

Aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
am Deutschen Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

**Perioperative Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion bei
Patienten mit linksventrikulären Kreislaufunterstützungssystemen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Stepanenko

aus

Korotojak, Russland

Datum der Promotion: 05.12.2014

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	5
Abstract.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einführung.....	8
2. Zielstellungen und Methodik.....	11
2.2. Hämodynamische Daten.....	12
2.3. Echokardiographie.....	12
2.4. Statistische Bearbeitung	14
3. Zusammengefasste Ergebnisse der Originalarbeiten	14
3.1. Trikuspidalklappeninsuffizienz und rechtsventrikuläre Geometrie als Prädiktoren für rechtsventrikuläre Funktion.....	14
3.2. Einfluss von Annulusdilataion der Trikuspidalklappe auf die mittlere Überlebenszeit nach LVAD-Implantation	15
3.3. Ergebnisse von elektiver versus notfallmäßiger mechanischer Kreislaufunterstützung bei älteren Patienten	16
3.3.1. Ergebnisse von 28 LVAD-Rezipienten	17
3.3.2. Ergebnisse für 3 Patienten mit biventrikulärem Herzversagen	17
4. Diskussion	18
4.1. Studie 1	18
4.2. Studie 2.....	19
4.3. Studie 3.....	21
5. Literaturverzeichnis.....	23
6. Eidesstattliche Versicherung.....	26

6.1. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	27
7. Ausgewählte Publikationen	28
7.1. Stepanenko et al. 2010.....	28
7.2. Kukucka et al. 2012.....	34
7.3. Potapov et al. 2008	40
8. Lebenslauf.....	48
9. Publikationsliste	50
10. Danksagung.....	62

Abstrakt

Die klinische Anwendung der mechanischen Kreislaufunterstützung ist effektiv und aktuell breit etabliert. Rechtsventrikuläres Versagen nach Implantation von linksventrikulären Unterstützungssystemen (LVAD) ist dabei die häufigste Morbiditäts- und Todesursache, sodass ein Vorhersagen von enormer Bedeutung ist.

Mittels transthorakaler (n = 54) und transoesophagealer (n = 122) Echokardiographie wurde bei 176 LVAD-Rezipienten präoperativ und intraoperativ die rechtsventrikuläre Funktion verglichen und auf Vorhersagbarkeit eines Auftreten von postoperativem rechtsventrikulärem Versagen überprüft. Schließlich untersuchten wir bei 31 Patienten im Alter > 65 Jahre den klinischen Verlauf und versuchten Prädiktoren für einen langfristigen klinischen Erfolg zu definieren.

Die klinischen Daten aller 3 Studien wurden retrospektiv gesammelt und statistisch bearbeitet.

Patienten mit postoperativ stabiler rechtsventrikulärer Funktion wiesen ein signifikant kleineres Verhältnis der kurzen zur langen rechtsventrikulären Herzachse (0,52 vs. 0,63, p = 0,03; (Odds ratio (OR) 4,4 (CI 1.4–13.7)), p = 0,011 und eine geringgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz auf. Die OR für rechtsventrikuläres Versagen nach LVAD-Implantation aufgrund einer Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad III oder IV betrug 4.7 (CI 1.26–17.65), p = 0.012.

Die multivariate Analyse zeigte, dass nur ein Trikuspidalklappenannulus > 43mm (*hazard ratio* 2,16, 95 % CI 1,2 zu 3,84, p = 0.009) und das Alter (*hazard ratio* 1.03, 95 % CI 1.0 zu 1.06, p = 0.04) unabhängig voneinander die Überlebensrate von präselektierten LVAD-Patienten beeinflussten. Die kumulative Überlebensrate für alle LVAD-Rezipienten betrug 75 % im 1. Monat, 46 % im 6. Monat und 39 % nach 12 Monaten. Die kumulative Überlebensrate für katecholaminabhängige Patienten betrug 71 % im 1. Monat, 47 % im 6. Monat, 35 % nach 12 Monaten vs. 81 %, 45 %, 45 % für katecholaminfreie Patienten (p = 0.9).

Die präoperative Evaluierung des Trikuspidalinsuffizienzgrades und der rechtsventrikulären Geometrie sind zur Identifizierung von Kandidaten für eine biventrikuläre mechanische Kreislaufunterstützung von großer Bedeutung.

Die intraoperative transoesophageale Echokardiographie kann für die chirurgische Entscheidungsfindung (linksventrikuläre vs. biventrikuläre Unterstützung, temporäre rechtsventrikuläre Unterstützung und/oder Trikuspidalklappenrekonstruktion) sehr hilfreich sein. Eine dauerhafte mechanische Kreislaufunterstützung bei ausgewählten Patienten mit Herzinsuffizienz älter als 65 Jahre kann sehr erfolgreich sein, wenn die elektive chirurgische Implantation noch vor Entwicklung einer Inotropie-Abhängigkeit oder Auftreten von kardiogenem Schock stattfindet.

Abstract

Clinical use of mechanical circulatory support is effective and well established. Right ventricular failure after implantation of a left ventricular assist device (LVAD) is the most common cause of morbidity and death; therefore its prediction is of great value.

The preoperative and intraoperative right ventricular function as assessed by transthoracic (n=54) and transoesophageal (n=122) echocardiography was evaluated. We investigated possible predictors of postoperative right ventricular function and its influence on survival. Finally we analyzed the clinical course of 31 patients older than 65 years who received mechanical circulatory support at our institution. All three studies were performed retrospectively. Statistical analysis included univariate and multivariate analyses.

Patients with stable right ventricular function postoperatively presented significantly smaller preoperative short-to-long ratio of the right ventricle (0.52 vs. 0.63, p=0.03; odds ratio 4.4, CI 1.4-13.7, p=0.011) and lower grade of tricuspid insufficiency. Odds ratio for right ventricular failure after LVAD implantation was 4.7 (CI 1.26-17.65), p=0.012, in patients who presented preoperatively with severe (grade III or IV) tricuspid insufficiency.

Multivariate analysis identified tricuspid annulus >43mm measured intraoperatively using transoesophageal echocardiography (*hazard ratio* 2.16, 95% CI 1.2 to 3.84, p=0.009) and patient age (*hazard ratio* 1.03, 95 % CI 1.0 to 1.06, p=0.04) as predictors of survival of preselected LVAD recipients.

Cumulative survival rate for all LVAD recipients was 75% after 1 month, 46% after 6 months and 39% after 12 months. Cumulative survival rate for inotrope-dependent patients was 71% after 1 month, 47% after 6 months and 35% after 12 month vs. 81%, 45% and 45%, respectively, for inotrope-free patients (p=0.9). Median support duration of the total of 13 LVAD outpatients was 565 days (range 228–1257 days). Causes of in-hospital death in 15 patients were: postoperative multi organ failure (n=6), severe bleeding complication (n=5) and right ventricular failure (n=4).

Preoperative evaluation of tricuspid insufficiency and right ventricular geometry may help to identify candidates requiring biventricular circulatory support. Intraoperative transoesophageal echocardiography may be of great value for surgical decision-making (isolated left ventricular support vs. biventricular support, need for temporary right ventricular support and/or tricuspid valve reconstruction). Permanent mechanical circulatory support may be successful in highly selected patients older than 65 years with terminal heart failure, especially when elective implantation is performed before the development of inotropic dependency or cardiogenic shock.

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
BVAD	Biventricular Assist Device
CF	Continuous Flow
CHI	chronische Herzinsuffizienz
CRP	C-reaktives Protein
EF	Ejektionsfraktion
FAC	Fractional Area Change = fraktionale Flächenänderung
HTx	Herztransplantation
ICB	Intracranial Bleeding
INR-Wert	International Normalized Ratio
LV	Left ventricle
LVAD	Left Ventricular Assist Device
MOV	Multiorganversagen
NT-proBNP	N-terminal Brain Natriuretic Peptide
OR	Odds ratio
RA	rechtsatrial
RV	rechtsventrikulär
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
TAH	Total Artificial Heart
TAPSE	Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK	Trikuspidalklappe
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VAD	Ventricular Assist Device

1. Einführung

In der Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz und ihres natürlichen Verlaufs werden heute durch medikamentöse und elektrische Therapie wie implantierbarer Kardiofibrillator oder kardiale Resynchronisation deutlich verbesserte klinische Ergebnisse erzielt [1, 2]. Immer mehr Patienten mit Herzinsuffizienz erreichen jedoch durch das Fortschreiten der Erkrankung einen Status, welcher sich refraktär zu den aktuell vorhandenen konservativen Therapiemöglichkeiten darstellt. Eine kontinuierliche intravenöse inotrope Therapie kann den klinischen Patientenstatus kurzzeitig stabilisieren, resultiert aber in eine niedrige Überlebensrate von nach einem Jahr 10–30 % [3], und eine Herztransplantation (HTx) ist aufgrund des derzeitigen Spenderdefizits nur für wenige Patienten möglich. Vor diesem Hintergrund werden daher mechanische Kreislaufunterstützungssysteme mehr und mehr als dauerhafte Therapiealternative eingesetzt [4].

Die ersten Systeme, mit denen Patienten mit therapierefraktärer akuter und/oder chronischer Herzinsuffizienz (CHI) behandelt wurden, waren pulsatile Systeme. Diese extrakorporal gelegenen und mittels Kanülen an den Kreislauf gekoppelten (z.B. BerlinHeart EXCOR) oder auch komplett implantierbaren Systeme mit transkutaner Kabelverbindung zu Controller und Energieversorgung (Novacor, LionHeart, CardioWest-t) imitierten die physiologische Herzarbeit mittels eines regelmäßigen Auswurfs von 60–80 ml Blut.

