

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Anästhesiologie
Direktor: Prof. Dr. Hermann Kuppe

Habilitationsschrift

Stellenwert der quantitativen intraoperativen Echokardiographie bei Risikostratifizierung in der innovativen Herzchirurgie.

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von
Dr.med. Marian Kukucka
geboren am 16.02.1969 in Nitra, Slowakei

Eingereicht: 07/2012

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Alwin E.Goetz

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1 Monitoring in der Kardioanästhesie	5
1.2 Bildgebendes Verfahren als Monitoring	5
1.3 Stellenwert der intraoperativen Echokardiographie	6
1.4 Zielsetzungen	7
2. Eigene Arbeiten	8
2.1 Rechts-/ linksventrikuläres enddiastolisches Größenverhältnis als Prädiktor des rechtsventrikulären Versagens nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems. J Heart Lung Transplant 2011;30:64-9	8
2.2 Auswirkungen der Dilatation des Trikuspidalklappenannulus auf das mittelfristige Überleben nach Implantation eines LVAD. J Heart Lung Transplant 2011;30:64-9	10
2.3 Hämodynamische Eigenschaften von Edwards Sapien Aortenklappenprothesen nach transapikaler Implantation beurteilt mit transösophagealer Echokardiographie J Heart Valve Dis (akzeptiert für Publikation am 23.04.2012)	12
2.4 Patienten-Prothesen Missverhältnis nach transapikaler Aortenklappen Implantation: Häufigkeit und Auswirkungen auf das Überleben. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Feb 11	14
2.5 Transapikale Aortenklappenimplantation: Inzidenz und Prädiktoren für paravalvuläre und transvalvuläre Aortenklappeninsuffizienz in einer Serie von 358 Patienten. J Am Coll Cardiol 2012;59:211–21	17

3.	Diskussion	20
3.1	Quantitative intraoperative TEE bei Implantation eines mechanischen ventrikulären Unterstützungssystems.	20
3.1.1	Rechts-/ linksventrikuläres enddiastolisches Größenverhältnis als Prädiktor des rechtsventrikulären Versagens nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems.	21
3.1.2	Einfluß der Trikuspidalannulus-Dilatation auf Überleben nach LVAD Implantation	22
3.2	Quantitative intraoperative TEE bei transapikaler Aortenklappenimplantation	24
3.2.1	Hämodynamische Charakteristik der Edwards Sapien Klappe	24
3.2.2	Patienten–Prothesen Missverhältnis nach Trans-Katheter Aortenklappenimplantation	25
3.2.3	Inzidenz und Prädiktoren für paravalvuläre und transvalvuläre Aortenklappeninsuffizienz Regurgitation nach transapikaler Aortenklappenimplantation	26
4.	Zusammenfassung	28
5.	Literatur	31
	Danksagung	38
	Erklärung	40

Abkürzungsverzeichnis

AI – Aortenklappeninsuffizienz

AS - Aortenklappenstenose

BVAD – biventrikuläres mechanisches Unterstützungssystem (**bi-ventricular assist device**)

EOA – effektive Öffnungsfläche der Bioprothese (**effective orifice area**)

LV – der linke Ventrikel, linksventrikulär

LVAD – linksventrikuläres mechanisches Unterstützungssystem (**left ventricular assist device**)

PPM - Patienten–Prothesen Missverhältnis

R/L ratio - rechts-/ linksventrikuläres enddiastolisches Größenverhältnis

RV – der rechte Ventrikel, rechtsventrikulär

RVV – rechtsventrikuläres Versagen

TA - Anulus der Trikuspidalklappe

TAVI - Trans-Katheter Aortenklappenimplantation (**transcatheter aortic valve implantation**)

TEE – transösophageale Echokardiographie

VAD – ventrikuläres mechanisches Unterstützungssystem (**ventricular assist device**)

1. Einleitung

1.1 Monitoring in der Kardioanästhesie

Eine wesentliche Aufgabe der Kardioanästhesie stellt das kontinuierliche Monitoring der Herzfunktion und des Kreislaufs dar¹. Elektrokardiographie sowie die invasive arterielle und zentralvenöse Blutdruckmessung gehören hierbei zur standardmäßigen Überwachung. Zum erweiterten Monitoring gehören die pulmonal-arterielle Druckmessung sowie die Bestimmung des pulmonal-arteriellen Verschlussdrucks und des Herzzeitvolumens (HZV) mittels Pulmonalarterienkatheter. Mit Hilfe dieser Druckwerte, des HZV und davon abgeleiteter Größen, wie systemischer und pulmonalvaskulärer Widerstand ist eine umfassende Bewertung der Herz-Kreislauffunktion möglich.

1.2 Bildgebende Verfahren für das Monitoring

Die Ultraschalluntersuchung des Herzens hat sich seit der Einführung der Methode im Jahr 1953 durch Edler und Herz² zu einer der wesentlichsten diagnostischen Methoden in der Kardiologie entwickelt. Einschränkungen in der Bildqualität bei bestimmten Patientengruppen (chronische obstruktive Lungenerkrankung, Adipositas) führten zur Entwicklung der transösophagealen Echokardiographie (TEE)³. Bei dieser Methode ermöglicht die anatomische Nähe der Ultraschallsonde zum Herzen die detaillierte Echtzeitdarstellung aller kardialen Strukturen ohne störende Einflüsse des Skeletts oder des lufthaltigen Lungengewebes. Gleichzeitig stand somit ein Instrument zur Verfügung, welches auch eine intraoperative bildgebende Diagnostik und Überwachung erlaubt. Matsumoto⁴ hat als erster im Jahr 1979 den Einsatz der TEE für das intraoperative Monitoring der Herzfunktion bei einer Patientin mit Mitralklappenstenose, beschrieben. Die weitere technische Entwicklung führte zur Verbesserungen der transösophagealen Sonde, der computergestützten Errechnung der kardialen Schnittbilder sowie der interaktiven Bestimmung quantitativer Messwerte.

Heute gehört der Einsatz von multiplaneren Sonden mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung zum Standardverfahren in der Kardiologie.

1.3 Stellenwert der intraoperativen Echokardiographie

In der Anfangszeit der intraoperativen Echokardiographie diente das bildgebende Verfahren zur Beurteilung der operativen Ergebnisse nach Herzklappenrekonstruktion und zum individuellen Management von Komplikationen in der Herzchirurgie. Die rasche Weiterentwicklung der Herzchirurgie mit der Einführung von neuen speziellen chirurgischen Techniken unterstützte die Notwendigkeit der intraoperativen bildgebenden Verfahren^{5,6}. So haben die Techniken der rekonstruktiven Klappenchirurgie, die chirurgische Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz mittels mechanischer Unterstützungssysteme und katheterunterstützte Hybridverfahren die intraoperative TEE zum festen Bestandteil der Kardioanästhesie gemacht.

Internationale Kardioanästhesie-Gesellschaften (SCA, EACTA) haben in enger Kooperation mit den entsprechenden Kardiologie-Gesellschaften (AHA, ASE, ESC) die strukturierte Ausbildung und Zertifizierung für die intraoperative Echokardiographie eingeführt⁷. Im Jahr 1996 wurden die ersten Richtlinien für die Durchführung der perioperativen TEE publiziert⁸. In den neuesten Richtlinien⁹ sind die Aufgaben der intraoperativen TEE folgendermaßen definiert:

1. Bestätigung und Verfeinerung der präoperativen Diagnostik
2. Erkennung neuer oder unvermuteter Pathologie
3. Erstellung der chirurgischen sowie pharmakologischen intraoperativen Vorgehensweise
4. Bewertung der Ergebnisse der Intervention

1.4 Zielstellungen der Habilitation

Bei innovativen kardiochirurgischen Verfahren für schwerkranke Hochrisikopatienten ist es von entscheidender Bedeutung, die Algorithmen für die klinische Entscheidungsfindung ständig weiter zu optimieren und eine möglichst treffgenaue postoperative Risikostratifizierung mit dem Ziel einer optimierten Nachbehandlung der Patienten zu ermöglichen.

Daher war es das Ziel der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten wissenschaftlichen Untersuchungen, bei entsprechenden Patientengruppen aussagekräftige echokardiographische Parameter zu identifizieren, die einen Einfluss auf die chirurgische Planung haben, die unmittelbare Beurteilung der Ergebnisse ermöglichen, auf die Notwendigkeit einer Therapieerweiterung hinweisen oder das Überleben der Patienten beeinflussen. Dies wurde für Patientengruppen durchgeführt, bei welchen entweder ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) oder eine Bioprothese der Aortenklappe im Trans-Katheter-Verfahren (TAVI) implantiert wurde.

