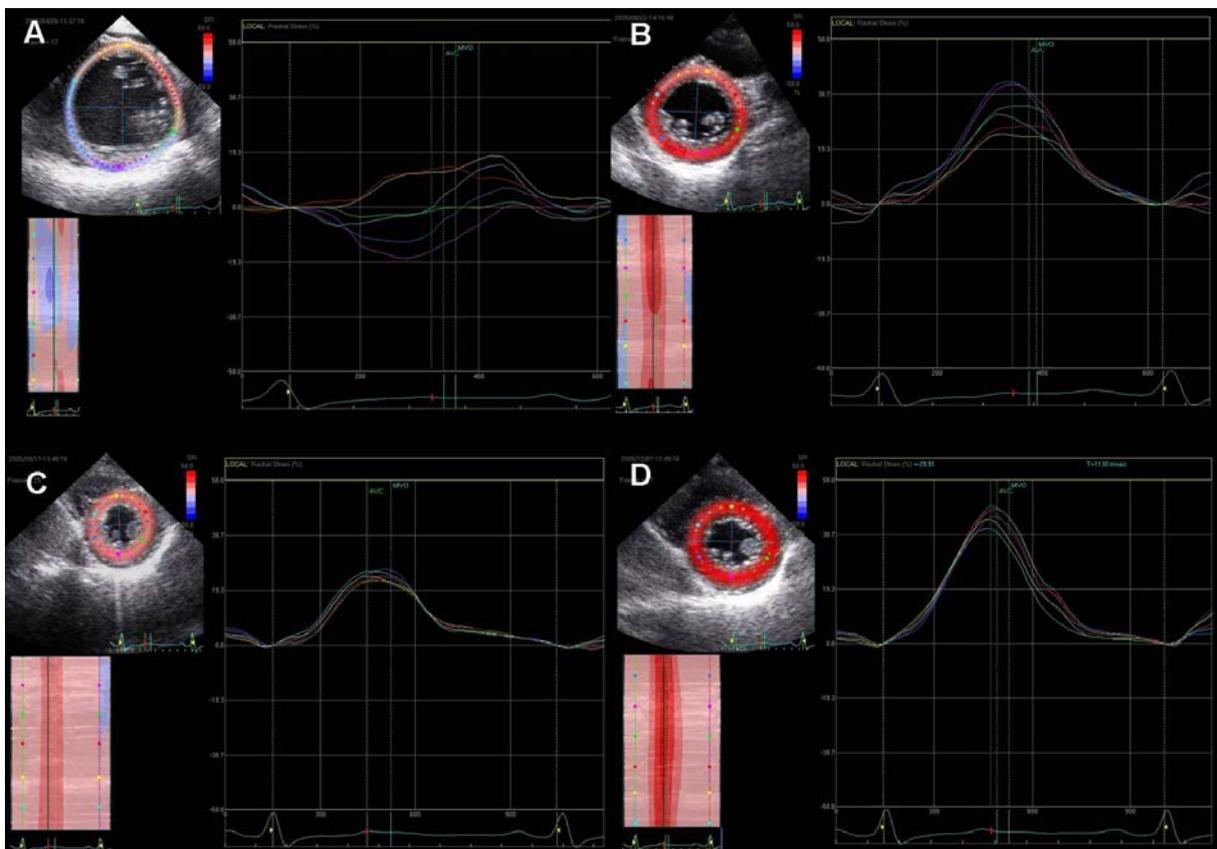


Abbildung 4

Regionale Myokardfunktion vor der LVAD-Implantation (A), nach 4 Monaten unmittelbar vor Explantation (B), 1 Woche (C) und 4 Monate (D) nach der Explantation. Die regionale Funktion hat sich verbessert und ist synchron geworden.