Diese ersten Kunstherz-Modelle wiesen allerdings viele Nachteile auf: eine sehr hohe Blutungs- und Infektionskomplikationsrate aufgrund der großdimensionierten Einsatzteile, anatomische Einschlusschwierigkeiten (BMI-Limitationen), unzureichende Blutkompatibilität mit Notwendigkeit einer aggressiven Antikoagulationstherapie und nicht zuletzt eine sehr verminderte Lebensqualität. Die Erfahrungswerte der die Systeme einsetzenden Zentren waren noch gering, und Patientenleitlinien und Richtwerte für eine Selektion zur uni-, meist linksventrikulären (LV) oder biventrikulären Unterstützung fehlten [5].

Seit Anfang der 1990er Jahre wurden die Prototypen der mechanischen Kreislaufunterstützung nach und nach durch modernere, deutlich kleinere und klinisch einfacher einzusetzende Systeme ersetzt.

Im November 1998 wurde die weltweit erste Implantation eines neuen implantierbaren mechanischen Kreislaufunterstützungssystems im Deutschen Herzzentrum Berlin von Professor R. Hetzer durchgeführt. Der maßgebliche Unterschied zu älteren Kunstherztypen war das Prinzip der Blutflusserzeugung durch sogenannte kontinuierliche Blutflusspumpen, auch CF-Systeme

genannt (*continuous flow*). Über einen turbinenartig aufgebauten Impeller wird unabhängig vom Herzzyklus ein anhaltender Blutfluss produziert. Damit wurde eine „pulslose“ Kreislaufge erreicht mit einem Mitteldruck zwischen 60–80 mmHg einer meist geschlossenen oder mit minimalem eigenem Auswurf nativen Aortenklappe. Durch die miniaturisierte Bauweise konnte eine für den Patienten deutliche Verbesserung von Mobilität und Lebensqualität erreicht werden [6]. Aktuell stellen diese Systeme weltweit über 95 % aller jährlich implantierten Herzunterstützungssysteme dar. Die Modelle De Bakey LVAD, InCor I, DuraHeart, CorAid, HeartMate II, Jarvik 2000, HeartWare sind einige der ersten gängigsten implantierbaren Rotationspumpen, die zur Kreislaufunterstützung sowohl von Erwachsenen als auch von Kindern und Jugendlichen angewendet wurden und zum Teil heute noch werden [7, 8].

Obwohl inzwischen große Verbesserungen beim technischen Design des Blutflusses innerhalb der Pumpe mit Auswirkung auf eine bessere Blutkompatibilität und verminderte Zellschädigung erreicht werden konnten und die chirurgischen Aspekte der Implantation sowie die postoperative Behandlung standardisiert wurden, bleibt das Kriterium der Patientenselektion für das Überleben nach Eingriff und den Langzeiterfolg enorm wichtig.

Die klinische Entwicklung der chronischen Herzinsuffizienz stellt sich vielfältig dar. Im frühen Stadium ist der Krankheitsverlauf meist univentrikulär, in der Regel linksventrikulär betont. Patienten mit dieser Diagnose profitieren von einer isolierten linksventrikulären mechanischen Kreislaufunterstützung durch Implantation eines LVAD (Left Ventricular Assist Device), das die Blutumleitung vom linksventrikulären Apex in die Aorta ascendens oder descendens vornimmt. Dabei sollte sichergestellt werden, dass präoperativ eine ausreichende rechtsventrikuläre (RV) Funktion vorliegt.

In späteren Phasen, bei der die CHI einen therapierefraktären Verlauf nimmt, leiden die Patienten an biventrikulärem Herzversagen und benötigen mechanische Kreislaufunterstützung für beide Kreisläufe, Biventricular Assist Device (BVAD) oder Total Artificial Heart (TAH). Dabei ist anzumerken, dass eine falsche Interpretation der RV-Funktion bei der Auswahl der Therapieart (LVAD vs. BVAD/TAH) zu einem dramatischen Verlauf bis hin zum Tod führt [9, 10].

Der künstliche linke Ventrikel kann das gesamte aus dem linken Vorhof angelieferte Blutvolumen problemlos in den großen Kreislauf abpumpen. Somit sind erzeugtes Herzzeitvolumen und Körperperfusion direkt vom rechtsventrikulären Herzzeitvolumen abhängig. Ein akutes rechtsventrikuläres Versagen führt zum Schock und damit direkt zur progressiven Entwicklung von Multiorganversagen. Überlebt der Patient das akute Geschehen,

führt die chronische RV-Dysfunktion zu einer persistierenden venösen Stauung im großen Kreislauf und damit zu häufigen Nieren- und Leberinsuffizienzepisodes, die die körperliche Belastung des Patienten deutlich limitieren und das Langzeitüberleben erheblich vermindern [11]. Der klinische Erfolg ist nicht zuletzt abhängig von Entscheidungen um den chirurgischen Eingriff herum, ob die Operation notfallmäßig erfolgt oder semielektiv nach gründlicher Vorbereitung wie Optimierung der medikamentösen Therapie mit Stabilisierung von Kreislauf und Endorganfunktion.

Studien belegen eine dynamische Verschlechterung des Vitalstatus, zum einen bedingt durch eine kardiogene Schockprogression, die sich in einer raschen Zunahme des NT-proBNP-Plasmaspiegels widerspiegelt sowie zum anderen durch die Notwendigkeit einer intravenösen inotropen Therapie und/oder einer Katecholaminpflichtigkeit. Patienten mit höherem *inotropic score* (standardisierte Katecholamin-Dosierung-Skala) zeigten schlechtere Ergebnisse in der retrospektiven Analyse [12, 13].

2006 wurde eine speziell für die VAD-Therapie ausgearbeitete Klassifikation für den Vitalstatus eingeführt, der INTERMACS Report [14]. Patienten werden nach Kreislaufstabilität, intravenöser Katecholamintherapie, funktionalem Belastungsstatus und Art des Eingriffs (lebensrettende Notfalloperation oder semielektive VAD-Implantation) in Profile eingeteilt. Für die vorliegende Studie wurden folgende 5 Profile berücksichtigt:

INTERMACS I „crush and burn“:

„ongoing cardiogenic shock“, progrediente Hypotonie trotz progressiver Steigerung der Katecholamindosis, Zeichen von Multiorganversagen: Notfalleingriff, oft als „ultima ratio“

INTERMACS II „sliding on inotrops“:

progrediente Verschlechterung trotz maximaler medikamentöser Therapie, Zeichen von beginnendem Multiorganversagen: Notfalleingriff

INTERMACS III „dependent stability“:

stabile Kreislauflage, Inotropabhängigkeit: dringlicher Eingriff

INTERMACS IV „frequent flyer“:

kurzfristige Stabilisierung der Hämodynamik unter Katecholamintherapie, Beendigung der Katecholamintherapie möglich, Dekompensation meist mittels Volumenretention bedingt: semielektiver Eingriff nach maximaler Ausdehnung der medikamentösen Therapie und Volumenoptimierung

INTERMACS V „housbound“:

Stabil in Ruhe, häufige Dekompensationen durch Volumenüberladung und bestimmte Nierendysfunktion, kaum belastbar: semielektiver Eingriff nach Optimierung der Endorganfunktion

2. Zielstellungen und Methodik

Die in dieser Arbeit vorgestellten klinischen Forschungsarbeiten hatten zum Ziel, mögliche Parameter rund um die Anwendung von VAD-Systemen zu erkennen und zu definieren:

1. Präoperative Identifikation von klinischen, laborchemischen, Herzinsuffizienz-spezifischen und transthorakal erhobenen echokardiographischen Prädiktoren für rechtsventrikuläres Versagen nach Implantation eines linksventrikulären mechanischen Kreislaufunterstützungssystems; Ausarbeitung eines klinischen Protokolls zur Patientenselektion mit Schwerpunkt auf Risikostratifizierung und Identifizierung der Patienten, die eine biventrikuläre Kreislaufunterstützung brauchen.
2. Perioperative Patientenselektion im Operationsaal mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) mit Schwerpunkt auf Suche nach Kandidaten für eine temporäre rechtsventrikuläre mechanische Kreislaufunterstützung oder Trikuspidalklappen (TK)-Annulusrekonstruktion; Beurteilung der Auswirkung auf das Überleben von TK-Annulusdiameter und RV-Funktion.
3. Retrospektive Datenanalyse als Basis für die Ausarbeitung eines Protokolls zur Patientenselektion mit Alter > 65 Jahre für eine dauerhafte Therapie mit mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen; Abschätzung der Auswirkung von Notfalloperation vs. elektiver VAD-Implantation auf Krankenhausletalität und Follow-Up.

2.1. Klinische Patientendatei

In mehreren zusammengefassten Studien wurden zwischen Januar 1998 und April 2009 insgesamt 207 Patienten mit unterschiedlichsten Typen von implantierbaren und extrakorporalen Blutpumpen behandelt, 20 % davon mit pulsatilen Systemen.

Das mediane Alter der Patienten lag zwischen 52–55 Jahren in zwei RV-Funktion-Studien und um 69 Jahre in der Studie, in der der Einfluss des Alters auf das Überleben evaluiert wurde.

Der Großteil der Patienten litt an therapierefraktärer CHI, bedingt durch idiopatische nicht-obstruktive oder ischämische Kardiomyopathie. Nach entsprechender Kreislaufstabilisierung und Monitoring wurden die Patienten für eine LVAD evaluiert und operiert. Routine-Laborparameter und Herzinsuffizienz-spezifische Werte (NT-proBNP) wurden im Krankenhaus 24 Stunden vor VAD-Implantation gemessen.