Konkrete Ziele der vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten waren:

- Identifikation der Prädiktoren für postoperativen RV Versagen nach LVAD Implantation
- Beurteilung der Assoziation zwischen dilatiertem Anulus der Trikuspidalklappe und mittelfristiger Überlebensrate nach LVAD Implantation.
- Bestimmung der hämodynamischen Charakteristika der Bioprothesen nach TAVI.
- Beurteilung von Inzidenz und des Schweregrad des Patienten-Prothesen Missverhältnisses (PPM) nach TAVI und von dessen Einflusses auf das Überleben.
- Qualitative und quantitative Beurteilung der paravalvulären Regurgitation nach TAVI.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Rechts-/ linksventrikuläres enddiastolisches Größenverhältnis als Prädiktor des rechtsventrikulären Versagens nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems

J Heart Lung Transplant 2011;30:64-9

Die Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems (ventricle assist device, VAD) gehört zu einer etablierten Therapieoption bei Patienten im Endstadium des chronischen Herzversagens¹⁰. Eine der unmittelbar postoperativen Komplikationen, die Einfluss auf das Überleben hat, stellt das akute rechtsventrikuläre (RV) Versagen dar¹¹⁻¹³.

In der vorgestellten Studie haben wir prospektiv mittels TEE im hämodynamisch ausgeglichenen Zustand insgesamt 137 Patienten unmittelbar vor der VAD- Implantation untersucht. Ziel der Studie war, echokardiographische Parameter zu identifizieren, die das Risiko für RV Versagen voraussagen können.

Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe (LVAD, N=100) besteht aus Patienten, die nach den in unserer Klinik etablierten Algorithmen¹⁴ für die LVAD Implantation präselektiert wurden und in der unmittelbaren postoperativen Phase von 48 Stunden kein RV Versagen entwickelten. Die zweite Gruppe (LVAD + RVV, N=15) bilden die Patienten, welche für LVAD Implantation präselektiert wurden, jedoch in den ersten 48 postoperativen Stunden ein RV Versagen entwickelten. Eine dritte Kontrollgruppe (BVAD, N=22), bilden Patienten, für die bereits präoperativ ein hohes Risiko für die Entwicklung eines RV Versagens vermutet wurde und welche daher für die Implantation eines biventrikulären Unterstützungssystems (BVAD) selektiert wurden.

Bei allen Patienten wurden unmittelbar präoperativ die echokardiographischen Parameter der RV-Geometrie und -Funktion, der LV-Geometrie und das RV/LV Größenverhältnis (R/L ratio, Abb.1) quantitativ bestimmt.

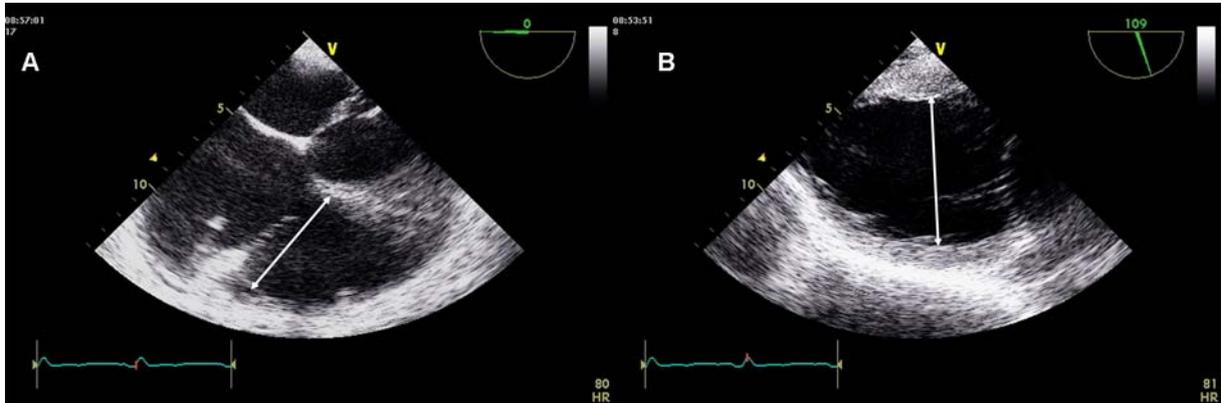


Abb. 1 Bestimmung des rechts-/ linksventrikulären end-diastolischen Größenverhältnisses. A: RV end-diastolischer Durchmesser gemessen im Vierkammerblick; B: LV end-diastolischer Durchmesser gemessen im transgastrischen Zweikammerblick

Mittels der isolierten RV-Parameter konnten zwar die Patienten identifiziert werden, welche primär für die Implantation eines BVAD selektiert worden waren, eine Voraussage der Entwicklung eines RV-Versagens nach LVAD Implantation war damit jedoch nicht möglich. Dagegen konnte mit Hilfe der R/L-ratio die Risikogruppe der Patienten identifiziert werden, die nach alleiniger LVAD Implantation ein RV-Versagen entwickelte (LVAD+RVV). Mit Hilfe einer Receiver Operated Characteristics (ROC) Kurve wurde ein optimaler Cut-off der R/L-ratio von 0.72 bestimmt. Die Patienten mit einer R/L-ratio > 0.72 haben ein 11.4-fach höheres Risiko für Entwicklung eines RV-Versagens unmittelbar nach LVAD Implantation. Die Sensitivität dieser Vorhersage betrug 0,80 bei einer Spezifität von 0.74.

2.2 Auswirkungen der Dilatation des Trikuspidalklappenannulus auf das mittelfristige Überleben nach Implantation eines LVAD

J Heart Lung Transplant. 2012;31:967-71

Die Verbesserung des mittelfristigen Überlebens nach der Implantation eines mechanischen Herz-Unterstützungssystems gehört zu den wichtigsten Aufgaben bei der Therapie von Patienten im Endstadium des chronischen Herzversagens^{15, 16}.

Bei Patienten mit chronischer Mitralklappeninsuffizienz, die sekundär eine pulmonale Hypertension entwickelt haben, hat sich prospektiv gezeigt, dass bei Dilatation des Trikuspidalklappenannulus (TA) eine Anuloplastik der Trikuspidalklappe zusätzlich zur Mitralklappenchirurgie eine postoperative Verschlechterung der RV-Funktion und die Entwicklung einer Trikuspidalinsuffizienz verhindern kann¹⁷.

Die vorgestellte Studie prüft, ob schwere TA-Dilatation auch ohne bereits bestehende signifikante Trikuspidalinsuffizienz, gemessen intraoperativ unmittelbar vor der LVAD Implantation, einen Einfluss auf das mittelfristige Überleben (36 Monate) der Patienten hat. Patienten die bereits eine schwere Trikuspidalinsuffizienz aufwiesen erhielten entsprechend unseren Selektionskriterien primär einen BVAD.

Aufgrund der Ergebnisse von multiplen multivariaten Analysen mit einem gleitenden cut-off für den TA-Durchmesser bildeten wir zwei Gruppen von Patienten mit einem TA < 43 mm (n=83) und mit TA > 43 mm (n=39).

Die Kaplan-Meyer Kurven zeigten, dass die 36-Monate Überlebensrate bei den Patienten mit TA > 43 mm signifikant erniedrigt ist (log-rank test: p=0.007). Die multivariate Regressionsanalyse mit TA > 43 mm und R/L-ratio, Alter, Body Mass Index, proBNP, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, Leukozytenzahl, aPTT als Kovariaten, zeigte, dass nur ein TA > 43 mm (Hazard Ratio 2.16, p = 0,009) und das Alter (Hazard Ratio 1.03, p = 0,04) einen unabhängigen Einfluss auf Überleben haben.

Während diese Ergebnisse allein noch kein verändertes chirurgisches Vorgehen indizieren können, gilt es in prospektiven klinischen Studien zu prüfen, ob die Gruppe von Patienten mit einer TA –Dilatation bei LVAD Implantation von einer zusätzlich durchgeführten Anulusverkleinerung profitieren könnte.

2.3 Hämodynamische Eigenschaften von Edwards Sapien Aortenklappenprothesen nach transapikaler Implantation beurteilt mit transösophagealer Echokardiographie

J Heart Valve Dis 2012;21:

Die Einführung der Trans-Katheter-Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) veränderte das Indikationsspektrum bei älteren Hochrisiko-Patienten für die Behandlung der Aortenklappenstenose¹⁸. Die Klappe wird bei diesem Verfahren mittels Katheter in die Position gebracht und entfaltet. Die erkrankten verkalkten Klappensegel werden dabei in die Aortenwand eingedrückt¹⁹. Aktuell sind in Deutschland zwei Klappensysteme zugelassen, eine selbstexpandierende Klappe (Corevalve, Medtronic) und eine mittels Ballon zu expandierende Klappe (Edwards Sapien, Edwards).

