

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie

DISSERTATION

Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung bei Kindern mit einem
angeborenen Herzfehler

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johann Völkner
aus Braunschweig

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Abstract	10
Deutscher Abstract	10
English Abstract	12
1 Einleitung	14
1.1 Herzinsuffizienz	14
1.2 Angeborene Herzfehler	15
1.2.1 Univentrikuläre Herzen	15
1.2.2 Biventrikuläre Herzfehler.....	17
1.3 Ventrikuläre Assistsysteme (VAD)	19
1.3.1 Parakorporale, pulsatile Assistsysteme	20
1.3.2 Intrakorporale, kontinuierliche Assistsysteme	21
1.3.3 Indikationen.....	22
1.4 Einsatz von Assist-Systemen bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Fragestellungen	22
1.5 Zusammenfassung der Fragestellungen	26
2 Methodik	27
2.1 Studienpopulation	27
2.2 Datenerhebung und -messung	27
2.3 Zielgrößen	27
2.3.1 Patientencharakteristika.....	27
2.3.2 Parameter und Laborwerte	28
2.4 Statistische Verfahren	29
3 Ergebnisse	30
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	30
3.1.1 Diagnosen.....	30
3.1.2 Verwendete Geräte.....	34
3.1.3 Outcome, Gesamtmortalität und Frühmortalität.....	34
3.2 Vergleich der Patientengruppen nach Outcome	38
3.3 Vergleich der Patienten nach Zeitpunkt des Versterbens	40
3.3.1 Vergleich nach Frühmortalität innerhalb von drei Tagen	40
3.3.2 Vergleich nach Frühmortalität innerhalb von sieben Tagen.....	41
3.3.3 Vergleich nach Frühmortalität innerhalb von 14 Tagen	42
3.3.4 Vergleich nach Frühmortalität innerhalb von 30 Tagen	43
3.4 Vergleich der Patienten nach Zeitpunkt der Implantation	44
3.4.1 Vergleich der Todesursachen und Komplikationen nach Implantationszeitpunkt.....	45
4 Diskussion	46
4.1 Zusammenfassung	46
4.1.1 Klinische Ergebnisse und Verlauf	46
4.1.2 Risikofaktoren	50
4.1.3 Lernkurve.....	53
4.2 Implantationszeitpunkt	55
4.3 Limitationen	56

Inhaltsverzeichnis

4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	57
5	Literaturverzeichnis	60
6	Eidesstattliche Versicherung	67
7	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	68
8	Lebenslauf	69
9	Publikationsliste.....	72
10	Danksagung.....	73

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AHF	Angeborener Herzfehler
AoB	Aortenbogen
AS	Aortenstenose
ASD	atrialer Septumdefekt
AVSD	atrio-ventrikulärer Septumdefekt
BiVAD	biventrikuläres Unterstützungssystem
BTR	bridge to recovery
BTT	bridge to transplant
bzw.	beziehungsweise
DIVL	doppelter Einlass linker Ventrikel (double inlet left ventricle)
DORV	doppelter Auslass rechter Ventrikel (double outlet right ventricle)
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DT	destination therapy
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
etc.	et cetera
FiO	fraktionierter Sauerstoff
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HLHS	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HP	Hypoplasie
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
ISHLT	International Society Of Heart And Lung Transplantation
ISTA	Aortenisthmusstenose
KMP	Kardiomyopathie
KOF	Körperoberfläche
LVAD	linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVOTO	Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MA	Mitralatresie
MK	Mitralklappe
MS	Mitralstenose