Aus den vorliegenden Studien ausgeschlossen wurden Patienten mit akutem Herzversagen oder Herzversagen nach einem herzchirurgischen Eingriff, Transplantatvaskulopathie und einem Alter von < 18 Jahren.

2.2. Hämodynamische Daten

Der zentrale venöse Druck, der mittlere arterielle Druck, der Pulmonalerteriendruck und der pulmonale kapilläre Verschlussdruck wurden mit Hilfe eines Pulmonalarterienkatheters bestimmt, das Herzzeitvolumen mittels Thermodilution. Zusätzlich wurde der Lungengefäßwiderstand unmittelbar vor Eingriff errechnet.

2.3. Echokardiographie

Die Transthorakale Echokardiographie (TTE) ist nicht-invasiv und ermöglicht eine qualitative und quantitative Beurteilung von Myokardfunktion und Klappenstatus sowie die Diagnostik von intrakardialen Verbindungen. Die vorgenommenen Standardeinstellungen und Messungen entsprechen den Richtlinien der Internationalen Echokardiographischen Gesellschaften [15].

Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) wurde wie folgt in 4 Schweregrade unterteilt:

- TI-Grad I: Regurgitationsstrahl reicht bis zur Mitte des rechten Vorhofs,
- TI-Grad II: Regurgitationsstrahl reicht bis zum rechten Vorhofdach,
- TI-Grad III: Regurgitationsstrahl in Hohlvenen dokumentierbar,
- TI-Grad IV: Regurgitationspulsation in Lebervenen und Jugularvenen nachweisbar.

Die maximale rechtsatriale (RA) Größe wurde im 4-Kammerblick gemessen.

Der RV-Diameter wurde in der parasternalen langen und kurzen Achse gemessen:

rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter (RVEDD), Verhältnis von kurzer/langer Achse (*short/long = S/L ratio*) von RV in apikalem 4-Kammerblick: maximaler transversaler Diameter nahe Trikuspidalklappe (TK) und maximale longitudinale Distanz gemessen von TK-Annulus bis zum RV-Apex.

Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) wurde aus 2 orthogonalen Kammerblicken mittels Simpson's Regel ermittelt.

Alle transthorakal erhobenen echokardiographischen Daten wurden von erfahrenen und auf Herzinsuffizienz spezialisierten Kardiologen evaluiert.

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit Ultraschallgeräten der Firma GE (Vivid 7, Vivid I; GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norwegen) durchgeführt. Zur Erfassung der intraoperativen Daten wurde die TEE bei anästhesierten Patienten in stabilem hämodynamischem Zustand eingesetzt. Die quantitativen Daten wurden retrospektiv mit Hilfe der Auswertungssoftware (EchoPac, GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norwegen) erhoben. Die RV-Geometrie wurde im apikalen 4-Kammerblick als enddiastolischer 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 Enddiastole und Endsystole (*fractional area change*, FAC) quantifiziert [16].

Der TK-Annulusdiameter wurde nach der Einstellung im 4-Kammer Blick auf mitteloesophagealer Ebene ausgerichtet und mit TEE-Sondenrotation nach rechts bis zur Trikuspidalklappenposition im Monitorzentrum gemessen.

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

Die LV-Geometrie wurde erhoben als enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) 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). Die RV-Geometrie wurde mittels Verhältnis zwischen maximalem enddiastolischem RV-Einflusstrakt-Diameter zum gemessenen LVEDD bestimmt (sogenanntes rechts-zu-links-Verhältnis, engl. *R/L ratio*) [17].

Alle transösophageal erhobenen echokardiographischen Daten wurden durch einen erfahrenen Kardioanästhesiearzt evaluiert.

2.4. Statistische Bearbeitung

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Version 10.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) durchgeführt, die Daten als median und range präsentiert. Der Vergleich wurde mittels Student's T-Test oder Mann-Whitney-U-Test, für die qualitativen Variablen mittels Exaktem Fischer-Test durchgeführt. Die logistische Regression wurde zur Identifizierung von Risikofaktoren für ein postoperatives RV-Versagen oder Tod benutzt. Der Einfluss von TK-Annulusdilatation und *R/L ratio* auf das Patientenüberleben wurde mit Kaplan-Meyer-Log-Rank-Test evaluiert.

3. Zusammengefasste Ergebnisse der Originalarbeiten

3.1. Trikuspidalklappeninsuffizienz und rechtsventrikuläre Geometrie als Prädiktoren für rechtsventrikuläre Funktion nach LVAD-Implantation

In der ersten durchgeführten Studie haben wir bei 54 Patienten klinische, laborchemische und transthorakal erhobene echokardiographische Parameter retrospektiv evaluiert. Bei allen Patienten hatten wir in unserer Klinik eine LVAD-Implantation als Therapie einer terminalen Herzinsuffizienz vorgenommen. Die Studie hatte zum Ziel, mögliche präoperative Prädiktoren einer rechtsventrikulären Funktion nach LVAD-Implantation zu identifizieren und zu definieren sowie zur Risikostratifizierung eines postoperativen RV-Versagens.

Neben demographischen und hämodynamischen Daten wie *inotropic score* und *SAPS II*, Standard-laborchemischen Parametern und spezifischen Herzinsuffizienz- und Schock-Markern untersuchten wir auch echokardiographisch präoperative Parameter. Zusätzlich zu den etablierten rechtsventrikulären Funktionsparametern wie TI, enddiastolischer RV-Diameter, RVEF- und LV-Parameter, LVEDD und Grad der Mitralklappeninsuffizienz haben wir auch die Dimension des rechten Vorhofs und die Geometrie des RV mittels *S/L ratio* analysiert.

Nach der in der internationalen multizentrischen randomisierten Studie INOT-41 ausgearbeiteten Definition eines RV-Versagens (Auftreten von mindestens zwei der folgenden Kriterien in den ersten 48 Stunden postoperativ: 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) teilten wir die Patienten in zwei Gruppen auf:

Gruppe 1 = Patienten mit postoperativem RV-Versagen (n = 9),

Gruppe 2 = Patienten mit postoperativ stabiler RV-Funktion (n = 45).

Die univariate Analyse ergab signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei folgenden Parametern: *SAPS II*, *inotropic score*, *cardiac index*, zentraler Venendruck, peripherer systemischer Widerstand, INR-wert, CRP- und NT-proBNP-Plasmaspiegel, *S/L ratio* des RV, TI-Grad, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser.

Die multivariate Analyse konnte in der Auswertung aller laborklinischen Parameter nur Grade von präoperativer TI und die *S/L-ratio* des RV als hochsignifikant prädiktiv für eine Verschlechterung der RV-Funktion nach LVAD-Implantation identifizieren.

Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit postoperativ stabiler RV-Funktion ein signifikant kleineres Verhältnis der kurzen zur langen rechtsventrikulären Herzachse aufwiesen (0,52 vs. 0,63, $p = 0,03$; *Odds ratio* 4,4 (CI 1.4-13.7), $p = 0,011$). Bei Patienten mit einem kurz/lang Achsenverhältnis < 0.6 trat ein RV-Versagen nur in 7 % der Fälle auf, bei Patienten mit einem Verhältnis $> 0,6$ dagegen in 50 % ($p = 0.013$).

12 % der Patienten mit TI-Grad I oder II entwickelten ein RV-Versagen, bei Patienten mit TI-Grad III oder IV waren es 75 % ($p = 0.054$). Die *Odds ratio* für RV-Versagen nach LVAD-Implantation für TI-Grad III oder IV betrug 4.7 (CI 1.26-17.65), $p = 0.012$.

44 % der Patienten mit TI-Grad 0–II, die 3 von 4 Kriterien (*S/L ratio* > 0.6 , RVEDD > 35 mm, RVEF < 30 %, RA-Größe > 50 mm) erfüllten, entwickelten postoperativ ein RV-Versagen. Nur 5 % der Patienten mit TI-Grad 0–II und gleichzeitig einem oder zwei erfüllten Kriterien erlitten Komplikationen ($p = 0.007$).

3.2. Einfluss von Annulusdilatation der Trikuspidalklappe auf die mittlere Überlebenszeit nach LVAD-Implantation

In dieser Studie wurden 122 Patienten evaluiert, die für eine LVAD-Therapie mittels transthorakaler Echokardiographie präselektiert wurden. Präoperative klinische und intraoperative echokardiographische Parameter (mittels TEE) wurden prospektiv gesammelt und statistisch bearbeitet.

Da eine hochgradige TI meist mit einem dilatierten TK-Annulus klinisch einhergeht, wollten wir in dieser Studie die Einflüsse von gestörter RV-Geometrie mit TK-Annulusdilatation ohne signifikante TI auf das Überleben nach LVAD-Implantation untersuchen. Auch suchten wir nach weiteren Prädiktoren für eine postoperativ schlechte RV-Funktion, die wir künftig für eine verbesserte Patientenselektion anwenden könnten.