Dieser Patient wurde erfolgreich von LVAD entwöhnt und die Funktion hat sich noch 4 Monate nach Explantation weiter verbessert. Dieser Patient unterschied sich von den übrigen

Patienten durch seine relativ kurze Anamnese der chronischen Herzinsuffizienz (2 Jahre) und sein junges Alter, sodass man vermuten kann, dass bei seiner Myokarderkrankung eine entzündliche Komponente (histologisch aber nicht nachgewiesen) eine Rolle spielte. Damit hatte dieser Patient auch ohne Stammzelltherapie die besten Voraussetzungen für eine Myokarderholung unter LVAD-Therapie (28). Die anderen 9 Patienten konnten nicht vom LVAD entwöhnt werden. Somit hat sich unsere Hypothese eines adjuvanten Effekts der Transplantation Stammzellen für die Myokarderholung nicht bestätigt.

Andere Studien mit Stammzellen zeigten einen positiven Effekt auf die Myokardfunktion vor allem bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und koronarer Herzerkrankung (43,44). Dabei wurde vor allem ein proangiogenetischer Einfluss nachgewiesen. Bei diesen Studien wurden auch Patienten eingeschlossen, die nur eine leicht reduzierte globale Myokardfunktion hatten, so dass der Effekt der Stammzelltherapie auf die Myokardfunktion nicht eindeutig zu determinieren ist. Bei unseren Patienten im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz konnten wir keinen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf nachweisen.

8.4 Schlussfolgerung

In den vorgelegten Studien konnten wir zeigen, dass die Echokardiographie mit gezielt erhobenen quantitativen Daten die klinischen Entscheidungen in der perioperativen Phase unterstützen kann. Dabei handelt es sich um Daten die Risiken für Komplikationen (RV-Versagen) nach LVAD-Implantation voraussagen und damit die entsprechende Therapie im Sinne der pharmakologischen RV-Unterstützung oder einer zusätzlichen mechanischen Unterstützung für den rechten Ventrikel entscheidend beeinflussen können. Intraoperativ kann man mit Hilfe der geometrischen und funktionalen Daten die akute Reaktion des rechten Ventrikels auf die Entlastung des linken Ventrikels durch LVAD beobachten und, wenn notwendig, die Therapie entsprechend anpassen. In der postoperativen Periode ermöglicht die Echokardiographie die Beurteilung und Quantifizierung einer potentiellen Myokarderholung

und trägt so wesentlich zur Entscheidungsfindung für eine LVAD-Explantation bei. In allen Situationen gilt, dass die gemessenen echokardiographischen Parameter zwar zuverlässig den aktuellen hämodynamischen Status des Patienten widerspiegeln, aber immer auch die klinischen sowie laborchemischen Parameter für die perioperative Entscheidungsfindung berücksichtigt werden müssen.

9. Literatur

1. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133: 703-12.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137-46.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
4. He J, Ogden LG, Bazzano LA et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.
5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
6. Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A et al. Mechanical circulatory support-results, developments and trends. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4: 332-9.
7. Aaronson KD, Eppinger MJ, Dyke DB et al. Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1247-54.
8. Salzberg SP, Lachat ML, von Harbou K et al. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 222-5.
9. Potapov EV, Weng Y, Jurmann M et al. Bridging to transplantability with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 930.
10. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
11. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361: 2241-51.
12. Muller J, Wallukat G, Weng YG et al. Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 542-9.

13. Frazier OH, Myers TJ. Left ventricular assist system as a bridge to myocardial recovery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 734-41.
14. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1-10.
15. Dang NC, Topkara VK, Mercado M et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1-6.
16. Fitzpatrick JR, 3rd, Frederick JR, Hsu VM et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 1286-92.
17. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG et al. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2181-4.
18. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1316-24.
19. Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 64-9.
20. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2163-72.
21. Puwanant S, Hamilton KK, Klodell CT et al. Tricuspid annular motion as a predictor of severe right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 1102-7.
22. Helmy SM, Albinali A, Hajar R. Echocardiography in left ventricular assist device. *Heart Views* 2010; 11: 74-6.
23. Rasalingam R, Johnson SN, Bilhorn KR et al. Transthoracic echocardiographic assessment of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 135-48.
24. Fitzpatrick JR, 3rd, Frederick JR, Hiesinger W et al. Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 971-7.
25. Chumnanvej S, Wood MJ, MacGillivray TE, Melo MF. Perioperative echocardiographic examination for ventricular assist device implantation. *Anesth Analg* 2007; 105: 583-601.
26. Mets B. Anesthesia for left ventricular assist device placement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 316-26.
27. Lam KM, Ennis S, O'Driscoll G et al. Observations from non-invasive measures of right heart hemodynamics in left ventricular assist device patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1055-62.
28. Dandel M, Weng Y, Siniawski H et al. Prediction of cardiac stability after weaning from left ventricular assist devices in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118: S94-105.
29. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146-62.

30. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.
31. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S et al. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 884-900.
32. Denslow S, Wiles HB. Right ventricular volumes revisited: a simple model and simple formula for echocardiographic determination. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 864-73.
33. Miller D, Farah MG, Liner A et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17 :443-7.
34. Alam M, Wardell J, Andersson E et al. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J* 2000; 139 :710-5.
35. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1021-9.
36. Becker M, Bilke E, Kuhl H et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart* 2006; 92: 1102-8.
37. Van Meter CH, Jr. Right heart failure: best treated by avoidance. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: S220-2.
38. Nakatani S, Thomas JD, Savage RM et al. Prediction of right ventricular dysfunction after left ventricular assist device implantation. *Circulation* 1996; 94: II216-21.
39. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG et al. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002; 106: I198-202.
40. Holman WL, Bourge RC, Fan P et al. Influence of left ventricular assist on valvular regurgitation. *Circulation* 1993; 88: II309-18.
41. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 289-308.
42. Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 340-5.
43. Assmus B, Honold J, Schachinger V et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1222-32.
44. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430-6.

Anteilerklärung

Der Antragsteller, Marian Kukucka, hatte folgenden Anteil an den vorgelegten

Publikationen:

Publikation 1

Potapov EV, Stepanenko A, Dandel M, **Kukucka M**, Lehmkuhl HB, Weng Y, Hennig F, Krabatsch T, Hetzer R. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant. 2008 Dec;27(12):1275-81.

Eigener Beitrag 30 %

Mitwirkung bei Planung und Design der Studie, Erhebung und Auswertung der echokardiographischen Daten, Interpretation der Daten Planung des Manuskripts, Korrekturen des Manuskripts

Publikation 2

Kukucka M, Potapov E, Stepanenko A, Weller K, Mladenow A, Kuppe H, Habazettl H. Acute impact of left ventricular unloading by left ventricular assist device on the right ventricle geometry and function: effect of nitric oxide inhalation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Apr;141(4):1009-14.

Eigener Beitrag 70%

Maßgeblich Planung und Design der Studie, Erhebung und Auswertung der echokardiographischen und hämodynamischen Daten, Interpretation der Daten, Planung des Manuskripts, Erstellen des Manuskripts.

Publikation 3

Nasseri BA, **Kukucka M**, Dandel M, Knosalla C, Potapov E, Lehmkuhl HB, Meyer R, Ebell W, Stamm C, Hetzer R. Intramyocardial delivery of bone marrow mononuclear cells and mechanical assist device implantation in patients with end-stage cardiomyopathy. Cell Transplant. 2007;16(9):941-9.

Eigener Beitrag 30%

Mitwirkung an Planung und Design der Studie, Erhebung und Auswertung der echokardiographischen Daten, Interpretation der Daten, Planung des Manuskripts, Korrekturen des Manuskripts

Berlin den: 21.09.2011

Marian Kukucka (Antragsteller)

Prof. Dr. H. Habazetl (Betreuer)

Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. Koster A, **Kukucka M**. Anticoagulation of patients with heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004 Feb;17(1):71-4. PubMed PMID: 17021531
2. **Kukucka M**, Nasser B, Tscherkaschin A, Mladenow A, Kuppe H, Habazettl H. The feasibility of speckle tracking for intraoperative assessment of regional myocardial function by transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Aug;23(4):462-7. Epub 2009 Feb 13. PubMed PMID: 19217798.
3. Nasser BA*, **Kukucka M***, Dandel M, Knosalla C, Choi YH, Ebell W, Hetzer R, Stamm C. Two-dimensional speckle tracking strain analysis for efficacy assessment of myocardial cell therapy. *Cell Transplant*. 2009;18(3):361-70. PubMed PMID:19558784. [*geteilt]
4. Potapov EV*, Stepanenko A*, **Kukucka M***, Ba Fadhl FH, Qedra N, Weng Y, Pasic M, Lehmkuhl HB, Krabatsch T, Hetzer R. Prediction of survival in patients with cardiogenic shock and multiorgan failure treated with biventricular assist device. *ASAIOJ*. 2010 Jul-Aug;56(4):273-8. PubMed PMID: 20559138. [*geteilt]
5. **Kukucka M**, Pasic M, Dreyse S, Hetzer R. Delayed subtotal coronary obstruction after transapical aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Jan;12(1):57-60. Epub 2010 Oct 22. PubMed PMID: 21098421.
6. **Kukucka M**, Stepanenko A, Potapov E, Krabatsch T, Redlin M, Mladenow A, Kuppe H, Hetzer R, Habazettl H. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Jan;30(1):64-9. Epub 2010 Oct 29. PubMed PMID: 21036066.
7. Yin J*, **Kukucka M***, Hoffmann J, Sterner-Kock A, Burhenne J, Haefeli WE, Kuppe H, Kuebler WM. Sildenafil preserves lung endothelial function and prevents pulmonary vascular remodeling in a rat model of diastolic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011 Mar 1;4(2):198-206. Epub 2011 Jan 7. PubMed PMID: 21216837. [*geteilt]
8. **Kukucka M**, Potapov E, Stepanenko A, Weller K, Mladenow A, Kuppe H, Habazettl H. Acute impact of left ventricular unloading by left ventricular assist device on the right ventricle geometry and function: effect of nitric oxide inhalation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Apr;141(4):1009-14. Epub 2010 Sep 29. PubMed PMID: 20884019.
9. O'Brien B, Pasic M, Kuppe H, Hetzer R, Habazettl H, **Kukucka M**. A transapical or transluminal approach to aortic valve implantation does not attenuate the inflammatory response. *Heart Surg Forum*. 2011 Apr 1;14(2):E110-3. PubMed PMID: 21521673.
10. Pasic M, Berger F, d'Ancona G, Dreyse S, Buz S, Drews T, Hetzer R, Unbehaun A, **Kukucka M**. Transcatheter aortic valve implantation and simultaneous closure of ostium secundum atrial septal defect. *Heart Surg Forum* 2011 [in press].

Originalarbeiten als Koautor

1. Hausmann H, Potapov EV, Koster A, Siniawski H, **Kukucka M**, Loebe M, Krabatsch T, Sodian R, Yeter R, Kuppe H, Hetzer R. Predictors of survival 1 hour after implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery. *J Card Surg.* 2001 Jan-Feb;16(1):72-77; discussion 78. PubMed PMID: 11713861
2. Koster A, **Kukucka M**, Bach F, Meyer O, Fischer T, Mertzluft F, Loebe M, Hetzer R, Kuppe H. Anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II and renal impairment using heparin and the platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban. *Anesthesiology.* 2001 Feb;94(2):245-51. PubMed PMID: 11176088.
3. Koster A, Meyer O, **Kukucka M**, Mertzluft F, Kuppe H. [Heparin-induced type II thrombocytopenia in intensive care]. *Wien Klin Wochenschr.* 2001;113 Suppl 1:14-8. German. PubMed PMID: 15503587.
4. Potapov EV, Nasser BA, Loebe M, **Kukucka M**, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBakey ME, Hetzer R. Transcranial detection of microembolic signals in patients with a novel nonpulsatile implantable LVAD. *ASAIO J.* 2001 May-Jun;47(3):249-53. PubMed PMID: 11374767.
5. Koster A, Hansen R, Schulz J, **Kukucka M**, Fischer T, Kuppe H. Assessment of the resonance thromboelastograph CS-3 for differentiation of coagulation disorders: a pilot in vitro investigation of simulated post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Extra Corpor Technol.* 2001 Sep;33(3):159-66. PubMed PMID: 11680729.
6. Koster A, **Kukucka M**, Fischer T, Hetzer R, Kuppe H. Evaluation of post-cardiopulmonary bypass coagulation disorders by differential diagnosis with a multichannel modified thromboelastogram: a pilot investigation. *J Extra Corpor Technol.* 2001 Sep;33(3):153-8. PubMed PMID: 11680728.
7. Koster A, Meyer O, Fischer T, **Kukucka M**, Krabatsch T, Bauer M, Kuppe H, Hetzer R. One-year experience with the platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban and heparin during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Dec;122(6):1254-5. PubMed PMID: 11726910.
8. Hausmann H, Potapov EV, Koster A, Krabatsch T, Stein J, Yeter R, **Kukucka M**, Sodian R, Kuppe H, Hetzer R. Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation.* 2002 Sep 24;106(12 Suppl 1):I203-6. PubMed PMID: 12354734.
9. Hausmann H, Siniawski H, Meyer R, Amthauer H, Gutberlet M, Felix R, Sodian R, Krabatsch T, Koster A, **Kukucka M**, Kuppe H, Hetzer R. [Coronary artery bypass grafting in patients with highly impaired ventricular function. Long-term outcome]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002 Nov 22;127(47):2503-7. German. PubMed PMID: 12444562.
10. Habazettl H, **Kukucka M**, Weng YG, Kuebler WM, Hetzer R, Kuppe H, Pries AR. Arterial blood flow pulsatility in a patient before and after implantation of an axial flow pump. *Ann Thorac Surg.* 2006 Mar;81(3):1109-11. PubMed PMID: 16488735.
11. Nasser BA, **Kukucka M**, Dandel M, Knosalla C, Potapov E, Lehmkuhl HB, Meyer R, Ebell W, Stamm C, Hetzer R. Intramyocardial delivery of bone marrow mononuclear