Essentiell für dieses innovative Verfahren ist die Unterstützung durch bildgebende Verfahren (Computertomographie, Angiographie, Echokardiographie) bei der Planung, Patientenselektion und Implantation.

Ziel der vorliegenden Studie war, die hämodynamischen Eigenschaften von 23 und 26 mm Edwards Sapien (ES) Bioklappen (Edwards SAPIEN THV, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) unmittelbar nach der Implantation zu ermitteln und diese mit den früher veröffentlichten Daten von chirurgisch implantierten Herzklappen zu vergleichen.

Wir erhoben prospektiv bei 284 Patienten mit ES Klappen-Implantation über einen transapikalen Zugang die echokardiographischen Daten mittels TEE. Bei diesem minimal invasiven Zugang wird eine kleine links-laterale Thorakotomie durchgeführt und die Klappe katheterunterstützt über die Herzspitze antegrad implantiert. Bei 90 Patienten wurde eine 23 mm ES-Klappe implantiert (Gruppe 23), und 194 Patienten erhielten die 26 mm ES-Klappe (Gruppe 26).

In dieser Hochrisikogruppe von älteren Patienten betrug die Überlebensrate nach 1, 6, 12, 24 und 30 Monaten 96,0%, 85,8%, 82,3%, 65,7% und 61%.

Die wesentlichen hämodynamischen Eigenschaften der Edwards Sapien Klappen die in unserer Studie ermittelt wurden, sind niedrige Spitzen- und mittlere Druckgradienten über die implantierten Klappen. Die effektive Öffnungsfläche der Klappen (EOA) ist gut vergleichbar mit chirurgisch implantierten Stentklappen und sogar mit stentlosen biologischen Prothesen²⁰. Damit zeigen die Ergebnisse; dass die von uns untersuchten minimal invasiv implantierten Aortenklappen unmittelbar postoperativ ähnlich gute hämodynamische Eigenschaften aufweisen wie konventionell chirurgisch implantierte Klappen. Weitere Studien müssen zeigen, ob diese Eigenschaften auch im Langzeitverlauf erhalten bleiben.

2.4 Patienten-Prothesen Missverhältnis nach transapikaler Aortenklappen

Implantation: Häufigkeit und Auswirkungen auf das Überleben

J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Feb 11

Aortenklappenstenose (AS) ist eine häufige Ursache für kardiale Morbidität und Mortalität bei älteren Patienten¹⁸. Der Aortenklappenersatz durch eine Prothese ist die einzige Therapie, die einen Einfluss auf die Mortalität bei symptomatischen Patienten hat. Trotz technischer Entwicklungen zur Optimierung der Herzklappenprothesen sind die rheologischen Eigenschaften der Prothesen nicht vergleichbar mit denen der nativen humanen Klappen. Bei der Therapie wird die AS-Hämodynamik durch die Klappenhämodynamik ersetzt. Bei Patienten nach chirurgischem Herzklappenersatz ist ein Patienten-Prothesen Missverhältnis (PPM) beschrieben worden²¹⁻²³. Aktuell ist PPM definiert als eine effektive Öffnungsfläche der Klappe (Abb. 2), umgerechnet auf die Körperoberfläche des Patienten (indexed effective orifice area, iEOA), die bei normal funktionierender Klappe zu klein ist und bei größerer körperlicher Belastung zu erhöhten transprothetischen Druckgradienten führt²⁴. Mittelschweres PPM ist definiert als iEOA zwischen 0.65 und 0.85 cm²/m², schweres PPM entsteht, wenn iEOA kleiner als 0.65 cm²/m² ist. PPM kann eine verminderte Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie verursachen sowie die Leistungsfähigkeit und die Überlebensrate der Patienten verringern. Für die Inzidenz und die klinischen Folgen eines PPM nach kathetergestützter Aortenklappen Implantation (TAVI) lagen bisher nur unzureichende Daten vor.

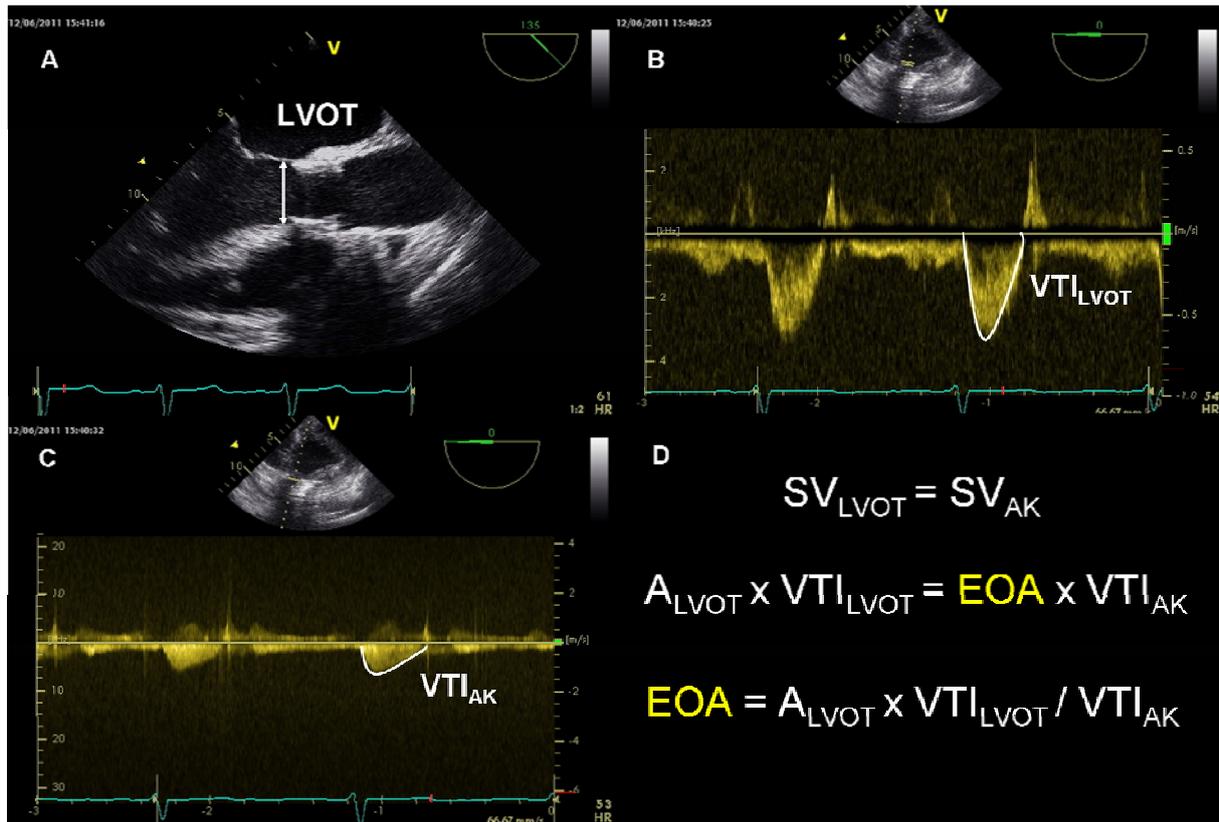


Abb. 2 TEE-Akquisitionen, die für die Errechnung der effektiven Öffnungsfläche (EOA) der Aortenprothese erforderlich sind.

A: Durchmesser des LV-Ausflusstraktes (LVOT); B: Die Geschwindigkeit der Blutströmung im LV-Ausflusstrakt gemessen mit Pulsed Wave Doppler; C: Geschwindigkeit der Blutströmung durch die Bioprothese gemessen mit Continuous Wave Doppler; D: EOA-Errechnungsmittels Kontinuitätsgleichung; SV-Schlagvolumen, A- Querschnittsfläche, VTI-Geschwindigkeitszeitintegral, AK- Aortenklappe

In der vorliegenden Studie haben wir die iEOA bei 278 Patienten nach transapikaler TAVI prospektiv mittels transösophagealer Echokardiographie ermittelt und die Häufigkeit des PPM und dessen Auswirkungen auf das Überleben der betroffenen Patienten untersucht.