Abkürzungsverzeichnis

RVAD	rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
s.o.	siehe oben
sbv	subvalvulär
sv	supravalvulär
Tab.	Tabelle
uAVSD	unbalancierter atrio-ventrikulärer Septumdefekt
UV	Univentrikel
VAD	ventricular assist device (ventrikuläres Unterstützungssystem)
v	valvulär
VIS	vasoactive-inotropic score
VSD	ventrikulärer Septumdefekt
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Pumpe des Herzunterstützungssystems EXCOR® Pediatric der Firma Berlin Heart GmbH, © Berlin Heart GmbH.....	19
Abbildung 2 - Antriebssystem Icus der Firma Berlin Heart GmbH, © Berlin Heart GmbH	20
Abbildung 3 – HVAD®-Assistsystem der Firma HeartWare. Zu sehen ist die links-apikale Implantation. Quelle: https://www.heartware.com/resources (Zugriff am 22.02.2017)	21
Abbildung 4 – HVAD®-Pumpe mit Verbindungskabel zu Steuereinheit und Batterien. Aus „HeartWare Ventricular Assist System – Patient Manual“ – Beschriftungen ins Deutsche übersetzt.	22
Abbildung 5 - Parameter zur Risikoeinschätzung der Assist-Therapie bei Patienten mit angeborenem Herzfehler. ECMO – extrakorporale Membranoxygenierung; FiO ₂ – fraktionierter Sauerstoff; GFR – glomeruläre filtrationsrate, INR – international normalized ratio des Quick-Wertes, MAD – mittlerer arterieller Druck; VIS - vasoaktiver inotroper Score	24
Abbildung 6 – Übersicht über die Anatomie der angeborenen Herzfehler der Kohorte sowie bei den Univentrikeln die Palliationsstufe	31
Abbildung 7 – Übersicht über die verschiedenen Modelle und Pumpengrößen der LVAD und BiVAD. Bei den BiVADs gibt der erste Wert die gröÙe der linksventrikulären, der zweite Wert die Größe der rechtsventrikulären Pumpe an.	34
Abbildung 8 - Outcome der Unterstützung mit einem Assistsystem. Dargestellt sind absolute und relative Häufigkeiten.	34
Abbildung 9 – Frühmortalität nach 3, 7, 14 und 30 Tagen (grau) sowie deren Anteil an der Gesamtmortalität (schwarz)	35
Abbildung 10 - Kaplan-Meier-Kurve für die gesamte Unterstützungsdauer in Tagen. Dargestellt sind das prozentuale Überleben im Verlauf der Assist-Therapie sowie die numbers at risk. Zensiert wurden Patienten, bei denen eine Herztransplantation durchgeführt wurde, die erfolgreich entwöhnt wurden oder die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Assist-System verblieben.	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 11 - Kaplan-Meier-Kurve für die ersten 60 Tage der Unterstützung sowie die numbers at risk. Hervorgehoben wurden die Tage 3, 7, 14 und 30. Zensiert wurden Patienten, bei denen eine Herztransplantation durchgeführt wurde, die erfolgreich entwöhnt wurden oder die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Assist-System verblieben.....	36
Abbildung 12 – Mortalität unter Assist-Therapie a) nach Altersgruppe b) nach Anatomie	39
Abbildung 13 - Die häufigsten Todesursachen und Komplikationen, deren Anteil an der Gesamtanzahl der Ereignisse „Tod“ bzw. „Komplikation“ und ihre Verteilung auf die Zeiträume vor bzw. nach dem 31.12.1999. Nicht dargestellt: Todesursachen vor 2000: Iatrogene Ätiologie (n=1; 4.5%), technisches Versagen (n=1; 4.5%), zerebrale Hypoxie (n=1; 4,5%). Todesursachen nach 2000: zerebrale Hypoxie (n=2; 9,1%).....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Übersicht über die demographischen Daten der Kohorte	30
Tabelle 2 - Übersicht über die präoperativ erhobenen Patientendaten und Laborwerte der Kohorte	31
Tabelle 3 – Detaillierte Auflistung aller Fehlbildungen sowie der korrigierenden Voroperationen der Patienten mit univentrikulärer Anatomie.....	32
Tabelle 4 – Detaillierte Auflistung aller Fehlbildungen sowie der korrigierenden Voroperationen der Patienten mit biventrikulärer Anatomie.....	33
Tabelle 5 – Häufigkeiten der verschiedenen Todesursachen. Angegeben sind absolute und relative Werte.	36
Tabelle 6 – Häufigkeiten der Komplikationen während der Assisttherapie. Angegeben sind absolute und relative Werte.	37
Tabelle 7 - Vergleich der präoperativ erhobenen Daten zwischen den Outcomegruppen Tod und Überlebt. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.	38
Tabelle 8 – Vergleich der präoperativ erhobenen Laborwerte zwischen den Outcomegruppen „Frühmortalität innerhalb der ersten drei Tage“ und „keine Frühmortalität innerhalb dieses Zeitraums“. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.	40
Tabelle 9 - Vergleich der präoperativ erhobenen Laborwerte zwischen den Outcomegruppen „Frühmortalität innerhalb der ersten sieben Tage“ und „keine Frühmortalität innerhalb dieses Zeitraums“. Signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben.	41
Tabelle 10 - Vergleich der präoperativ erhobenen Laborwerte zwischen den Outcomegruppen „Frühmortalität innerhalb der ersten 14 Tage“ und „keine Frühmortalität innerhalb dieses Zeitraums“. Signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben.	42
Tabelle 11 - Vergleich der präoperativ erhobenen Laborwerte zwischen den Outcomegruppen „Frühmortalität innerhalb der ersten 30 Tage“ und „keine Frühmortalität innerhalb dieses Zeitraums“. Signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben.	43
Tabelle 12 – Vergleich der präoperativ erhobenen Werte nach Implantationszeitpunkt (Zeitgruppe 1 – Implantation des VAD bis einschließlich 31.12.1999; Zeitgruppe –	