cells and mechanical assist device implantation in patients with end-stage cardiomyopathy. *Cell Transplant*. 2007;16(9):941-9. PubMed PMID: 18293893.

12. Potapov EV, Stepanenko A, Dandel M, **Kukucka M**, Lehmkuhl HB, Weng Y, Hennig F, Krabatsch T, Hetzer R. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Dec;27(12):1275-81. PubMed PMID: 19059106.
13. Qedra N, Komoda T, **Kukucka M**, Hetzer R. Subepicardial congenital vascular malformation mimicking a bulky tumor with severe compression of the right heart chambers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 May;139(5):e100-2. Epub 2009 May 5. PubMed PMID: 19660359.
14. Pasic M, Dreysse S, Drews T, Buz S, Unbehaun A, **Kukucka M**, Mladenow A, Hetzer R. Improved technique of transapical aortic valve implantation: "the Berlin addition". *Ann Thorac Surg*. 2010 Jun;89(6):2058-60. PubMed PMID: 20494093.
15. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, **Kukucka M**, Mladenow A, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation after previous heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 May;39(5):625-30. Epub 2010 Aug 5. PubMed PMID: 20691604.
16. Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Drews T, Buz S, **Kukucka M**, Mladenow A, Gro-mann T, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation in 175 consecutive patients: excellent outcome in very high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 31;56(10):813-20. PubMed PMID: 20797496.
17. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, **Kukucka M**, Mladenow A, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation after previous mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Sep 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20884026.
18. Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Buz S, Drews T, **Kukucka M**, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation after previous aortic valve replacement: Clinical proof of the "valve-in-valve" concept. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Nov 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21092989.
19. Pasic M, Buz S, Dreysse S, Drews T, Unbehaun A, Klein C, **Kukucka M**, Mladenow A, Ivanitskaia-Kühn E, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation in 194 patients: problems, complications, and solutions. *Ann Thorac Surg*. 2010 Nov;90(5):1463-9; discussion 1469-70. PubMed PMID: 20971242.
20. Hoffmann J, Yin J, **Kukucka M**, Yin N, Saarikko I, Sterner-Kock A, Fujii H, Leong-Poi H, Kuppe H, Schermuly RT, Kuebler WM. Mast cells promote lung vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2010 Dec 9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21148228.
21. Hennig F, Stepanenko AV, Lehmkuhl HB, **Kukucka M**, Dandel M, Krabatsch T, Hetzer R, Potapov EV. Neurohumoral and inflammatory markers for prediction of right ventricular failure after implantation of a left ventricular assist device. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jan;59(1):19-24. Epub 2011 Jan 12. PubMed PMID: 21225395.
22. Buz S, Pasic M, Unbehaun A, Drews T, Dreysse S, **Kukucka M**, Mladenow A, Hetzer R. Trans-apical aortic valve implantation in patients with severe calcification of the ascending aorta. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21256044.

23. Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, **Kukucka M**, Vierecke J, Lehmkuhl HB, Huebler M, Hennig E, Potapov E, Hetzer R. Mechanical Circulatory Support-Results, Developments and Trends. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011 Mar 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21394530.
24. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, **Kukucka M**, Mladenow A, Hetzer R. Transcranial Doppler Sound Detection of Cerebral Microembolism during Transapical Aortic Valve Implantation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Mar 25. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21442580.
25. Krabatsch T, Stepanenko A, Schweiger M, **Kukucka M**, Ewert P, Hetzer R, Potapov E. Alternative Technique for Implantation of Biventricular Support with HeartWare Implantable Continuous Flow Pump. *ASAIO J*. 2011 Apr 14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21499074.
26. Potapov E, Meyer D, Swaminathan M, Ramsay M, El Banayosy A, Diehl C, Veynovich B, Gregoric ID, **Kukucka M**, Gromann TW, Marczin N, Chittuluru K, Baldassarre JS, Zucker MJ, Hetzer R. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: A prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Apr 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21530317.
27. Redlin M, Huebler M, Boettcher W, **Kukucka M**, Schoenfeld H, Hetzer R, Habazettl H. Minimizing intraoperative hemodilution by use of a very low priming volume cardiopulmonary bypass in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 May 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21570096.
28. Nasser BA, Stamm C, Siniawski H, **Kukucka M**, Komoda T, Delmo Walter EM, Hetzer R. Combined anterior mitral valve leaflet retention plasty and septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 May 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21570861
29. Krabatsch T, Hennig E, Stepanenko A, Schweiger M, **Kukucka M**, Huebler M, Potapov E, Hetzer R. Evaluation of the HeartWare HVAD Centrifugal Pump for Right Ventricular Assistance in an In Vitro Model. *ASAIO J*. 2011 May-Jun;57(3):183-7. PubMed PMID: 21336105.
30. Potapov EV, Schweiger M, Stepanenko A, Dandel M, **Kukucka M**, Vierecke J, Hetzer R, Krabatsch T. Tricuspid Valve Repair in Patients Supported with Left Ventricular Assist Devices. *ASAIO J*. 2011 Jun 28. [Epub ahead of print] PMID: 21716093
31. Transapical aortic valve implantation in patients with severely depressed left ventricular function. Unbehaun A, Pasic M, Buz S, Dreysse S, **Kukucka M**, Hetzer R, Drews T. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Aug 12. PMID: 21840548
32. Biventricular circulatory support with two miniaturized implantable assist devices. Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Schweiger M, **Kukucka M**, Huebler M, Hennig E, Hetzer R. *Circulation*. 2011 Sep 13;124(11 Suppl):S179-86. PMID: 21911810
33. Analysis of survival in 300 high-risk patients up to 2.5 years after transapical aortic valve implantation. Unbehaun A, Pasic M, Drews T, Dreysse S, **Kukucka M**, Hetzer R, Buz S. *Ann Thorac Surg*. 2011 Oct;92(4):1315-23. PMID: 21958779

Erklärung

„Ich, Marian Kukucka, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Quantitative Echokardiographie bei Patienten im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz bei Implantation eines mechanischen ventrikulären Unterstützungssystems.] selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Hermann Kuppe, Direktor der Klinik für Anästhesiologie Deutsches Herzzentrum Berlin, für seine großzügige Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten, sowie die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen.

Großer Dank gilt Prof. Dr. med. Helmut Habazettl, für seine professionelle wissenschaftliche Unterstützung.

Ein besonderes Dankeschön geht an meine Frau Marina, die Töchter Sophia und Christina.