Die Inzidenz der schweren PPM war mit 7,6 % (21 Patienten) vergleichbar mit der Inzidenz nach konventionellem chirurgischem Aortenklappenersatz. Schwere PPM hat in der univariaten Analyse einen negativen Einfluss auf das Überleben während der ersten 3 postoperativen Monate gezeigt ($p=0.001$), ein Effekt, der bis zu einem Jahr anhielt. Um zu überprüfen, ob das PPM als unabhängiger Prädiktor für das Überleben einzustufen ist, wurden

folgende weitere Variablen, die die Überlebensrate in dieser Patientengruppe beeinflussen könnten, in eine multivariate Analyse aufgenommen: Alter, Geschlecht, koronare Herzkrankheit, periphere vaskuläre Erkrankung, Diabetes, pulmonale Hypertonie, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, postoperative Herzfrequenz, linksventrikuläre Auswurfraction und linksventrikuläres enddiastolisches Volumen.

In den multivariaten Regressionsanalysen waren nur ein schweres PPM und eine erhöhte postoperative Herzfrequenz mit einer reduzierten Überlebensrate nach 3 Monaten assoziiert ($p=0.002$ und 0.023). Eine erweiterte Analyse innerhalb der Patienten Gruppe mit schwerem PPM identifizierte erhöhte transvalvuläre Druckgradienten und reduzierte LVEF als zusätzliche Risikofaktoren.

2.5 Transapikale Aortenklappenimplantation: Inzidenz und Prädiktoren für paravalvuläre und transvalvuläre Aortenklappeninsuffizienz in einer Serie von 358 Patienten

J Am Coll Cardiol 2012;59:211–21

Die innovative Therapie der Aortenklappenstenose durch kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) bei Hochrisiko-Patienten weist im Vergleich mit der konventionellen chirurgischen Therapie eine höhere Inzidenz von paravalvulären Regurgitationen auf^{25 26}. Die hier vorgestellte Studie prüft die Häufigkeit der Aortenklappeninsuffizienz (AI) nach transapikaler TAVI in 358 konsekutiven Patienten. Um die Ergebnisse bezüglich der Häufigkeit der AI vergleichbar mit der chirurgischen konventionellen Therapie zu machen, wurden folgende Anstrengungen unternommen um die Inzidenz der AI zu minimieren: Verwendung einer modifizierten Implantationstechnik mit genauer Positionierung der Klappenprothese²⁷ und intra-prozedurale transösophageale Echokardiographie für die sensitive Diagnostik der AI mit sofortiger zusätzlicher Intervention bei Vorliegen einer mäßiger oder schwerwiegender AI (Nachdilatation der implantierten Klappe, Implantation einer zweiten Klappe im sogenannten Klappe-in-Klappe Verfahren). Mittels präprozeduraler TEE wurden Verkalkungsgrad und Lokalisation der Verkalkungen qualitativ beurteilt sowie quantitative geometrische Bestimmungen des linksventrikulären Ausflustrakts, des Aortenklappenannulus, des Sinus Valsalvae und des sinotubulären Übergangs (Abb. 3) für die Auswahl der optimalen Prothesengröße durchgeführt.

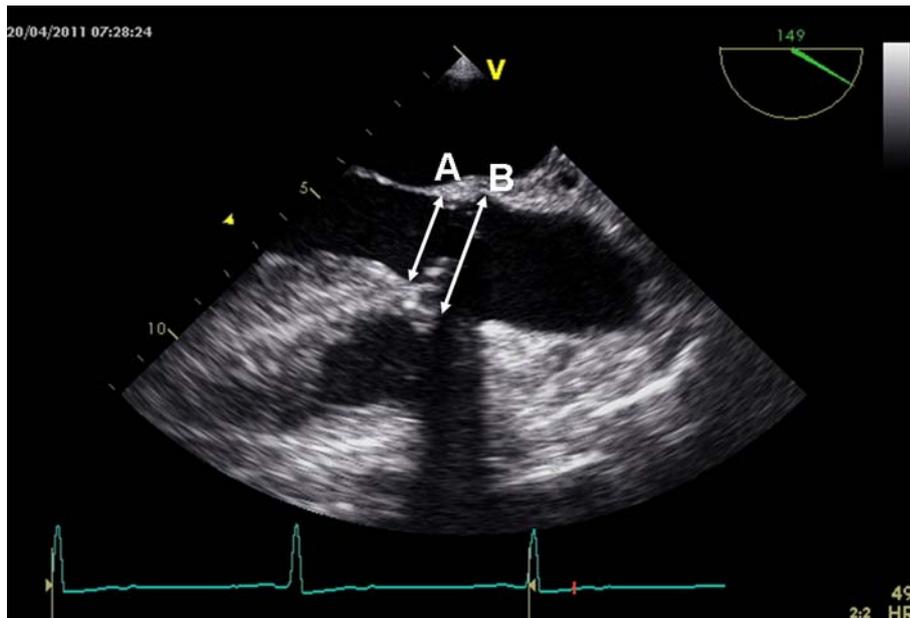


Abb. 3 Bestimmung der Aorten-Geometrie in transösophagealer Längsachse.

A: Anulus der Aortenklappe; B: Sinus Valsalvae

Unmittelbar nach Abschluss der Implantation wurde mittels TEE die Schwere der AI beurteilt und definiert ob es sich um paravalvuläre und / oder transvalvuläre AI handelt (Abb. 4).

Komplementär wurde eine Aortographie durchgeführt.

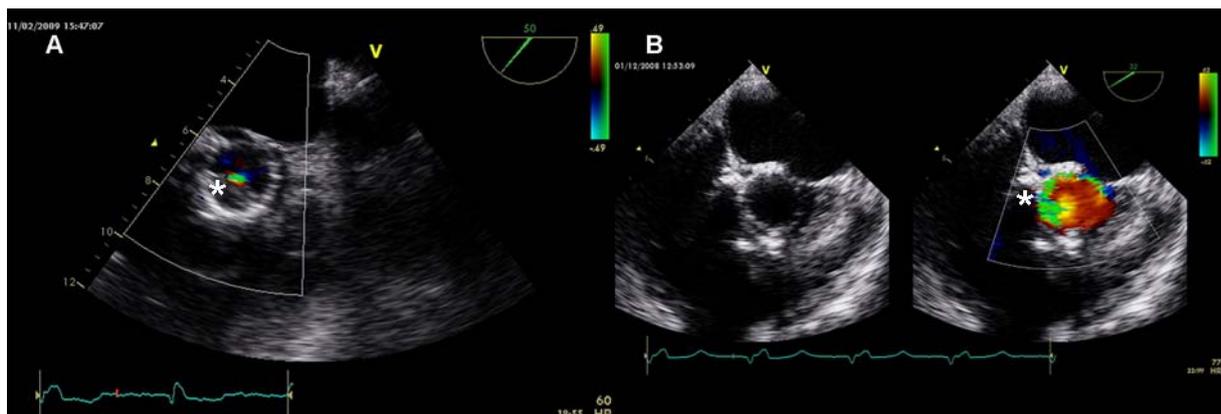


Abb. 4 Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI.

A: valvuläre AI (*); B: paravalvuläre AI (*)

Aufgrund von mäßiger oder schwerwiegender AI wurde bei 18 Patienten (5%) eine Nachdilatation der Aortenprothese vorgenommen, bei 13 Patienten (4%) eine zusätzliche

zweite Klappe mittels TAVI implantiert. Am Ende des Verfahrens hatten 186 Patienten (52%) keinerlei AI. Bei den verbleibenden 172 Patienten wurde eine paravalvuläre AI bei 113 (32%), eine transvalvuläre AI bei 47 (13%) und AI in beiden Lokalisationen bei 12 (3%) Patienten beobachtet. Fast alle dieser AI waren vom Schweregrad her als nur geringfügig einzustufen, lediglich bei 2 Patienten (0.6%) wurde ein mäßiger Schweregrad diagnostiziert. Die kumulative Überlebensrate war in dieser Studie nicht mit dem Schweregrad der AI assoziiert.

3. Diskussion

3.1 Quantitative intraoperative TEE bei Implantation eines mechanischen ventrikulären Unterstützungssystems

Die perioperative echokardiographische Standarddiagnostik vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation bei Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems beinhaltet bisher die Erfassung intrakardialer Thromben (Abb. 5), der Aortenklappeninsuffizienz sowie der Kommunikation zwischen rechtem und linkem Vorhof^{28, 29}. Die hier vorgelegten Studien belegen, dass die zusätzliche quantitative Echokardiographie mit Bestimmung der R/L-ratio und des Trikuspidalklappenannulus eine wichtige Rolle für die Risikostratifizierung und eine eventuelle Entscheidung zu einer Erweiterung des chirurgischen Vorgehens spielt.