Tabellenverzeichnis

Implantation des VAD ab 01.01.2000). Signifikante Werte sind fett hervorgehoben.
.....44

Abstract

Deutscher Abstract

Hintergrund Die Implantation ventrikulärer Assist-Systeme (VAD) zur Therapie der terminalen Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahren auch bei Kindern fest etabliert. Kinder mit angeborenen Herzfehlern (AHF) bleiben in entsprechenden Studien allerdings unterrepräsentiert, sodass noch wenig über Risikofaktoren und den richtigen Zeitpunkt zur Implantation eines VAD in dieser Kohorte bekannt ist. Wir führten eine retrospektive Studie auf Basis der 27-jährigen Erfahrung mit der Therapie von Herzunterstützungssystemen bei Kindern am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) durch.

Methodik Es wurde eine retrospektive Studie an 37 AHF-Patienten unter 18 Jahren, die zwischen dem 01.01.1990 und dem 28.02.2017 am DHZB mit einem VAD versorgt wurden, durchgeführt. Beobachtet wurden der präimplantative klinische Zustand der Patienten sowie der Verlauf der VAD-Therapie. Zusätzlich wurde die Gesamtkohorte für Subanalysen je nach Implantationsszeitpunkt (vor bzw. nach dem 01.01.2000) in zwei Gruppen geteilt.

Ergebnisse Von 37 Patientin verstarben 22 (59.5%) am VAD, neun Kinder (24.3%) wurden transplantiert und fünf Patienten (13.5%) entwöhnt. Das Herz eines Patienten (2.7%) wurde zu Ende des Studienzeitraums weiterhin mit einem Assist-Device unterstützt. Die maximale Unterstützungszeit betrug 842 Tage (Median 15 Tage \pm 169 Tage). Assoziiert mit dem Versterben am Assist waren eine univentrikuläre Anatomie ($p=0.047$), erhöhter Katecholaminbedarf ($p=0.017$) und erhöhte FiO_2 -Werte ($p=0.022$) bei Implantation des VAD. Kein Neugeborenes (<30 Tage) überlebte die ersten drei Tage am Assist ($p=0.002$). Verstorbene Patienten waren signifikant kürzere Zeit mit einer ECMO versorgt worden (1 vs. 4.5 Tage; $p=0.028$). Häufige Todesursachen bzw. Komplikationen am VAD waren thrombembolische Ereignisse (13.6% bzw. 42.5%), Multiorganversagen (36.4% bzw. 25%), Sepsis (18.2% bzw. 12.5%) und Blutungen (9.1% bzw. 20%). Die mediane Unterstützungszeit war nach dem 01.01.2000 signifikant höher (4 vs. 26 Tage; $p=0.019$), die Frühmortalität innerhalb von 3, 7 und 14 Tagen geringer ($p=0.014$; 0.008; 0.006). Bei