Die Patienten wurden in 2 Gruppen nach TK-Annulusdiameter aufgeteilt. Gruppe 1 umfasste Patienten mit einem TK-Annulusdiameter < 43 mm (n = 83), Gruppe 2 Patienten mit einem TK-Annulusdiameter > 43 mm (n = 39). Die Patienten aus Gruppe 2 zeigten ein signifikant höheres Verhältnis zwischen rechts- und linksventrikulären Diametern (0.73 ± 0.21 vs. 0.56 ± 0.13 , $p < 0.00001$) und einen höheren proBNP-Plasmaspiegel ($12,872 \pm 13,084$ vs. $8,988 \pm 13,018$ pg/ml), $p = 0.018$. Beide Parameter, TK-Annulusdiameter > 43mm und Verhältnis zwischen rechts- und linksventrikulären enddiastolischen Diametern > 0.72, beeinflussten negativ das Patientenüberleben: ein erhöhtes Verhältnis zwischen rechts- und linksventrikulären Diametern spiegelte sich in einer erhöhten Sterberate in den ersten 3 Monaten, die negative Auswirkung der TK-Annulusdilatation wurde während der gesamten Verlaufskontrolle beobachtet. Die Überlebensrate in Gruppe 1 (TK-Annulus < 43 mm) betrug 91,6 %, 72,9 %, 66,1 %, 49,1 %, und 38,4 % nach 1, 6, 12, 24 und 36 Monaten. Zum Vergleich, in Gruppe 2 (TK-Annulus > 43 mm) betrug die Überlebensrate 76,3 %, 46,6 %, 37,9 %, 25,9 % und 22,2 %. Die multivariate Analyse zeigte, dass nur TK-Annulus > 43mm (*hazard ratio* 2,16, 95 % CI 1,2 zu 3,84, $p = 0.009$) und Alter (*hazard ratio* 1.03, 95 % CI 1.0 zu 1.06, $p = 0.04$) unabhängig voneinander die Überlebensrate von für eine LVAD-Therapie präselektierten Patienten beeinflussten.

3.3. Ergebnisse von elektiver versus notfallmäßiger mechanischer Kreislaufunterstützung bei älteren Patienten

Aktuell werden mehr und mehr Patienten als Alternative zur Herztransplantation mit einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem zur Behandlung einer therapierefraktären Herzinsuffizienz versorgt, insbesondere bei Vorhandensein einer Kontraindikation zur HTx (z.B. Alter > 65 Jahre). Vor diesem Hintergrund haben wir den Einfluss eines höheren Alters auf das Überleben nach VAD-Therapie retrospektiv evaluiert.

Diese Studie schließt 31 Patienten ein, welche zum Zeitpunkt der mechanischen Kreislaufunterstützung mittels LVAD (n = 28) oder BVAD/TAH (n = 3) älter als 65 Jahre waren. Der präoperative Patientenstatus nach INTERMACS (INTERMACS I–III oder inotropabhängige Patienten mit Herzinsuffizienz versus INTERMACS IV–V oder inotropfreie), *SAPS II*, *inotropic score*, demographische und klinische Daten sowie der postoperative Verlauf wurden analysiert.

3.3.1. Ergebnisse von 28 LVAD-Rezipienten

Das mediane Alter der LVAD-Patienten betrug 69 Jahre (range 66–80 Jahre), 4 davon waren weiblich und 7 älter als 70 Jahre.

6 Patienten waren im kardiogenen Schock (INTERMACS I), davon bekamen 2 ein LVAD unter anhaltender mechanischer Reanimation und 1 Patient wurde in der Klinik mit ECMO versorgt.

6 Patienten befanden sich in progressiv verschlechterndem klinischen Zustand mit ständig gesteigerten Katecholamindosen und instabiler Hämodynamik (INTERMACS II).

5 Patienten waren klinisch stabil unter intravenöser inotroper Therapie. Die restlichen 11 Patienten waren präoperativ stabil und katecholaminfrei (INTERMACS IV+).

Die LVAD-Patienten wurden zunächst in 2 Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 = Überlebende (n = 13), mit einer Unterstützungsdauer > 180 Tagen oder Explantation der Kreislaufunterstützung aufgrund einer stabilen myokardialen Erholung, und Gruppe 2 = Verstorbene (n = 15), mit Tod am LVAD binnen 180 Tagen.

In den präoperativen klinischen und laborchemischen Parametern gab es keine Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen. In Gruppe 2 entwickelten 6 Patienten postoperativ ein Multiorganversagen (MOV), 5 wiesen schwere Blutungskomplikationen auf und 4 litten an rechtsventrikulärem Versagen. Die mittlere Unterstützungsdauer in Gruppe 1 betrug 565 Tage (range 228–1257 Tage). In Gruppe 1 verstorben sind 3 Patienten nach 228 Tagen (MOV), 342 Tagen (unklare Ursache) und 1105 Tagen (letale ICB). Zum Stichtag der Studie waren noch 9 Patienten am System. Bei einem Patienten konnte das LVAD nach 105 Unterstützungstagen aufgrund einer stabilen myokardialen Erholung stillgelegt werden.

Die kumulative Überlebensrate für alle LVAD-Rezipienten betrug 75 % im 1. Monat, 46 % im 6. Monat und 39 % nach 12 Monaten. Die kumulative Überlebensrate für katecholaminpflichtige Patienten (INTERMACS I–III) betrug 71 % im 1. Monat, 47 % im 6. Monat, 35 % nach 12 Monaten vs. 81 %, 45 %, 45 % für katecholaminfreie Patienten (INTERMACS IV+), $p = 0.9$.

3.3.2. Ergebnisse für 3 Patienten mit biventrikulärem Herzversagen

Das mediane Alter betrug 68 Jahre (range 66–71 Jahre), davon war ein Patient weiblich. 2 Patienten mit präoperativem Status INTERMACS I überlebten die BVAD-Implantation nicht lange und verstarben innerhalb der ersten Woche aufgrund von MOV und Blutungskomplikationen. Der dritte Patient (INTERMACS III) erhielt ein implantierbares TAH

Typ CardioWest-t. Er verstarb zu Hause nach 195 Unterstützungstagen aufgrund eines fehlerhaft selbständig durchgeführten Wechsels der Kunstherz-Batterie.

4. Diskussion

4.1. Studie 1

Die erste Studie zeigte, dass Patienten mit einer höheren Dosis inotroper Substanzen (gemessen als *inotropic score*) und einem höherem Bilirubin- und INR-Wert als Zeichen von Leberdysfunktion sowie einem ansteigenden NT-proBNP-Plasmaspiegel als Korrelat von progredienter Kreislaufinstabilität und biventrikulärer Herzbetroffenheit (dokumentiert als erhöhter zentralvenöser Druck und Abnahme von Herzzeitvolumenindex) ein deutlich höheres Risiko von Rechtsherzversagen hatten im Vergleich zu hämodynamisch stabilen Patienten ohne Hinweise auf biventrikuläres Herzversagen.

Der Versuch, einen klinischen Score mit Integrierung von laborchemischen, Herzinsuffizienz-spezifischen, hämodynamischen und echokardiographischen Parametern zu erarbeiten ist bei der multivariaten Analyse fehlgeschlagen, erklärbar durch die zu geringe Patientenzahl und zu große Abweichungen in den untersuchten Werten.

Als Hauptaussage der Studie mit präoperativer Evaluierung von transthorakal erhobenen echokardiographischen Daten konnten wir festlegen, dass der TI-Grad in Verbindung mit der gemessenen RV-Geometrie sehr hilfreiche Parameter für die Bestimmung von Patienten mit erhöhtem Risiko für ein postoperatives RV-Versagen nach isolierter LVAD-Implantation liefert (Spezifität für TI-Grad III–IV 97 %, für *S/L ratio* 87 %). Basierend auf diesen Studienergebnissen haben wir das Protokoll unserer internen Patientenselektion mit Bestimmung der RV-Funktion entsprechend modifiziert und konnten die Inzidenz von RV-Versagen annähernd auf die Hälfte reduzieren.

Hämodynamisch instabile Patienten mit einer gestörten RV-Geometrie und hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz wurden mit BVAD oder TAH behandelt. Stabile Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz wurden nach ersten Einschätzungs-TTE mit RV-Geometriebestimmung intensivmedizinisch behandelt. Nach Vorlast-/Nachlast-Optimierung wiederholten wir, in der Regel nach 72 Stunden, die TTE und reevaluierten die Patienten. blieb der TI-Grad weiterhin bei III oder höher wurde der Patient für eine BVAD- oder TAH-Therapie vorgesehen. War eine Abnahme des TI-Grades bis zu II und kleiner zu beobachten, wurden RV-Geometrie und -Nachlast evaluiert. Patienten mit TI-Grad 0–II und nicht gestörter RV-

Geometrie (S/L Achse < 0.6 , RVEDD < 35 mm, RA < 50 mm) wurden als LVAD-Kandidaten mit niedrigem Risiko für ein RV-Versagen identifiziert und für eine isolierte LVAD-Operation vorgesehen. Patienten mit einem TI-Grad 0–I und einer dilatierten rechten Kammer (S/L Achse > 0.6 , RVEDD > 35 mm, RA > 50 mm) sowie einer verminderten systolischen RV-Funktion (RVEF < 35 %) wurden gemäß RV-Nachlast in 2 Gruppen eingeteilt: Patienten mit einem peripheren Lungengefäßwiderstand > 4 Woods-Einheiten wurden für eine LVAD-Operation mit moderatem Risiko für ein RV-Versagen geplant (ggfs. perioperative temporäre RVAD-Unterstützung); Patienten mit einem peripheren Lungengefäßwiderstand < 4 Woods-Einheiten wurden mit einer hohen Risikostufe für ein RV-Versagen eingestuft und für ein BVAD oder TAH geplant. (Abb. 1).