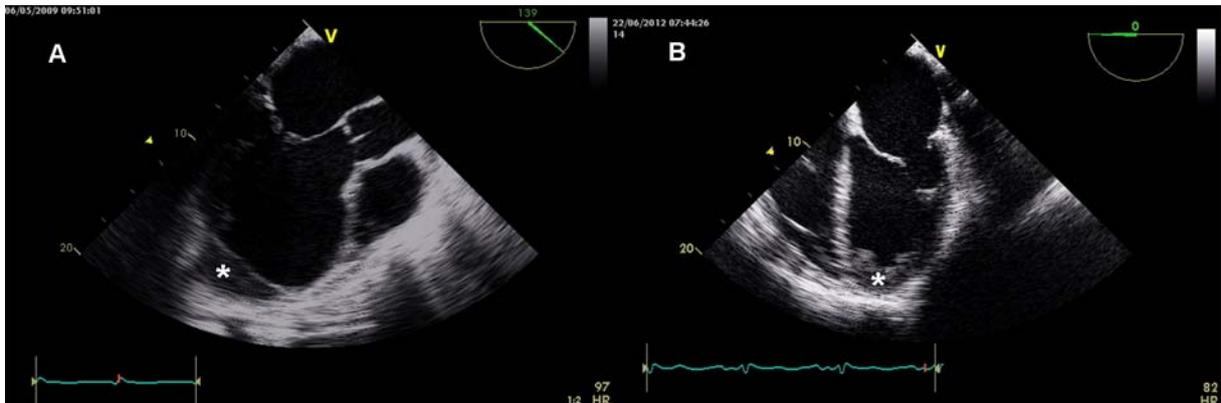


Abb. 5 Apikale LV Thromben bei Patienten im End-Stadium der chronischen Herzinsuffizienz mit Lokalisation im Apex, wo die Kanüle für den LVAD implantiert wird.

A: Ein großer apikale Thrombus (*), präoperativ bereits diagnostiziert; B: Ein kleiner apikaler Thrombus (*) erst intraoperativ unmittelbar vor Implantation des LVAD diagnostiziert

3.1.1 Rechts-/ linksventrikuläres enddiastolisches Größenverhältnis als Prädiktor des rechtsventrikulären Versagens nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass das enddiastolische Verhältnis von rechts- zu linksventrikulärem Durchmesser (R/L-ratio) als ein einziger, leicht zu bestimmender quantitativer Parameter der Echokardiographie innerhalb der Patientengruppe, die zunächst für LVAD Implantation präselektiert war, die Patienten identifizieren kann, die ein hohes Risiko für Versagen (RVV) haben.

In einer früheren Studie¹⁴ wurde eine Gruppe von 55 Patienten retrospektiv analysiert. Dabei wurden schwere Trikuspidalinsuffizienz, Vergrößerung des rechten Vorhofs oder des rechten Ventrikels, ein gesteigertes Verhältnis von kurzer zu langer RV-Herzachse und ein niedriger pulmonalarterieller Druck als Risikofaktoren für postoperatives RVV identifiziert. Anhand dieser Daten wurde ein Algorithmus¹⁴ festgelegt nach welchem die Patienten in der aktuellen Studie für die Implantation eines LVADs ausgewählt wurden. Durch diese systematische Vorauswahl konnte die Häufigkeit der RVV auf 12 % gesenkt werden. Durch echokardiographische Bestimmung der R/L-ratio unmittelbar vor der Implantation des LVAD kann auch bei diesen bereits präselektionierten Patienten eine Risikostratifizierung für das Auftreten eines RVV durchgeführt werden. Damit kann die Entscheidung für Implantation eines LAVD versus eines biventrikulären Systems (BVAD) noch kurzfristig überdacht und möglicherweise das Risiko für RVV weiter reduziert werden.

Die klinische Entscheidung für Implantation eines LVAD oder BVAD, respektive das Risiko für RVV nach LVAD Implantation ist multifaktoriell. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine nicht-ischämische Ätiologie der Kardiomyopathie, weibliches Geschlecht, erhöhter zentralvenöser Druck, niedriger pulmonalarterieller Druck und niedriger RV Schlagvolumenindex unabhängige Prädiktoren für RVV bzw. für die Notwendigkeit der Implantation eines BVAD sind^{13, 30}.

Die Gruppe von Fitzpatrick³¹ analysierte retrospektiv die Daten von 266 Patienten, die nicht systematisch für LVAD-Implantation ausgewählt wurden, und hat eine komplexe Risiko Bewertung entwickelt, die eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 0.80 erreicht. In der vorliegenden Studie hat die R/L-ratio bereits als einzelner Parameter selbst bei bereits präselektionierten eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität erreicht.

Der pathophysiologische Hintergrund für diese hohe Sensitivität der R/L-ratio liegt vermutlich darin begründet, dass bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser nicht nur vom Schweregrad der LV Dekompensation abhängt, sondern auch von der Pumpfunktion des RV und der RV-Kopplung an den Lungenkreislauf beeinflusst wird. Die R/L-ratio spiegelt als einfach zu bestimmender echokardiographischer Parameter diese komplexe pathophysiologische Interaktion wider. In einer nachfolgenden Studie haben Kato et al³² einen relativ kleinen enddiastolischen LV Durchmesser als unabhängigen Risikofaktor für RVV nach LVAD Implantation identifiziert, ein Ergebnis das mit unseren Schlussfolgerungen vereinbar ist.

3.1.2 Einfluß der Trikuspidalanulus-Dilatation auf Überleben nach LVAD

Implantation

Das wesentliche Ergebnis dieser Studie ist, dass die präoperative Trikuspidalanulus- (TA) Dilatation auch ohne schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten mit linksventrikulärer Herzinsuffizienz eine Auswirkung auf das mittelfristige Überleben nach LVAD-Implantation hat. Schwere TA–Dilatation kann ein Zeichen des kompensatorischen Remodelings des rechten Ventrikels als Reaktion auf sekundäre pulmonale Hypertonie sein. Im extremen Fall entwickelt der Patient zusätzlich eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz und benötigt eher eine BVAD Implantation oder eine zusätzliche Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR)³³. Der Nutzen der TKR ist unklar. Saeed et al.³⁴ fanden keinen Vorteil der gleichzeitiger TKR bei Patienten mit

Trikuspidalinsuffizienz Grad III oder IV. Unsere Gruppe zeigte bei Patienten mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz vergleichbare Ergebnisse bei biventrikulärer Unterstützung und LVAD kombiniert mit TKR³³. Krishan et al³⁵ haben eine liberale Indikation für TKR (mittlere oder schwere Trikuspidalinsuffizienz oder TA > 40 mm) angewendet und festgestellt, dass TKR das perioperative Risiko nicht erhöht, haben jedoch den Einfluss dieses Vorgehens auf das Überleben der Patienten nicht geprüft.

Van de Veire et al.¹⁷ analysierten die Auswirkungen der gleichzeitigen TKR bei Patienten, die primär wegen chronischer Mitralklappeninsuffizienz operiert wurden und zusätzlich eine TA-Dilatation von mehr als 40 mm ohne schwerwiegende Trikuspidalinsuffizienz aufwiesen. Die Patienten mit zusätzlicher TKR zeigten unmittelbar postoperativ und in den Verlaufuntersuchungen eine signifikant bessere RV Funktion.

Die pathophysiologische Ätiologie der RV-Dysfunktion bei chronischer Mitralklappeninsuffizienz und bei chronischem LV-Versagen ist vergleichbar, in beiden Fällen kommt es zur sekundären pulmonalen Hypertension, die wiederum eine chronische Nachlasterhöhung für den rechten Ventrikel darstellt. Möglicherweise gibt es quantitativ verschiedene Grade der rechtsventrikulären Reaktion auf die chronische pulmonale Hypertension, die milde frühere Form mit erhaltener RV Geometrie und Funktion, die spätere Form mit einer rechtsventrikulären und TA-Dilatation ohne schwere Trikuspidalinsuffizienz und schließlich die schwerste fortgeschrittene Form mit RV und TA-Dilatation, stark reduzierter RV Funktion und schwerer Trikuspidalinsuffizienz. Die Patienten mit einer fortgeschrittenen Form der rechtsventrikulären Reaktion benötigen ein BVAD, während die Patienten mit der mittleren Form eventuell von der zusätzlichen TKR profitieren könnten. Unsere Studie zeigte, dass eine TA-Dilatation auf mehr als 43 mm einen negativen Einfluss auf das 36-Monate Überleben nach LVAD-Implantation hat. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob diese Patienten von einer zusätzlichen TKR profitieren können.