Abstract

sieben Patienten wurde notfallmäßig vor der VAD-Therapie eine ECMO implantiert (alle nach dem 01.01.2000; $p=0.031$).

Diskussion Eine Langzeit-VAD-Therapie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler ist möglich. Eine sorgfältige Patientenauswahl ist essentiell, um Therapieerfolgschancen zu maximieren. Risikofaktoren sind das Vorliegen einer univentrikulären Anatomie, erhöhter Katecholaminbedarf, der Ventilationsstatus und ein sehr junges Patientenalter. Die ersten 30 Tage nach VAD-Implantation stellen einen besonders risikoreichen Zeitraum dar, in dem die meisten Kinder verstarben. Eine ECMO-Unterstützung vor VAD-Therapie kann sich positiv auf das Mortalitätsrisiko auswirken, sofern sie temporär angewandt wird und der Endorganerholung dient. Die 27-jährige Erfahrung mit VAD-Therapien bei Kindern mit AHF hat zu einer sorgfältigeren Patientenauswahl und verbesserten Behandlungsstrategien geführt, was sich in längeren Unterstützungszeiten und einer reduzierten Frühmortalität widerspiegelt.

English Abstract

Introduction Therapy of terminal heart failure with ventricular assist devices (VAD) has become an established method in pediatric cardiology. However, children with congenital heart disease (CHD) remain underrepresented in studies on VAD therapy. As a result, there is little knowledge about risk factors and optimal timing of device implantation.

Methods We conducted a retrospective study on CHD patients younger than 18 years who were supported with a VAD between 01.01.1990 and 27.02.2017 (n=37). We examined the clinical status before implantation of the VAD as well as the course and the outcome after VAD therapy. Depending on the time of device implantation (before or after 01.01.2000), patients were divided into two subgroups.

Results Out of 37 patients, 22 (59.5%) patients died, nine (24.3%) patients received successful transplantation, five (13.5%) were weaned and one (2.7%) was still on assist at the end of the study. A maximum support time of 842 days (median 15 days \pm 169 days) was reached. Factors associated with mortality were univentricular physiology (p=0.047), increased inotrope dependency (p=0.017) and elevated FiO₂ (p=0.022) before VAD implantation. No newborn (< 30 days) survived the first three days on assist (p=0.002). Patients who died had experienced significantly shorter ECMO support (1 vs. 4.5 days; p=0.028). Common causes of death and complications were thromboembolic events (13.6% and 42.5%), organ failure (36.4% and 25%), sepsis (18.2% and 12.5%) and severe bleeding (9.1% and 20%). Median support time after 31.12.1999 was significantly higher (4 vs. 26 days; p=0.019), early mortality within 3, 7 and 14 days after device implantation was lower (p=0.014; 0.008; 0.006). Seven patients were treated with ECMO before device implantation, all of them after 01.01.2000 (p=0.031).

Conclusions VAD therapy can offer long term support for CHD patients. A careful patient selection is essential to guarantee successful VAD therapy. Attention should be paid to young patient age, univentricular physiology, increased inotrope dependency and ventilation status before VAD therapy. The early episode (30 days) after VAD implantation poses an elevated risk to patients as most cases of death occurred in this episode. ECMO therapy before VAD implantation can increase therapy success when used to stabilize

Abstract

organ function. Increasing experience in VAD therapy for CHD patients at DHZB has led to a more careful patient selection, better timing of VAD implantation and improved treatment strategies, resulting in longer median support times and decreased early mortality.