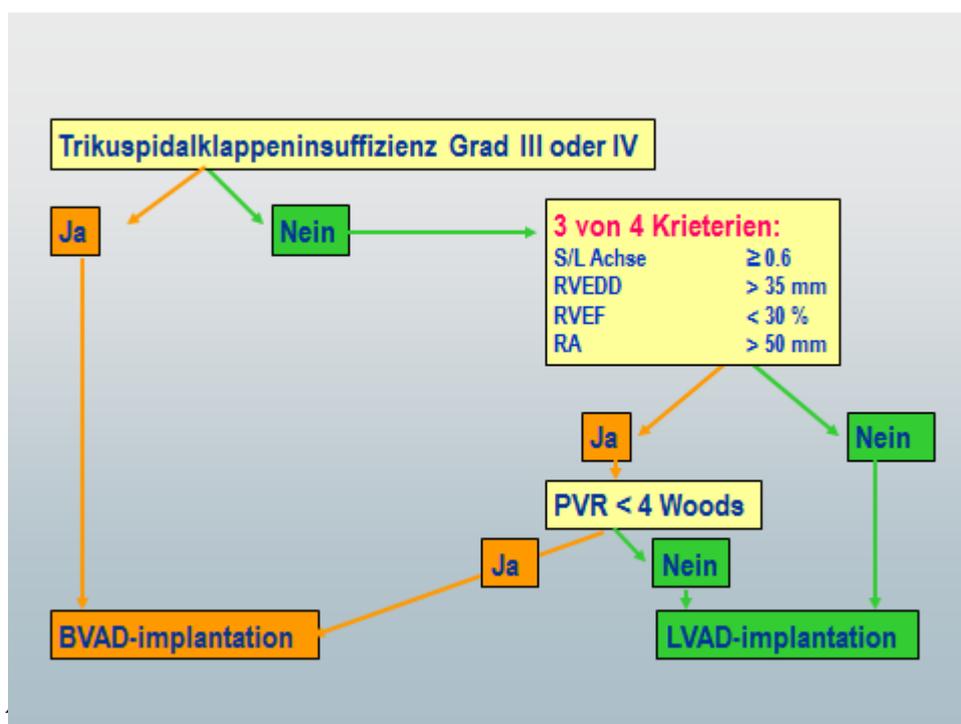


Abbildung 1: Algorithmus zur Entscheidung für LVAD versus BVAD

4.2. Studie 2

Im Hauptergebnis zeigte die zweite Studie mit intraoperativer TEE-Evaluierung, dass eine präoperativ vorhandene Trikuspidalklappenannulusdilatation auch ohne begleitende hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten mit vorrangig linksventrikulärem Herzversagen und LVAD-Therapie sich äußerst negativ auf das mittelfristige Überleben auswirkt. Eine Einteilung

der Patienten nach Annulusdiameter mit einem Cut-Off-Wert von 43 mm konnte diejenigen mit deutlich reduziertem 36-Monate-Überleben klar identifizieren (Abb. 2).

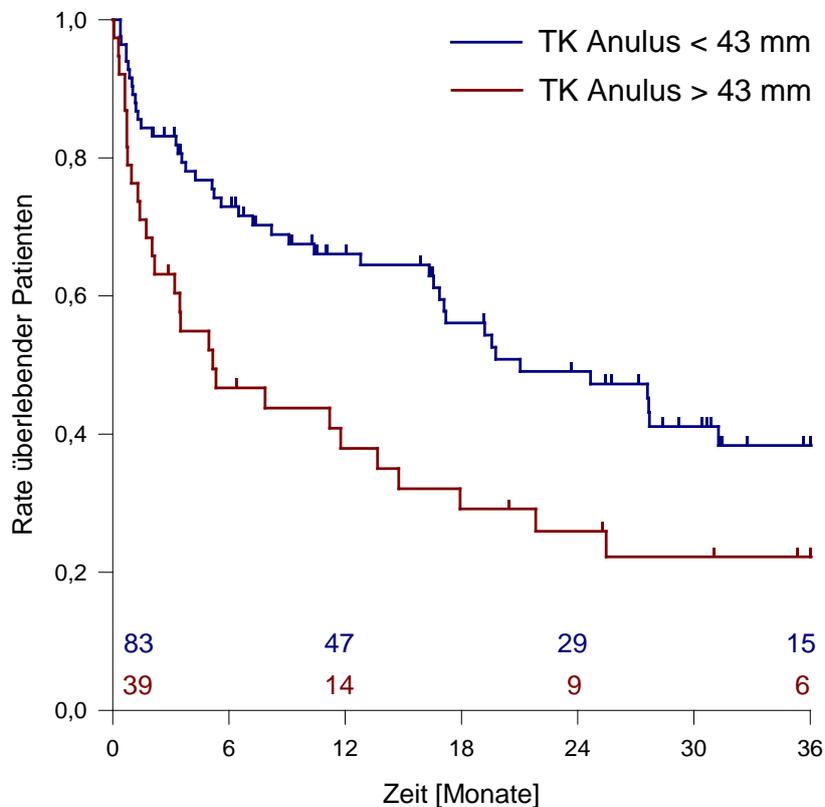


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Patienten mit Trikuspidalklappenannulus < 43 mm (blau) und > 43 mm (rot). Anzahl der Risikopatienten nach 0, 12, 24 und 36 Monaten Nachbeobachtung sind in der x-Achse dargestellt (Log-rank-Test, $p = 0.007$)

Diese Information war wichtig, da bisher nur postoperative Komplikationen wie Thromboembolismen, intrazerebrale Blutungen oder Infektionen als Risikofaktoren für das mittelfristige Überleben nach LVAD-Implantation bekannt waren.

Außerdem konnten wir ein weiteres Kriterium in Ergänzung zu den Standard-ECHO-Kriterien als Prädiktor für ein RV-Versagen identifizieren: das rechts-zu-links-Verhältnis (R/L) des enddiastolischen ventrikulären Diameters.

Ein R/L-Diameterverhältnis > 0.72 war nicht nur direkt mit dem RV-Versagen assoziiert, sondern auch stark mit dem Frühsterben nach LVAD-Implantation.

Ähnlich wie in der ersten Studie zeigte im Vergleich zur Gruppe mit niedrigem RV-Versagen-Risiko die Patientengruppe mit höherer RV-Versagen-Rate neben einer echokardiographisch dokumentierten RV-Geometrie-Veränderung auch Zeichen von Leberdysfunktion mit Tendenz

zu höherem Bilirubinwert sowie Zeichen von progredienter Dekompensation mit höherem proBNP-Plasmaspiegel.

Die Beobachtung, dass bei der Mehrheit der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und geplanter LVAD-Therapie zusätzlich ein bestimmter Grad von RV-Betroffenheit vorlag, führte uns zur Überzeugung, dass Patienten mit einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz und gleichzeitiger Trikuspidalklappenannulusdilatation nicht von einer chirurgischen TK-Rekonstruktion mit gleichzeitiger LVAD-Implantation profitieren, sondern eine biventrikuläre mechanische Kreislaufunterstützung benötigen, weil ein negatives RV-Remodeling eingetreten ist, das sich nicht mehr durch die Verbesserung der Hämodynamik mittels chirurgischer TK-Rekonstruktion zurückbilden kann.

Im Gegensatz dazu konnten wir beobachten, dass Patienten mit TK-Annulusdilatation ohne hochgradige TK-Insuffizienz eine deutlich günstigere RV-Erkrankungsstufe aufwiesen und dadurch möglicherweise von einer TK-Rekonstruktion mit LVAD-Implantation profitieren würden.

Zusammenfassend empfehlen wir ausdrücklich, die für eine isolierte LVAD-Therapie vorgesehenen Patienten nach dem Zustand ihrer RV-Funktion zu selektieren. Eine intraoperative TEE kann für chirurgische Entscheidungen eine wichtige Hilfestellung sein (Planänderung zur BVAD/TAH, temporäre rechtsventrikuläre Unterstützung, TK-Rekonstruktion). In der Nachbeobachtung sollten die LVAD-Rezipienten mit dilatiertem TK-Annulus engmaschig ambulant mit RV- und End-Organfunktion-Screening begleitet werden.

4.3. Studie 3

Die letzte Studie zeigte, dass streng ausgewählte Herzinsuffizienz-Patienten auch älter als 65 Jahre erfolgreich mit dauerhafter LVAD-Therapie behandelt werden können. Diese Feststellung steht im Gegensatz zur in früheren Publikationen verteidigten Meinung, dass ein höheres Alter per se als Kontraindikation zur mechanischen Kreislaufunterstützung gilt. Trotz einer allgemein erhöhten operativen Sterblichkeit zeigten hämodynamisch stabile Patienten ohne Zeichen von progredientem Multiorganversagen (INTERMACS IV–V) eine deutlich niedrigere 30-Tage-Letalität (19 % vs. 29 %) als im Vergleich Patienten in kardiogenem Schock (INTERMACS I–III). Ein akutes biventrikuläres Herzversagen bei Patienten älter als 65 Jahre war mit negativen klinischen Ergebnissen verbunden (Abb. 3).