3.2 Quantitative intraoperative TEE bei transapikaler Aortenklappenimplantation

TAVI ist eine neue Behandlungsmethode, die spezifische Anforderungen stellt, um das Verfahren zu einer sicheren und erfolgreichen Implantationstechnik entwickeln zu können. Die Echokardiographie, als ein wesentliches bildgebendes Verfahren,^{36, 37} erfüllt eine wichtige Aufgabe bei der Diagnose der Aortenstenose, bei der Patientenauswahl, bei der Steuerung der Implantation und bei der Diagnostik und Therapie der intraoperativen Komplikationen^{27, 38, 39}. Der intraoperative Einsatz der TEE unterstützt darüber hinaus Verfahren bei denen TAVI mit einer zusätzlichen Intervention^{40, 41} oder sogar einem chirurgischen Eingriff kombiniert wird⁴². Die vorgelegten Arbeiten analysieren die Bedeutung der quantitativen TEE für die Bewertung der klinischen Ergebnisse der TAVI.

3.2.1 Hämodynamische Charakteristik der Edwards Sapien Klappe

Hämodynamische Eigenschaften der künstlichen Herzklappen werden standardmäßig mit der Echokardiographie beurteilt⁴³. Die Klappen haben in Abhängigkeit vom verwendeten Material, der Konstruktionsweise und der Klappengröße unterschiedliche hämodynamische Charakteristika. Das wichtigste Ergebnis unserer Studie an 284 Patienten mit Trans-Katheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist die Identifikation der hämodynamischen Normwerte für die bei diesem Eingriff häufig verwendeten 23mm und 26mm Edwards Sapien (ES) Klappen, an denen sich zukünftig entwickelte neue Klappentypen messen müssen. Die maximalen und mittleren Druckgradienten der ES Klappen sind niedrig und gut vergleichbar mit den früher publizierten Daten von stentlosen chirurgisch implantierten Klappen^{20, 44, 45}. Clavel et al⁴⁶ berichteten über ähnliche trans-prothetische Gradienten bei 50 Patienten, jedoch unterschieden diese Autoren nicht zwischen 23 und 26 mm Klappen. In der prospektiven Studie fand seine Gruppe die hämodynamischen Eigenschaften der ES-Klappen im Vergleich zur gestenteten Carpentier-Edwards PERIMOUNT Klappen (Edwards Lifesciences) günstiger und vergleichbar mit stentlosen Freestyle Bioprothesen (Medtronic, Minneapolis, Minnesota).

In unserer Studie war die EOA bei der 26 mm Klappe signifikant größer als bei einer 23 mm Klappe ($1.9 \pm 0,4 \text{ cm}^2$ gegenüber $1.6 \pm 0,4 \text{ cm}^2$, $p= 0.0001$), dieser Unterschied hatte jedoch keinen nennenswerten Einfluss auf die trans-prothetischen Druckgradienten unter Ruhebedingungen (Narkose mit kontrollierten hämodynamischen Bedingungen).

Der schmale Stent der ES Klappe ermöglicht diese günstigen hämodynamischen Eigenschaften, obwohl im Gegensatz zur konventionellen Chirurgie die verkalkten Taschen der stenosierten Aortenklappe in situ verbleiben^{19,47}.

Zusätzlich konnten wir beobachten, dass es unmittelbar nach der TAVI zur Verbesserung der LV Pumpfunktion, gemessen als Steigerung der LV-Auswurffraktion, gekommen ist und dass dieser Effekt bei Patienten mit präoperativ reduzierter Funktion besonders ausgeprägt ist. So kann TAVI eine besonders günstige Therapieoption bei Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose und gleichzeitig reduzierter LV-Funktion und erhöhtem Risiko für den konventionellen chirurgischen Klappenersatz darstellen.

3.2.2 Patienten–Prothesen Missverhältnis nach Trans-Katheter

Aortenklappenimplantation

Unsere Studie zeigt, dass ein schweres Patienten-Prothesen Missverhältnis (PPM) auch nach einer Trans-Katheter Aortenklappenimplantation (TAVI) auftreten kann und dass das schwere PPM in einem multivariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf die 3-Monatsüberlebensrate zeigt. Dieser negative Effekt ist noch ausgeprägter, wenn ein schweres PPM bereits unter Ruhebedingungen mit transvalvulären Druckgradienten von mehr als 10 mmHg kombiniert ist. Erhöhte Druckgradienten führen zu einer erhöhten LV Nachlast, die deren Auswirkungen auf die Sterblichkeit erklären kann. Obwohl die durchschnittlichen maximalen Druckgradienten in dieser Untergruppe nur moderat erhöht sind ($17,6 \pm 8,5 \text{ mm Hg}$), ist es notwendig zu beachten, dass diese Werte im Ruhezustand unter Narkose gemessen worden sind und unter bereits mäßiger körperlicher Belastung deutlich ansteigen können.

Mit der Bestimmung der auf die Körperoberfläche indizierten effektiven Klappenöffnungsfläche (iEOA) trägt die quantitative TEE zu postoperativen Risikostratifizierung bei und kann bei entsprechendem Befund eine Erweiterung der postoperativen Belastungsdiagnostik oder sogar eine Erweiterung der interventionellen oder chirurgischen Therapie indizieren.

Nach konventionellem Aortenklappenersatz ist die Häufigkeit des schweren PPM zwischen 2-11 % beschrieben und wurde mit einer reduzierten Überlebensrate in Zusammenhang gebracht^{21, 48, 49}.

Nach TAVI ist die Häufigkeit bisher mit zwischen 2-16 % beschrieben worden, wurde aber bisher nicht als Risikofaktor für eine reduzierte Überlebensrate identifiziert^{46, 50, 51}. Die Häufigkeit eines schweren PPM in unserer Studie betrug 7.6 % von 278 Patienten. Die negativen Auswirkungen des PPM waren deutlicher bei Patienten mit eingeschränkter LV Funktion. Die allgemeine Verbesserung der LV Funktion unmittelbar nach TAVI ist darauf zurück zu führen, dass mögliche negative Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine und einer intraoperativen Ischämie wie während eines konventionellem Aortenklappenersatz nicht auftreten⁴⁶. Dennoch hatten 27 % der Patienten postprozedural eine LV Ejektionsfraktion (EF) von weniger als 50%. Die eingeschränkte postprozedurale EF zeigt einen Einfluss auf die 30 Monats-Überlebensrate. In der Untergruppe der Patienten mit schwerem PPM zeigt die Kombination mit einer LV EF < 50% einen deutlichen Trend zu einer verringerten Überlebensrate (p= 0.05).

3.2.3 Inzidenz und Prädiktoren für paravalvuläre und transvalvuläre

Aortenklappeninsuffizienz nach transapikaler Aortenklappenimplantation

Unsere Strategie zur Reduzierung der Häufigkeit und des Schweregrades der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz (AI) besteht in der Identifizierung der Risikofaktoren mittels bildgebender Verfahren (Computertomographie, preprozedurale

TEE), in optimaler Positionierung der Prothese unter angiographischer²⁷ und echokardiographischer Kontrolle und in sofortiger intraprozeduraler Diagnostik sowie der Behandlung relevanter paravalvulärer oder transvalvulärer Regurgitationen⁵².

Mittelgradige AI ($AI > II^\circ$) wurde am Ende des Verfahrens bei nur zwei von 358 Patienten diagnostiziert und als Ausnahme akzeptiert. Die Mehrzahl der Patienten (52%) hatte keinerlei AI. Minimale AI ($AI < I^\circ$) hat nach dem chirurgischen Aortenklappenersatz keinen negativen Einfluss auf das Überleben⁵³. Diese Beobachtung stimmt mit unseren Ergebnissen nach TAVI überein: minimale und milde AI ($AI < II^\circ$) ist nicht mit einer reduzierten Überlebensrate assoziiert. Während der Nachbeobachtung benötigten 1% unserer Patienten einen weiteren Aortenklappenersatz entweder aufgrund einer Endokarditis (0,6%) oder der Verschlechterung einer Regurgitation (0,6%). Diese mittelfristigen Ergebnisse sind vergleichbar mit denen nach konventionellem chirurgischem Aortenklappenersatz.

Echokardiographisch konnten folgende Konstellationen als qualitative Risikofaktoren für postprozedurale AI identifiziert werden: asymmetrisch verkalkte Taschen der Klappe insbesondere in Kombination mit großem Anulus der Aortenklappe, ovale Form des Anulus der Aortenklappe, nicht fusionierte Kommissuren und schwere Verkalkung des LV Ausflusstraktes.