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

Bis zu 1.4 Millionen Menschen in Deutschland leiden an einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz^{1,2}. Sie ist die zweithäufigste Ursache für Krankenhauseinweisungen³ und stellt bei Männern die viert- und bei Frauen die zweithäufigste Todesursache dar⁴. Da sie verstärkt im hohen Lebensalter auftritt, ist im Hinblick auf den demographischen Wandel eine Zunahme der Inzidenz in den nächsten Jahren zu erwarten⁵. Auf Grund der hohen Fallzahlen und der volksgesundheitlichen hohen Bedeutung besteht seit jeher ein großes Interesse an Forschung zu diesem Thema. Dies hat zu einer Vielzahl an Studien und zur raschen Weiterentwicklung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten geführt. Die Behandlung mit ventrikulären Assist-Systemen ist längst fester Bestandteil der Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz⁵. Laut dem INTERMACS-Register wurden von 2006 bis 2016 allein in den USA über 18.000 mechanische Kreislaufunterstützungssysteme bei Erwachsenen implantiert⁶.

Im Gegensatz dazu ist die Herzinsuffizienz im Kindesalter eine seltene Diagnose. Aufgrund der geringen Fallzahlen existieren bisher nur wenige Daten zur Prävalenz. Die ISHLT (International Society Of Heart And Lung Transplantation) hat aus diesem Grund im Jahr 2015 eine internationale Datenbank geschaffen, in der klinische Daten zu pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz gesammelt werden⁷. Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2015 berichtet von knapp 14.000 jährlichen Krankenhauseinweisungen im Zusammenhang mit kindlicher Herzinsuffizienz im Vergleich zu über 3.5 Millionen Fällen in der erwachsenen Bevölkerung⁸. Die aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie verweisen noch auf eine Studie aus dem Jahr 1993. Dort wird bei Säuglingen im ersten Lebensjahr eine Häufigkeit von 4, bei Kindern im Alter von 1 bis 10 Jahren eine Häufigkeit von 1.3 Kindern pro 1000 Patientenjahren angegeben⁹. Die häufigste Ursache der kindlichen Herzinsuffizienz stellen die angeborenen Herzfehler (AHF) dar⁸⁻¹⁰.

Die Therapie der Herzinsuffizienz bei angeborenen Herzfehlern beruht hauptsächlich auf zwei Säulen: Während die medikamentöse Therapie nur einen symptomatischen Ansatz darstellt und somit das Voranschreiten der Herzinsuffizienz allenfalls verlangsamen kann,

Einleitung

sind operative Verfahren und Katheterinterventionen die einzige kausale Therapieoption und stehen somit bei diesen Patienten im Vordergrund⁹. "Einfache" Herzfehler wie zum Beispiel der ventrikuläre Septumdefekt (VSD) lassen sich häufig kausal und mit kleinem Aufwand therapieren. Bei komplexeren Herzfehlern sind hingegen oft komplizierte, mehrstufige Operationsverfahren mit allenfalls palliativer Zielsetzung nötig. Die konstante Verbesserung solcher Operationsverfahren hat in den letzten Jahrzehnten dazu geführt, dass die Patienten die ersten Monate bis Jahre überleben. Allerdings stieg dadurch auch die Anzahl an Patienten, die im weiteren Verlauf an terminaler Herzinsuffizienz erkranken^{11,12}. Bei diesen Patienten kommt als einzige kausale Therapie die allogene Herz- bzw. Herz-Lungen-Transplantation in Frage. Die Zahl der verfügbaren Spenderherzen ist jedoch gering. Im Eurotransplant-Raum waren im Jahr 2015 verglichen mit dem Vorjahr 6.8 Prozent weniger Spenderherzen für Patienten im Alter von 0 bis 15 Jahren verfügbar. Die mediane Wartezeit auf ein Herz zum Zeitpunkt der Listung betrug 16 Monate, ein Anstieg von 3.1 Prozent im Vergleich zum Vorjahr¹³. Umso größer ist die Bedeutung, die dadurch der Langzeitanwendung mechanischer Kreislaufersatzverfahren zukommt. Das PEDIMACS-Register, das seit 2012 in den USA klinische Daten zu Kindern mit einem Assist-System sammelt, zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der Implantationszahlen¹⁴. In den USA werden mittlerweile 20 Prozent aller Kinder, die ein Spenderherz erhalten, zuvor mit einem Assist-System versorgt¹⁵.