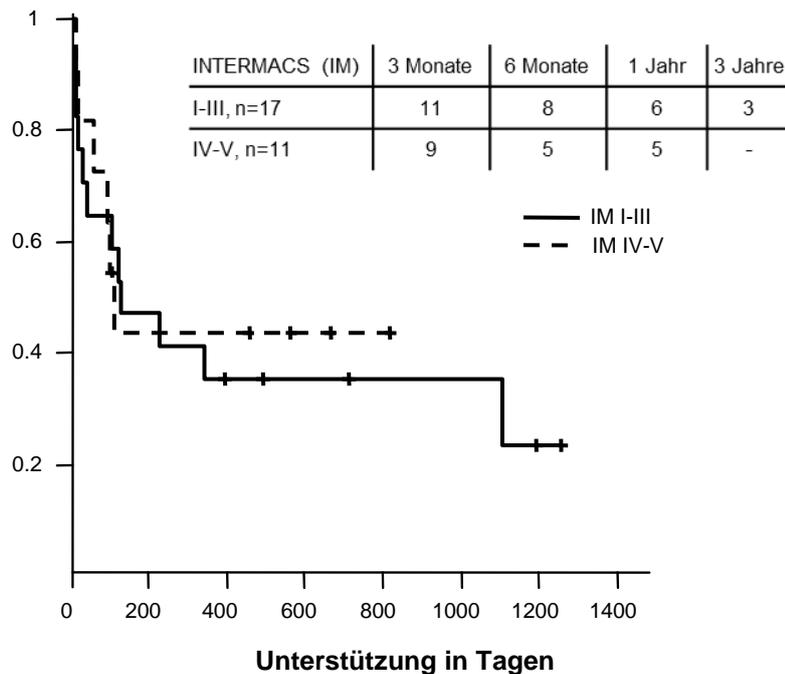


Abbildung 3: Überleben nach LVAD-Implantation bei Rezipienten höheren Alters nach INTERMACS

Als führende Ursache von Tod im Krankenhaus konnten Blutungskomplikationen und RV-Versagen klar identifiziert werden. Daher ist bei diesem Patientengut von enormer Bedeutung, ein präoperatives Screening für vorhandene Koagulopathien einschließlich einer präoperativen Koagulopathiekorrektur durchzuführen und eine Überantikoagulation in der frühen postoperativen Phase zu vermeiden.

Nach Erreichen einer Überlebenszeit von 6 Monaten mit mechanischer Unterstützung blieb die Komplikationsrate im weiteren Verlauf niedrig. Eine unserer Studienpatientinnen wurde erfolgreich über 7 Jahre mit einem DuraHeart LVAD unterstützt und verbrachte mehr als 90 % ihrer Zeit zu Hause im Kreis ihrer Angehörigen.

Unsere retrospektive Analyse konnte zeigen, dass eine über mehrere Jahre andauernde mechanische Kreislaufunterstützung bei ausgewählten Herzinsuffizienz-Patienten älter als 65 Jahre einen sehr erfolgreichen Verlauf nehmen kann, wenn die elektive chirurgische Implantation noch vor Entwicklung einer Inotropie-Abhängigkeit oder vor Auftreten eines kardiogenen Schocks stattfindet. Eine aufmerksame und korrekte Interpretation der RV-Funktion ist vor allem bei älteren Patienten von enormer Bedeutung. Das Monitoring von hämatologischen Faktoren (bestehende Koagulopathie und Anti-Koagulationstherapie) sind der wichtigste Schwerpunkt, der in zukünftigen Studien evaluiert werden muss.

5. Literaturverzeichnis

1. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
2. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
3. Gorodeski EZ, Chu EC, Reese JR, Shishehbor MH, Hsich E, Starling RC. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:320-4.
4. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatroles AJ, Delgado RM, 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-51.
5. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
6. Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Sinawski H, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBakey ME, Hetzer R. Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation* 2000;102:III183-7.
7. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:141-56.

8. Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, Loebe M, Hennig E, Krabatsch T, Koster A, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J Card Surg* 2008;23:185-94.
9. Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, Catanese KA, Flannery M, Oz MC, Naka Y. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann Thorac Surg* 2002;73:745-50.
10. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J, Hsu AP, Yeager ML, Buda T, Hoercher KJ, Howard MW, Takagaki M, Doi K, Fukamachi K. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002;106:1198-202.
11. Dang NC, Topkara VK, Mercando M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, Oz MC, Naka Y. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1-6.
12. Kormos RL, Gasior TA, Kawai A, Pham SM, Murali S, Hattler BG, Griffith BP. Transplant candidate's clinical status rather than right ventricular function defines need for univentricular versus biventricular support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:773-82; discussion 82-3.
13. Potapov EV, Hennig F, Wagner FD, Volk HD, Sodian R, Hausmann H, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Natriuretic peptides and E-selectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope-dependent heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:899-905.
14. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, Ullisney K, Young JB. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1065-72.

15. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC, Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. 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). *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091-110.
16. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, Stewart WJ, Weiss RL, Mark JB, Savage RM, Sears-Rogan P, Mathew JP, Quinones MA, Cahalan MK, Savino JS. 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. *Anesth Analg* 1999;89:870-84.
17. Kukucka M. Quantitative Echokardiographie bei Patienten im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz bei Implantation eines mechanischen ventrikulären Unterstützungssystems [Dissertation]: Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2012: 32 S. http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000037119

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Stepanenko, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "*Perioperative Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit linksventrikulären*

Kreislaufunterstützungssystemen" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

6.1. Anteilserklärung an den erfolgten 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.

Journal of Heart and Lung Transplantation 2008;27:1275-81.

(Eigenanteil 80 %)

Maßgebliche Planung und Ausarbeitung der Studie, Erhebung und Auswertung der Daten, Interpretation der Daten, Literaturrecherche, Planung des Manuskripts, Erstellen des Manuskripts.

Publikation 2

Stepanenko A, Potapov EV, Jurmann B, Lehmkuhl HB, Dandel M, Siniawski H, Drews T, Hennig E, Kaufmann F, Jurmann MJ, Weng Y, Pasic M, Hetzer R, Krabatsch T.

Outcomes of elective versus emergent permanent mechanical circulatory support in the elderly: A single-center experience.

Journal of Heart and Lung Transplantation 2010;29:61-65.

(Eigenanteil 90 %)

Konzeption, Planung und Ausarbeitung der Studie, Erhebung und Auswertung der Daten, Interpretation der Daten, Literaturrecherche, Planung des Manuskripts, Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskripts.

Publikation 3

Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, Krabatsch T, Kuppe H, Habazettl H.

Impact of tricuspid valve annulus dilation on mid-term survival after implantation of a left ventricular assist device.

Journal of Heart and Lung Transplantation 2012;31:967-71.

(Eigenanteil 30 %)

Themavorschlag, Mitwirkung an Planung und Design der Studie, Erhebung und Auswertung der klinischen Daten, Interpretation der Daten, Mitwirkung am Manuskript.

Unterschrift, Datum und Stempel
des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

7. Ausgewählte Publikationen

7.1. Stepanenko et al. 2010

Stepanenko A, Potapov EV, Jurmann B, Lehmkuhl HB, Dandel M, Siniawski H, Drews T, Hennig E, Kaufmann F, Jurmann MJ, Weng Y, Pasic M, Hetzer R, Krabatsch T.

Outcomes of elective versus emergent permanent mechanical circulatory support in the elderly: A single-center experience.

Journal of Heart and Lung Transplantation 2010;29:61-65.

Impact Factor: 3.426

<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2009.10.008>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123245>

(Seiten 29 bis 33)

7.2. Kukucka et al. 2012

Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, Krabatsch T, Kuppe H, Habazettl H.

Impact of tricuspid valve annulus dilation on mid-term survival after implantation of a left ventricular assist device.

Journal of Heart and Lung Transplantation 2012;31:967-71.

Impact Factor: 5.112

<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.06.003>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884383>

(Seiten 35 bis 39)

7.3. Potapov et al. 2008

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.

Journal of Heart and Lung Transplantation 2008;27:1275-81.

Impact Factor: 3.323

<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2008.08.012>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059106>

(Seiten 41 bis 47)

8. Lebenslauf

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

9. Publikationsliste

1. Buchkapitel

1. Potapov EV, Krabatsch T, **Stepanenko A**, Gromann T, Hetzer R.
Komplikationsmanagement: Rechtsventrikuläre Funktion vor, während und nach
Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems. In: Boeken U, Assmann A,
Born F, Schmid C, eds. Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung Indikationen, Systeme,
Implantationstechniken. Heidelberg: Springer Medizin, 2013:284-301.

2. Zeitschriftenpublikationen

2.1. Erstautorschaften

1. **Stepanenko A**, Potapov EV, Hetzer R. Mechanical circulatory support in a patient with
congenitally corrected transposition of the great arteries (Letter). *J Thorac Cardiovasc Surg*
2013;146(1):243.
2. **Stepanenko A**, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Simple implantation of a temporary
right ventricular device for right ventricular failure after left ventricular device implantation
via a left lateral thoracotomy. *ASAIO J* 2011;57(1):17-8.
3. **Stepanenko*** A, Krabatsch* T, Hennig E, Kaufmann F, Jurmann B, Dranishnikov N,
Lehmkuhl HB, Pasic M, Weng Y, Hetzer R, Potapov EV. Retrospective hemolysis
comparison between patients with centrifugal biventricular assist and left ventricular assist
devices (*contributed equally). *ASAIO J* 2011;57(5):382-7.
4. **Stepanenko A**, Pasic M, Potapov EV, Weng Y, Krabatsch T, Hetzer R. Accidental
intraperitoneal tunneling of driveline of left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*
2010;90(5):1690-1.
5. **Stepanenko A**, Potapov EV, Jurmann B, Lehmkuhl HB, Dandel M, Siniawski H, Drews T,
Hennig E, Kaufmann F, Jurmann MJ, Weng Y, Pasic M, Hetzer R, Krabatsch T. Outcomes
of elective versus emergent permanent mechanical circulatory support in the elderly: A
single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(1):61-65.

6. **Stepanenko A**, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation with concomitant pulmonary embolectomy needing right ventricular assist device support in a patient with terminal heart failure and asymptomatic pulmonary thrombus. *Interact Cardiovasc and Thorac Surg* 2010;10(1):154-5.