Quantitative echokardiographische Beurteilung der Aortenregurgitation mittels Berechnung des Verhältnisses der Breite des Insuffizienz-Jets zur Breite des LV Ausflusstraktes unterstützte die intraprozedurale Entscheidung entweder zur Akzeptanz einer minimalen oder milden Aortenregurgitation oder, bei schwerergradiger Regurgitation, zur Nachdilatation bzw. zur Implantation einer zweiten Klappe (Klappe in Klappe).

Die so erzielten Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der konventionell chirurgisch implantierten bioprothetischen Klappen⁵³.

4. Zusammenfassung

Die intraoperative Transösophageale Echokardiographie (TEE) bietet als ein bildgebendes Verfahren eine besondere Möglichkeit Anatomie und Funktion des Herzkreislaufsystems unmittelbar vor, während und nach einer Herzoperation darzustellen. Natürlich ist die präoperative Diagnostik zum OP- Zeitpunkt abgeschlossen. Intraoperative TEE ermöglicht jedoch eine Aktualisierung, Verfeinerung und Erweiterung der Informationen, um eine individuelle optimale chirurgische Therapie zu gewährleisten. Darüber hinaus kann das Ergebnis des chirurgischen Eingriffs noch während der Operation unmittelbar überprüft und gegebenenfalls nachgebessert werden.

In der vorliegenden Habilitationsschrift wurden am Beispiel zweier innovativer herzchirurgischer Eingriffe, nämlich der Implantation linksventrikulärer Unterstützungssysteme (LVAD) und der Trans-Katheter Aortenklappenimplantation (TAVI), die Potentiale eines standardisierten, systematischen Einsatzes der intraoperativen TEE für die klinische Entscheidungsfindung und perioperative Risikostratifizierung untersucht.

Folgende klinisch relevante Parameter zur Risikoabschätzung nach dem herzchirurgischen Eingriff konnten bestimmt werden:

1. Bei LVAD Implantation ist das enddiastolische Durchmesser Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel (R/L-ratio) ein Prädiktor für postoperatives RV Versagen. Ist die R/L-ratio bei Patienten im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz erhöht, wird zunächst die pharmakologische Therapie unmittelbar nach LVAD-Implantation entsprechend optimiert und, falls dies für eine ausreichende RV Funktion nicht genügt, eine zusätzliche mechanische Unterstützung für den RV implantiert.
2. Ein vergrößerter Durchmesser des Anulus der Trikuspidalklappe wurde als Prädiktor für das mittelfristige Überleben nach Implantation eines LVAD identifiziert. Zukünftig könnte

aufgrund dieses Parameters die Indikation für eine zusätzliche Trikuspidalklappenchirurgie gestellt werden.

3. Nach Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) wurden zunächst die hämodynamischen Eigenschaften dieser neuartigen Klappen in situ an einer großen Patientenzahl charakterisiert. Detaillierte Analysen zeigten, dass ein schwerwiegendes Patienten-Prothesen Missverhältnis, bestimmt als indizierte effektive Klappenöffnungsfläche von weniger als $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, mit einer reduzierten 3-Monats Überlebensrate assoziiert ist. Die Berechnung der iEOA mittels Kontinuitätsgleichung und Patienten-Oberfläche ermöglicht somit die Identifikation der Patienten mit erhöhtem postoperativem Mortalitätsrisiko. Für diese Patienten wird eine Erweiterung der Nachsorge um eine Belastungsdiagnostik oder eine zusätzliche kardiologische oder kardiochirurgische Intervention vorgeschlagen.

4. Die Definition der Risikofaktoren für die Entwicklung einer paravalvulären Regurgitation nach TAVI ermöglicht die Optimierung der Implantations-Strategie. Unmittelbar nach Freisetzung der Klappe unterstützt die quantitative Echokardiographie die Bestimmung des Schweregrades und der Lokalisation von Regurgitationen und damit eine eventuelle Entscheidung zur Nachdilatation der Klappe oder zur Implantation einer zweiten Aortenklappe im Klappe-in-Klappe Verfahren. Mit dieser Strategie wurden Ergebnisse erzielt, die mit den Ergebnissen nach konventionellem chirurgischem Aortenklappenersatz vergleichbar sind.

Voraussetzung für alle quantitativen Messungen von welchen die Risikofaktoren abgeleitet werden, sind stabile hämodynamische Verhältnisse während Akquisition der echokardiographischen Daten. Bei den herzchirurgischen Patienten wird ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit invasiver arterieller und zentralvenöser Druckmessung durchgeführt. Somit sind alle Voraussetzungen für eine optimale prospektive Erhebung der

echokardiographischen Daten gegeben. Zukünftig ist es vorstellbar, dass intraoperativ auch kontrollierte Belastungsuntersuchungen für kritische Entscheidungen durchgeführt werden. Die in den vorgestellten Arbeiten beschriebenen Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von weiteren quantitativen echokardiographischen Studien in definierten Patientengruppen, verbunden mit möglichst langen Nachbeobachtungszeiten, um die Risikostratifizierung bei diesen kardial schwerstkranken Patienten zu optimieren.

5. Literatur

1. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Gopfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller A, Heringlake M, Kastrup M, Kroner A, Loer S, Marggraf G, Markewitz A, Reuter M, Schmitt DV, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C. [Guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: haemodynamic monitoring and cardio-circulatory treatment guidelines of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery and the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine]. *Thorac Cardiovasc Surg.* Mar 2007;55(2):130-148.
2. Singh S, Goyal A. The origin of echocardiography: a tribute to Inge Edler. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(4):431-438.
3. Frazin L, Talano JV, Stephanides L, Loeb HS, Kopel L, Gunnar RM. Esophageal echocardiography. *Circulation.* Jul 1976;54(1):102-108.
4. Matsumoto M, Oka Y, Strom J, Frishman W, Kadish A, Becker RM, Frater RW, Sonnenblick EH. Application of transesophageal echocardiography to continuous intraoperative monitoring of left ventricular performance. *Am J Cardiol.* Jul 1980;46(1):95-105.
5. Minhaj M, Patel K, Muzic D, Tung A, Jeevanandam V, Raman J, Chaney MA. The effect of routine intraoperative transesophageal echocardiography on surgical management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Dec 2007;21(6):800-804.
6. Schmid E, Nowak M, Unertl K, Rosenberger P. [Intraoperative echocardiography: impact on surgical decision-making]. *Anaesthesist.* Nov 2009;58(11):1123-1135.
7. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* Oct 1999;12(10):884-900.
8. Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. A report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography. *Anesthesiology.* Apr 1996;84(4):986-1006.

9. Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. An updated report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography. *Anesthesiology*. May;112(5):1084-1096.
10. 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. *The New England journal of medicine*. Nov 15 2001;345(20):1435-1443.
11. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC, Young JB. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *The Annals of thoracic surgery*. Dec 1999;68(6):2181-2184.
12. 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*. Sep 24 2002;106(12 Suppl 1):I198-202.
13. Drakos SG, Janicki L, Horne BD, Kfoury AG, Reid BB, Clayson S, Horton K, Haddad F, Li DY, Renlund DG, Fisher PW. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *The American journal of cardiology*. Apr 1;105(7):1030-1035.
14. 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*. Dec 2008;27(12):1275-1281.
15. Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver M, Milano C, Rogers J, Delgado R, Frazier OH. Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: improved outcomes since the REMATCH study. *Congest Heart Fail*. May-Jun 2005;11(3):133-138.
16. Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, Rose E, Holman W, Furukawa S, Frazier OH, Dembitsky W. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jan 2005;129(1):9-17.