1.2 Angeborene Herzfehler

Die Häufigkeit der angeborenen Herzfehler wird mit circa einem Fall pro 100 Geburten angegeben und stellt somit die häufigste angeborene Fehlbildung dar. Die Prävalenz der verschiedenen Herzfehler unterscheidet sich jedoch stark. So entfallen 31 Prozent auf den ventrikulären Septumdefekt, während beispielsweise für das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) eine Häufigkeit von 1 bis 3.8 Prozent angegeben wird^{16,17}. Die Einteilung der verschiedenen angeborenen Herzfehler ist dabei kompliziert und nicht immer einheitlich. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die in dieser Arbeit relevanten Herzfehler gegeben werden.

1.2.1 Univentrikuläre Herzen

Die Einkammerherzen – Univentrikel (UV) stellen den Oberbegriff für eine heterogene und komplexe Gruppe der angeborenen Herzfehler dar. Das gemeinsame Merkmal der UV ist das Fehlen oder die Hypoplasie einer Herzkammer, sodass nur eine Herzkammer

Einleitung

verbleibt. Das Blut fließt also aus beiden Vorhöfen in die gemeinsame Kammer, die mit diesem Mischblut den großen und den kleinen Kreislauf versorgen muss. Folgen sind eine Zyanose mit peripherer Hypoxie, eine signifikante Volumen-Mehrbelastung des Univentrikels sowie bei Abwesenheit einer Pulmonalstenose (PS) eine Überflutung des Lungenkreislaufes¹⁷. Eine Sonderform stellen das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) sowie Herzfehler aus dem hypoplastischen Linksherzkomplex dar (z.B. unbalancierter AV-Kanal mit kleinem linken Ventrikel, Double Outlet Right Ventricle (DORV) mit kleinem linken Ventrikel). Das klassische HLHS ist gekennzeichnet durch einen hypoplastischen linken Ventrikel, der den Systemkreislauf nicht ausreichend mit arteriellem Blut versorgen kann. Es bestehen Atresien oder Stenosen der Mitral- und/oder Aortenklappe sowie Hypoplasien der Aorta ascendens und des Aortenbogens. Die Systemperfusion beim HLHS ist initial abhängig von einem (notfalls artifiziell geschaffenen) intrakardialen Links-Rechts-Shunt und einem offenen Ductus arteriosus¹⁸. Andere Herzfehler, bei denen eine biventrikuläre Korrektur nicht möglich erscheint (beispielsweise ein unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt (uAVSD) oder ein DORV), werden als funktionelle Univentrikel bezeichnet, sobald sich therapeutisch für ein univentrikuläres Vorgehen entschieden wird¹⁷. Anhand der Morphologie des Systemventrikels lassen sich die UV in linksventrikuläre (z.B. Double Inlet Left Ventricle, DILV) oder rechtsventrikuläre (z.B. HLHS) Univentrikel einteilen. Außerdem sind verschiedene Fehlbildungen wie Klappenanomalien, Ventrikelseptumdefekte oder Anomalien der großen Gefäße mit den UV assoziiert^{17,18}.