2.2. Coauthorschaften

1. Dandel M, Potapov E, Krabatsch T, **Stepanenko A**, Löw A, Vierecke J, Knosalla C, Hetzer R. Load Dependency of Right Ventricular Performance Is a Major Factor to be Considered in Decision Making Before Ventricular Assist Device Implantation. *Circulation* 2013;128(26 Suppl 1):S14-23.
2. Loforte A, **Stepanenko A**, Potapov EV, Musumeci F, Dranishnikov N, Schweiger M, Montalto A, Pasic M, Weng Y, Dandel M, Siniawski H, Kukucka M, Krabatsch T, Hetzer R. Temporary right ventricular mechanical support in high-risk left ventricular assist device recipients versus permanent biventricular or total artificial heart support. *Artif Organs* 2013;37(6):523-30.
3. Potapov EV, **Stepanenko A**, Kaufmann F, Hennig E, Vierecke J, Lehmkuhl E, Hetzer R, Krabatsch T. Thrombosis and cable damage in the HeartWare pump: Clinical decisions and surgical technique. *ASAIO J* 2013;59(1):37-40.
4. Wu L, Weng YG, Dong NG, Krabatsch T, **Stepanenko A**, Hennig E, Hetzer R. Outcomes of HeartWare Ventricular Assist System support in 141 patients: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(1):139-45.
5. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, **Stepanenko A**, Krabatsch T, Potapov E, Lehmkuhl HB, Knosalla C, Hetzer R. Heart failure reversal by ventricular unloading in patients with chronic cardiomyopathy: criteria for weaning from ventricular assist devices. *Eur Heart J* 2011;32(9):1148-60.

6. Drews T, Dandel M, Krabatsch T, Potapov E, **Stepanenko A**, Hennig E, Lehmkuhl HB, Pasic M, Weng Y, Hetzer R. Long-term mechanical circulatory support in 198 patients: Largest single-center experience worldwide. *ASAIO J* 2011;57(1):9-16.
7. 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;59(1):19-24.
8. 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;57(3):183-7.
9. Krabatsch T, Potapov E, **Stepanenko A**, Schweiger M, Kukucka M, Huebler M, Hennig E, Hetzer R. Biventricular circulatory support with two miniaturized implantable assist devices. *Circulation* 2011;124(11 Suppl):S179-86.
10. Krabatsch T, Schweiger M, Dandel M, **Stepanenko A**, Drews T, Potapov E, Pasic M, Weng YG, Huebler M, Hetzer R. Is bridge to recovery more likely with pulsatile left ventricular assist devices than with nonpulsatile-flow systems? *Annals of Thoracic Surgery* 2011;91(5):1335-40.
11. Krabatsch T, Schweiger M, **Stepanenko A**, Drews T, Potapov E, Pasic M, Weng Y, Huebler M, Hetzer R. Fortschritte bei implantierbaren mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen. Literaturübersicht und Update. *Herz* 2011;36(7):622-9.
12. Krabatsch T, Schweiger M, **Stepanenko A**, Drews T, Potapov E, Vierecke J, Jurmann B, Pasic M, Weng YG, Huebler M, Hetzer R. Herzinsuffizienz – Technische Möglichkeiten und Grenzen der mechanischen Kreislaufunterstützung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2011;46(6):414-422.

13. 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;4(3):332-9.
14. 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;57(4):333-5.
15. 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;141(4):1009-14.
16. 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;30(1):64-9.
17. Miera O, Potapov EV, Redlin M, **Stepanenko A**, Berger F, Hetzer R, Hübler M. First experiences with the HeartWare ventricular assist system in children. *Annals of Thoracic Surgery* 2011;91(4):1256-60.
18. Mikus E, **Stepanenko A**, Krabatsch T, Dandel M, Lehmkuhl HB, Loforte A, Hetzer R, Potapov EV. Left ventricular assist device or heart transplantation: impact of transpulmonary gradient and pulmonary vascular resistance on decision making. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(3):310-6.
19. Mikus E, **Stepanenko A**, Krabatsch T, Loforte A, Dandel M, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Potapov EV. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(4):971-7.

20. 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;57(5):363-7.
21. Potapov EV, **Stepanenko A**, Krabatsch T, Hetzer R. Managing long-term complications of left ventricular assist device therapy. *Curr Opin Cardiol* 2011;26(3):237-44.
22. Schweiger M, **Stepanenko A**, Vierecke J, Drews T, Potapov E, Hetzer R, Krabatsch T. Biological mitral valve prosthesis in a patient supported with a permanent left ventricle assist device. *ASAIO J* 2011;57(6):550-2.
23. Vierecke JK, Kaufmann F, Schweiger M, **Stepanenko A**, Dranishnikov N, Lehmkuhl H, Potapov E, Hetzer R, Krabatsch T. Erste Maßnahmen und Verhalten bei Störungen eines Kunsterzsystems. *Notfall und Rettungsmedizin* 2011;14(8):635-46.
24. Wang H, Wu H, Jiang H, Wang Z, Potapov E, **Stepanenko A**. Initial experience with endoscopic saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafting in Chinese patients. *Heart Surg Forum* 2011;14(5):E291-6.
25. Drews T, **Stepanenko A**, Dandel M, Buz S, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Mechanical circulatory support in patients of advanced age. *Eur J Heart Fail* 2010;12(9):990-4.
26. Hetzer R, Krabatsch T, **Stepanenko A**, Hennig E, Potapov EV. Long-term biventricular support with the heartware implantable continuous flow pump. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010;29(7):822-4.
27. Potapov EV, **Stepanenko A**, Hennig E, Hetzer R, Krabatsch T. A titanium plug simplifies left ventricular assist device removal after myocardial recovery (letter to the editor). *J Heart Lung Transplant* 2010;29(11):1316-7.

28. 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. *ASAIO J* 2010;56(4):273-8.
29. Schweiger M, **Stepanenko A**, Potapov E, Drews T, Hetzer R, Krabatsch T. Successful implantation of a left ventricular assist device after treatment with the Paracor HeartNet. *ASAIO J* 2010;56(5):457-9.
30. 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;27(12):1275-81.

3. Vorträge/Poster mit publiziertem Abstract

3.1. Vorträge

1. **Stepanenko A**, Dranishnikov N, Kaufmann F, Hennig E, Lehmkuhl H, Weng Y, Pasic M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Left ventricular assist device exchange due to driveline fracture after 1 year of support: Incidence, operative technique and clinical outcomes. Single center experience.
24th International Congress of the Transplantation Society, Berlin, Germany, 15.-19.07.2012.
Transplantation 2012;94(10 Suppl):949.
2. **Stepanenko A**, Loforte A, Dranishnikov N, Lehmkuhl H, Pasic M, Weng Y, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Temporary right ventricular support in left ventricular assist devices recipients.
24th International Congress of the Transplantation Society, Berlin, Germany, 15.-19.07.2012.
Transplantation 2012;94(10 Suppl):290.

3. **Stepanenko A**, Maroto Perez L, Dranishnikov N, Chavez T, Lehmkuhl H, Weng Y, Pasic M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Outcomes after implantation of left ventricular assist devices in patients with terminal heart failure complicated by cardiogenic shock at time of device placement.
24th International Congress of the Transplantation Society, Berlin, Germany, 15.-19.07.2012.
Transplantation 2012;94(10 Suppl):292.
4. **Stepanenko A**, Dranishnikov N, Canteli A, Vierecke J, Jurmann B, Lehmkuhl H, Drews T, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Outpatient antiplatelet therapy in rotary blood pump recipients: Single-center experience.
32nd Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation, Prague, Czech Republic, 18.-21.4.2012.
J Heart Lung Transplant 2012;31(4 Suppl):S197.
5. **Stepanenko A**, Dranishnikov N, Potapov EV, Jurmann B, Hennig E, Kaufmann F, Lehmkuhl HB, Krabatsch T, Hetzer R. Rotary Pump Thrombus Resolution under Intravenous Therapy with Tirofiban, a Reversible Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitor.
31st Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, San Diego, CA, USA, 13.-16.4.2011.
J Heart Lung Transplant 2011;30(Suppl 1):S208.
6. **Stepanenko A**, Dubaev A, Potapov EV, Dranishnikov N, Jurmann B, Drews T, Lehmkuhl HB, Krabatsch T, Hetzer R. Impact of Surgical Approach on Adverse Neurological Events: Single-Center Experience with HeartWare HVAD Implanted Via Left Lateral Thoracotomy.
31st Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, San Diego, CA, USA, 13.-16.4.2011.
J Heart Lung Transplant 2011;30(Suppl 1):S67.
7. **Stepanenko A**, Loforte A, Dranishnikov N, Potapov EV, Montalto A, Pasic M, Weng YG, Dandel M, Siniawski H, Kukucka M, Krabatsch T, Musumeci F, Hetzer R. Temporary Right Ventricular Support in Left Ventricular Assist Device Recipients.
31st Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and

Lung Transplantation, San Diego, CA, USA, 13.-16.4.2011.

J Heart Lung Transplant 2011;30(Suppl 1):S159-60.