17. Van de Veire NR, Braun J, Delgado V, Versteegh MI, Dion RA, Klautz RJ, Bax JJ. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Jun;141(6):1431-1439.
18. Schueler R, Hammerstingl C, Sinning JM, Nickenig G, Omran H. Prognosis of octogenarians with severe aortic valve stenosis at high risk for cardiovascular surgery. *Heart (British Cardiac Society)*. Nov;96(22):1831-1836.
19. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. Feb 18 2004;43(4):698-703.
20. Rosenhek R, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Normal values for Doppler echocardiographic assessment of heart valve prostheses. *J Am Soc Echocardiogr*. Nov 2003;16(11):1116-1127.
21. Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation*. Aug 26 2003;108(8):983-988.
22. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 2000;36(4):1131-1141.
23. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. Jul 1978;58(1):20-24.
24. Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch: an update. *Current cardiology reports*. Jun;13(3):250-257.
25. D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M, Onorati F, Covello RD, Rosato S, Tamburino C, Santini F, Santoro G, Seccareccia F. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: Results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT study. *Int J Cardiol*. May 25.
26. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late

- mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. Jan 25;123(3):299-308.
27. 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*. Jan-Feb;57(1):9-16.
 28. Helmy SM, Albinali A, Hajar R. Echocardiography in left ventricular assist device. *Heart Views*. Jun;11(2):74-76.
 29. Mets B. Anesthesia for left ventricular assist device placement. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. Jun 2000;14(3):316-326.
 30. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, Massey T, Milano CA, Moazami N, Sundareswaran KS, Farrar DJ. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. May;139(5):1316-1324.
 31. Fitzpatrick JR, 3rd, Frederick JR, Hsu VM, Kozin ED, O'Hara ML, Howell E, Dougherty D, McCormick RC, Laporte CA, Cohen JE, Southerland KW, Howard JL, Jessup ML, Morris RJ, Acker MA, Woo YJ. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. Dec 2008;27(12):1286-1292.
 32. Kato TS, Farr M, Schulze PC, Maurer M, Shahzad K, Iwata S, Homma S, Jorde U, Takayama H, Naka Y, Gillam L, Mancini D. Usefulness of two-dimensional echocardiographic parameters of the left side of the heart to predict right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol*. Jan 15;109(2):246-251.
 33. 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*. Sep-Oct;57(5):363-367.
 34. Saeed D, Kidambi T, Shali S, Lapin B, Malaisrie SC, Lee R, Cotts WG, McGee EC, Jr. Tricuspid valve repair with left ventricular assist device implantation: is it warranted? *J Heart Lung Transplant*. May;30(5):530-535.
 35. Krishan K, Nair A, Pinney S, Adams DH, Anyanwu AC. Liberal use of tricuspid-valve annuloplasty during left-ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. Jul 5.

36. Chin D. Echocardiography for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Echocardiogr.* Jan 2009;10(1):i21-29.
37. Moss RR, Ivens E, Pasupati S, Humphries K, Thompson CR, Munt B, Sinhal A, Webb JG. Role of echocardiography in percutaneous aortic valve implantation. *Jacc.* Jan 2008;1(1):15-24.
38. Pasic M, Zipfel B, Drews T, Dreysse S, Unbehaun A, Buz S, Kukucka M, D'Ancona G, Hetzer R. Transapical placement of an uncovered aortic endostent for type A aortic dissection. *Circ Cardiovasc Interv.* Dec 1;4(6):e49-53.
39. Kukucka M, Pasic M, Dreysse S, Hetzer R. Delayed subtotal coronary obstruction after transapical aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Jan;12(1):57-60.
40. Pasic M, Berger F, D'Ancona G, Dreysse 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.* Dec;14(6):E354-356.
41. Pasic M, Dreysse S, Potapov E, Unbehaun A, Buz S, Drews T, D'Ancona G, Schafer K, Kukucka M, Mladenow A, Hetzer R. Rescue transcatheter aortic valve implantation and simultaneous percutaneous coronary intervention on cardiopulmonary bypass in a patient with an extreme risk profile. *Heart Surg Forum.* Jun 1;15(3):E164-166.
42. Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Hetzer R. Transcatheter aortic valve implantation combined with conventional heart surgery: Hybrid approach for complex cardiac pathologic features. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* Apr 14.
43. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller FA, Jr., Nakatani S, Quinones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the

- Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Sep 2009;22(9):975-1014; quiz 1082-1014.
44. Bleiziffer S, Eichinger WB, Hettich IM, Ruzicka D, Badiu CC, Guenzinger R, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic characterization of the Sorin Mitroflow pericardial bioprosthesis at rest and exercise. *The Journal of heart valve disease*. Jan 2009;18(1):95-100.
 45. Maitland A, Hirsch GM, Pascoe EA. Hemodynamic performance of the St. Jude Medical Epic Supra aortic stented valve. *The Journal of heart valve disease*. May;20(3):327-331.
 46. Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, Altwegg L, Dumont E, Thompson C, De Laroche R, Doyle D, Masson JB, Bergeron S, Bertrand OF, Rodes-Cabau J. Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. May 19 2009;53(20):1883-1891.
 47. Walther T, Dewey T, Borger MA, Kempfert J, Linke A, Becht R, Falk V, Schuler G, Mohr FW, Mack M. Transapical aortic valve implantation: step by step. *The Annals of thoracic surgery*. Jan 2009;87(1):276-283.
 48. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart (British Cardiac Society)*. Aug 2006;92(8):1022-1029.
 49. Rabus MB, Kirali K, Kayalar N, Mataraci I, Yanartas M, Ulusoy-Bozbuga N, Yakut C. Effects of patient-prosthesis mismatch on postoperative early mortality in isolated aortic stenosis. *The Journal of heart valve disease*. Jan 2009;18(1):18-27.
 50. Jilaihawi H, Chin D, Spyt T, Jeilan M, Vasa-Nicotera M, Bence J, Logtens E, Kovac J. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic-Corevalve bioprosthesis. *European heart journal*. Apr;31(7):857-864.
 51. Tzikas A, Piazza N, Geleijnse ML, Van Mieghem N, Nuis RJ, Schultz C, van Geuns RJ, Galema TW, Kappetein AP, Serruys PW, de Jaegere PP. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the medtronic CoreValve system in patients with aortic stenosis. *The American journal of cardiology*. Jul 15;106(2):255-260.
 52. Pasic M, Buz S, Dreysse S, Drews T, Unbehaun A, Klein C, Kukucka M, Mladenow A, Ivanitskaia-Kuhn E, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation in 194 patients: problems, complications, and solutions. *The Annals of thoracic surgery*. Nov;90(5):1463-1469; discussion 1469-1470.

- 53.** O'Rourke DJ, Palac RT, Malenka DJ, Marrin CA, Arbuckle BE, Plehn JF. Outcome of mild periprosthetic regurgitation detected by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* Jul 2001;38(1):163-166.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. Hermann Kuppe, Direktor der Klinik für Anästhesiologie im Deutschen Herzzentrum Berlin, für sein Vertrauen, für seine großzügige Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten sowie für die Schaffung optimaler Arbeitsbedingungen.

Danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. mult. Roland Hetzer, Ärztlicher Direktor des Deutschen Herzzentrums Berlin, für die Förderung der intraoperativen Echokardiographie und für die zahlreichen persönlichen sehr produktiven und kompromisslosen Diskussionsgespräche im Operationssaal.

Herrn PD Dr. med. Henryk Siniawski bin ich für die Einführung in die Geheimnisse der Echokardiographie am Beginn meiner Tätigkeit im Deutschen Herzzentrum Berlin dankbar.

Herrn Professor Dr. med. Miralem Pasic möchte ich für seine teamorientierte, objektive und kritische Beurteilung der täglichen kardioanesthesiologischen Arbeit und für die uneingeschränkte Förderung der klinischen wissenschaftlichen Arbeit danken.

Großer Dank gilt Professor Dr. med. Helmut Habazettl für seine professionelle wissenschaftliche Unterstützung. Die gemeinsamen Diskussionen und die notwendige Kontinuität haben mich zur klinischen Wissenschaft ermuntert.

Dank geht an meinen langjährigen chirurgische Kollegen, PD Jevgenij Potapov, Professor Thomas Krabatsch und Alexander Stepanenko für die produktiven Diskussionen und teamorientierte Arbeit bei der Betreuung der Patienten mit einem „Kunstherz“.

Zusammen mit den Kollegen der TAVI-Arbeitsgruppe , Professor Dr. med. Miralem Pasic, Dr. med. Stephan Dreysse, Dr. med. Axel Unbehaun, Dr. med. Semih Buz, Dr. med. Thorsten Drews, Dr. med. Alexander Mladenow, ist es gelungen, eine besonders effiziente Betrachtungsweise des Herzpatienten aus einer gemeinsamen Sicht (herzchirurgisch, kardiologisch und anästhesiologisch) zu entwickeln. Vielen Dank dafür, dass ich „ein Spieler“ in diesem Team sein durfte.

Weiter gilt mein Dank meinen langjährigen Kollegen der Anästhesie, Dr. med. Mathias Redlin, Dr. med. Gunther Mai, Dr. med. Alexander Mladenow und Dr. med. Katharina Jakobs, die mich immer unterstützt haben.

Ein besonders großes Dankeschön geht an meine Frau Marina und an meine Töchter Sophia und Christina, die viel Verständnis für meine Arbeit aufgebracht haben.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

Unterschrift