Ohne chirurgische Intervention erreichen Patienten mit HLHS nur in Einzelfällen das zweite Lebensjahr, bei den anderen UV liegt die Letalität im ersten Lebensjahr, abhängig von begleitenden Fehlbildungen, zwischen 5 und 95 Prozent, wobei generell von einer Verschlechterungstendenz im Verlauf auszugehen ist¹⁹. Während die Herztransplantation weiterhin die einzig kausale Therapieoption darstellt, hat sich die schrittweise Herstellung einer totalen cavopulmonalen Verbindung (sogenannte Fontan-Zirkulation) als palliatives Standardverfahren bei UV etabliert¹¹. Ziel ist es, durch das Schaffen einer totalen cavo-pulmonalen Anastomose die zwei Kreisläufe zu trennen, um eine Entlastung des Ventrikels und eine Beseitigung der Zyanose zu erreichen. Im ersten Schritt (Operation nach Norwood – Stufe I) wird dabei der Truncus pulmonalis abgesetzt, sodass der Systemventrikel nur noch in die Aorta (und somit in den Systemkreislauf) drainiert. Diese

Einleitung

wird mit dem verbleibenden Stamm des Truncus pulmonalis verbunden. Hypoplasien oder Stenosen der Aorta werden zuvor erweitert. Die Lungendurchblutung wird über ein Gore-Tex-Conduit zwischen Aorta und Pulmonalarterie (modifizierter Blacklock-Taussig-Shunt) bzw. zwischen Systemventrikel und Pulmonalarterie (Sano-Shunt) gewährleistet. Der zweite Schritt schafft eine Anastomose zwischen der Vena cava superior und den Arteriae pulmonales. Die Vena cava superior wird vom rechten Vorhof abgetrennt (bidirektionale Glenn-Operation) oder es wird ein Goretex-patch zwischen Vena cava superior und rechtem Vorhof eingebracht (Hemifontan-Operation). Da die passive Perfusion der Lunge nun sichergestellt ist, wird der aortopulmonale Shunt wieder entfernt. Im dritten Schritt wird auch die Vena cava inferior mit der Arteria pulmonalis verbunden. Dies geschieht mit Hilfe eines Gore-Tex-Shunts, der entweder durch den rechten Vorhof (intrakardialer Shunt) oder am rechten Vorhof vorbei (extrakardialer Shunt) führt. Zusätzlich kann der Shunt zum rechten Atrium fenestriert werden, sodass ein Überlaufventil besteht, falls die Lunge nicht das gesamte Blut aufnehmen kann. Diesen Schritt nennt man Fontan-Operation¹¹.

1.2.2 Biventrikuläre Herzfehler

Biventrikuläre Herzfehler, die durch zwei funktionsfähige Herzkammern charakterisiert sind, lassen sich anhand ihrer Hämodynamik gruppieren.

1.2.2.1 Linksobstruktion

Herzfehler, bei denen der Ein- oder Ausflusstrakt des linken Ventrikels verengt ist, werden als Linksobstruktion bezeichnet. Diese Gruppe umfasst die Mitralklappenstenose (MS), die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOTO), die subvalvuläre, valvuläre oder supra-valvuläre Aortenstenose (sbvAS, vAS, svAS), die Aortenbogenhypoplasie (AoB-HP), die Aortenisthmusstenose (ISTA) und den unterbrochenen Aortenbogen. Eine Sonderform ist der Shone-Komplex, der in seiner maximalen Ausprägung eine Kombination aus Parachute-Mitralklappe, supra-valvulärer Mitralklappenstenose (svMS), sub-AS, AoB-HP sowie eine ISTA aufweist. Insgesamt machen die Linksobstruktionen etwa 9 bis 15 Prozent der angeborenen Herzfehler aus^{19–23}.

1.2.2.2 Rechtsobstruktion

Analog bezeichnen Rechtsobstruktionen Verengungen des rechten Ein- oder Ausflusstraktes. Obstruktionen des Einflusstraktes werden durch Stenosen oder eine Atresie der