8. **Stepanenko A**, Potapov EV, Hennig E, Jurmann B, Kaufmann F, Dranishnikov N, Lehmkuhl HB, Krabatsch T, Hetzer R. Hemolysis Rate after Biventricular Centrifugal Assist Device Implantation: Retrospective Comparison between Biventricular and Left Ventricular Assist Device Recipients.
31st Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, San Diego, CA, USA, 13.-16.4.2011.
J Heart Lung Transplant 2011;30(Suppl 1):S85.
9. **Stepanenko A**, Pappalardo F, Scandroglio AM, Potapov E, Krabatsch T, Hetzer R. Anticoagulation management during Centrimag right ventricular assist device support after Heartmate II implantation.
20th World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, Chennai, India, 20.-23.10.2010.
Heart Surg Forum 2010;13(Suppl 2):S113.
10. **Stepanenko A**, Potapov E, Hennig E, Kaufmann F, Krabatsch T, Hetzer R. Initial clinical experience with INCOR superior left ventricular assist device.
20th World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, Chennai, India, 20.-23.10.2010.
Heart Surg Forum 2010;13(Suppl 2):S102.
11. **Stepanenko A**, Potapov EV, Drews T, Lehmkuhl HB, Weng Y, Pasic M, Krabatsch T, Hetzer R. Home discharge with CardioWest-t total artificial heart – Single center experience.
30th Anniversary Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, Chicago, Illinois, 21.-24.4.2010.
J Heart Lung Transplant 2010;29(2):S90.
12. **Stepanenko A**, Potapov EV, Dandel M, Jurmann B, Lehmkuhl HB, Weng Y, Krabatsch T, Pasic M, Hetzer R. Scheduled implantation of VADs for treatment of terminal heart failure in patients with advanced age: Single center experience.

ASAIO-IFAO Joint Congress, Dallas, Texas, 27.-30.5.2009.

ASAIO J 2009;55(2):150.

13. **Stepanenko A**, Potapov EV, Dandel M, Kukucka M, Hennig F, Krabatsch T, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Left ventricular assist device versus biventricular assist device or total artificial heart: New algorithm for device selection using preoperative transthoracic echocardiographic screening of RV geometry.
54th Annual Conference of the American Society for Artificial Organs, San Francisco, 19.-21.6.2008.
ASAIO J 2008;54(2):54A.

3.2. Poster

1. **Stepanenko A**, Vierecke J, Dranishnikov N, Jurmann B, Potapov E, Dandel M, Kukucka M, Weng Y, Pasic M, Krabatsch T, Hetzer R. Left ventricular assist device (LVAD) re-implantation due to heart failure recurrence after previous LVAD weaning.
79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., Mannheim, 03.-06.04.2013.
Clin Res Cardiol 2013;102(Suppl 1):P391.
2. **Stepanenko A**, Dranishnikov N, Hennig E, Kaufmann F, Vierecke J, Jurmann B, Drews T, Lehmkuhl HB, Weng Y, Pasic M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Left ventricular assist device exchange due to driveline failure after more than 1 year of support: Incidence, operative technique and clinical outcomes. Single-center experience.
41st Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Freiburg, 12.-15.02.2012.
Thorac Cardiovasc Surg 2012;60(Suppl 1):S129.
3. **Stepanenko A**, Jurmann B, Hennig E, Kaufmann F, Dranishnikov N, Krabatsch T, Potapov EV, Hetzer R. Hemolysis rate after biventricular centrifugal ventricular assist device implantation: Retrospective comparison between biventricular and left ventricular assist device recipients.
57th Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs,

Washington, DC, 10.12-6.2011.

ASAIO J 2011;57(2):82.

4. **Stepanenko A**, Jurmann B, Vierecke J, Schweiger M, Dranishnikov N, Drews T, Lehmkuhl HB, Dandel M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Impact of surgical approach on adverse neurological events: Single-center experience with Heartware HVAD implanted via left lateral thoracotomy.
57th Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs, Washington, DC, 10.12-6.2011.
ASAIO J 2011;57(2):90.
5. **Stepanenko A**, Potapov E, Dranishnikov N, Jurmann B, Drews T, Lehmkuhl H, Krabatsch T, Hetzer R. Rotary blood pump thrombus resolution under intravenous therapy with tirofiban – a reversible glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor.
40th Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Stuttgart, 13-16.2.2011.
Thorac Cardiovasc Surg 2011;59(Suppl 1):S115.
6. **Stepanenko A**, Potapov E, Hennig E, Jurmann B, Kaufmann F, Dranishnikov N, Lehmkuhl HB, Krabatsch T, Hetzer R. Hemolysis Rate after Biventricular Centrifugal Assist Device Implantation: Retrospective Comparison between Biventricular and Left Ventricular Assist Device Recipients.
77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 27.-30.4.2011.
Clin Res Cardiol 2011;100(Suppl 1):P714.
7. **Stepanenko A**, Hennig E, Kaufmann F, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Hemolysis rate after biventricular centrifugal ventricular assist device implantation: Preliminary data of clinical study.
20th World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, Chennai, India, 20.-23.10.2010.
Heart Surg Forum 2010;13(Suppl 2):S146-7.

8. **Stepanenko A**, Loforte A, Montalto A, Musumeci F, Potapov EV, Hetzer R, Krabatsch T. Temporary right ventricular support in left ventricular assist device recipients. 20th World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, Chennai, India, 20.-23.10.2010. Heart Surg Forum 2010;13(Suppl 2):S149-50.
9. **Stepanenko A**, Pasic M, Weng Y, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Accidental intraabdominal tunneling of driveline in patient supported for over 4 years with Duraheart left ventricular assist device (LVAD) detected during pump exchange. 56th Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO), Baltimore, Maryland, 27.-29.5.2010. ASAIO J 2010;56(2):93.
10. **Stepanenko A**, Potapov E, Hofmann M, Weng Y, Dandel M, Lehmkuhl H, Krabatsch T, Pasic M, Hetzer R. Occasional intraabdominal tunnelling of driveline in patient supported over 4 years with DuraHeart Left ventricular assist device (LVAD) detected at time of pump exchange. 39th Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Stuttgart, 14.-17.2.2010. Thorac Cardiovasc Surg 2010;58(Suppl 1):S59-60.
11. **Stepanenko A**, Potapov E, Jurmann B, Lehmkuhl HB, Dandel M, Siniawski H, Drews T, Hennig E, Weng Y, Pasic M, Krabatsch T, Hetzer R. Outcomes of elective versus emergency permanent mechanical circulatory support in the elderly: single-center experience. 76. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 8.-10.4.2010. Clin Res Cardiol 2010;99(Suppl 1):P124.
12. **Stepanenko A**, Potapov EV, Hennig E, Krabatsch T, Hetzer R. Hemolysis rate after biventricular centrifugal ventricular assist device implantation: Preliminary data of clinical study. 56th Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO), Baltimore, Maryland, 27.-29.5.2010.

ASAIO J 2010;56(2):102.

13. **Stepanenko A**, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Simple implantation of a temporary right ventricular device for right ventricular failure after left ventricular device implantation via a left lateral thoracotomy.
20th World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, Chennai, India, 20.-23.10.2010.
Heart Surg Forum 2010;13(Suppl 2):S148-9.

14. **Stepanenko A**, Kukucka M, Potapov EV, Dandel M, Krabatsch T, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Intraoperative transesophageal echocardiographic evaluation of right ventricular geometry and function in patients undergoing left ventricular assist device implantation.
18th World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, Kos Island, Greece, 30.4.-3.5.2008.
Heart Surg Forum 2008;11(Suppl 1):318-9.

10. Danksagung

Mein größter Dank gilt den Personen, die mir sehr nahe stehen und mich außerhalb der Klinik unterstützt und gefördert haben, meiner Familie und meiner leider verstorbenen Großmutter, die mit mir diese Freude nicht mehr erleben konnte, immer an mich geglaubt und mich bereits als Kind auf diesen Weg gebracht haben.

Ein besonders warmer Dank gilt Frau Astrid Benhennour, die mich von Anfang an bei meiner wissenschaftlichen Arbeit unterstützt und enorm zur Fertigstellung der Promotion beigetragen hat.

Mein besonderer Dank gilt der Internationalen Kooperationspartnerschaft zwischen der Staatlichen Medizinischen Burdenko-Akademie zu Voronezh, Russland (Rektor Professor Igor Eduardowitsch Jessaulenko, Projektleiterin Frau Ludmila Zhutschenko) und der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. med. Eckart Köttgen, Prof. Dr. h.c. Bernhard Motzkus, Frau Dipl.-Päd. Ulrike Arnold, Frau Angelika Cernitori, Frau Birgit Heller), die mir die wissenschaftliche Tätigkeit in Berlin und damit den Weg zur Promotion ermöglichten.

Auch bedanke ich mich bei Herrn Professor Roland Hetzer, unter dessen Verantwortung ich meine klinische Arbeit zunächst als Gastarzt und später als Weiterbildungsassistent in der Herzchirurgie am Deutschen Herzzentrum Berlin sowie meine wissenschaftliche Tätigkeit im Bereich der mechanischen Kreislaufunterstützung durchführen durfte.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Norbert Franz, ohne dessen ständige Unterstützung mein langjähriger Aufenthalt in Deutschland und meine bunten internationalen Wissenschaftsaktivitäten unmöglich gewesen wären. Ich bedauere zutiefst, dass Herr Dr. Franz uns zu früh verlassen hat.

Aufrichtigen Dank möchte ich auch an die Herren PD Dr. med. Evgenij Potapov, Prof. h.c. Thomas Krabatsch, PD Dr. Ewald Hennig und Dipl.-Ing. Friedrich Kaufmann für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe Kunstherz aussprechen. Während meiner Zeit in der Forschungsgruppe hatte ich großzügig Gelegenheit, wertvolle Einblicke in die chirurgische Behandlung der Herzinsuffizienz und in die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen, insbesondere im Bereich der mechanischen Kreislaufunterstützung, zu gewinnen.

Laura Maroto danke ich für die Inspiration, die mich zum wissenschaftlichen Erfolg führte.

Auch meinen Freunden und Kollegen Drs. Beate Jurmann, Juliane Vierecke, Alexandra Lange, Nikolay Dranishnikov möchte ich hier meine Dankbarkeit aussprechen.