Trikuspidalklappe verursacht. Ursachen für Obstruktionen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes sind subvalvuläre, valvuläre oder supra-valvuläre Pulmonalstenosen (sbvPS, vPS, svPS) sowie die Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum. Auch die Fallot'sche Tetralogie, die durch eine Pulmonalstenose, einen VSD, einer über dem VSD reitenden Aorta sowie einer konsekutiven Rechtsherzhypertrophie gekennzeichnet ist, fällt in diese Kategorie. Die Ebstein-Anomalie bezeichnet eine Fehlbildung der Trikuspidalklappe, bei der die Klappensegel in den rechten Ventrikel verlagert sind. Die Folgen sind ein vermindertes Volumen und somit ein verminderter Auswurf des rechten Ventrikels sowie eine Insuffizienz der Klappe mit Dilatation des rechten Vorhofs. Da die hämodynamischen Folgen der einer Obstruktion des rechtsventrikulären Einflusstraktes entsprechen, wird die Ebstein-Anomalie in der vorliegenden Arbeit dieser Kategorie zugeordnet²⁴. Der Anteil von Rechtsobstruktionen an allen angeborenen Herzfehlern liegt bei 9.8 bis 17.4 Prozent^{16,25–27}.

1.2.2.3 Systemischer rechter Ventrikel

Bei der Transposition der großen Arterien (d-TGA) entspringt die Aorta aus dem rechten, der Truncus pulmonalis aus dem linken Ventrikel. Die beiden Kreisläufe sind dementsprechend komplett voneinander getrennt, sodass sauerstoffarmes Blut nicht in die Lunge und oxygeniertes Blut nicht in den Systemkreislauf gelangt. Neben Notfallmanövern wie der Ballonatrioseptektomie und dem Offenhalten des Ductus arteriosus hat sich seit den späten Achtzigerjahren die atriale Switch-Operation als Standard-Korrekturverfahren durchgesetzt. Zuvor waren die in den späten Fünfziger- und frühen Sechzigerjahren entwickelten Vorhofumkehroperationen nach Senning oder Mustard die Verfahren der Wahl, die heutzutage nur noch in Einzelfällen angewandt werden^{24,28}. Dabei wurden die Vorhöfe so umgeleitet, dass das Blut aus dem Systemkreislauf in den linken, das oxygenierte Blut aus den Lungen in den rechten Ventrikel fließt. Der rechte Ventrikel übernimmt dabei die Systemperfusion, weshalb diese Gruppe als systemischer rechter Ventrikel bezeichnet wird. Auch bei der kongenital-korrigierten TGA (cc-TGA), bei der zusätzlich die Ventrikel vertauscht sind, muss der rechte Ventrikel den Systemkreislauf antreiben. Die d-TGA macht etwa 2.2 bis 4.5 Prozent, die cc-TGA etwa 1 Prozent der angeborenen Herzfehler aus^{16,29}.

1.2.2.4 Koronaranomalien

In diese Kategorie fällt das sehr seltene Bland-White-Garland-Syndrom, auch als AL-CAPA (Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery) bezeichnet. Die linke Koronararterie entspringt aus der Lungenarterie, führt also sauerstoffarmes Blut. Außerdem fließt das Blut aufgrund der Druckverhältnisse aus dem rechten Koronargefäß über Kollateralen und die linke Koronararterie in die Pulmonalgefäße, was als Steal-Syndrom bezeichnet wird¹⁹.

1.3 Ventrikuläre Assistssysteme (VAD)

Als ventrikuläre Assist Systeme (ventricular assist device, VAD) werden mechanische oder elektromechanische Systeme bezeichnet, die die Pumpfunktion eines insuffizienten Herzens unterstützen oder sogar komplett übernehmen können. Die klinische Klassifikation der Assist-Systeme wird anhand des Ventrikels vorgenommen, der vom System unterstützt wird. Hierbei wird die morphologisch rechte Herzkammer mit einem Right Ventricular Assist Device (RVAD) und die linke Herzkammer mit einem Left Ventricular Assist Device (LVAD) unterstützt. Wird die Funktion beider Ventrikel unterstützt bzw. übernommen, so spricht man von einem Biventricular Assist Device (BiVAD). Von einem kompletten künstlichen Herzen (total artificial heart, TAH) unterscheidet sich ein VAD dadurch, dass das eigene Herz des Patienten im Körper verbleibt.

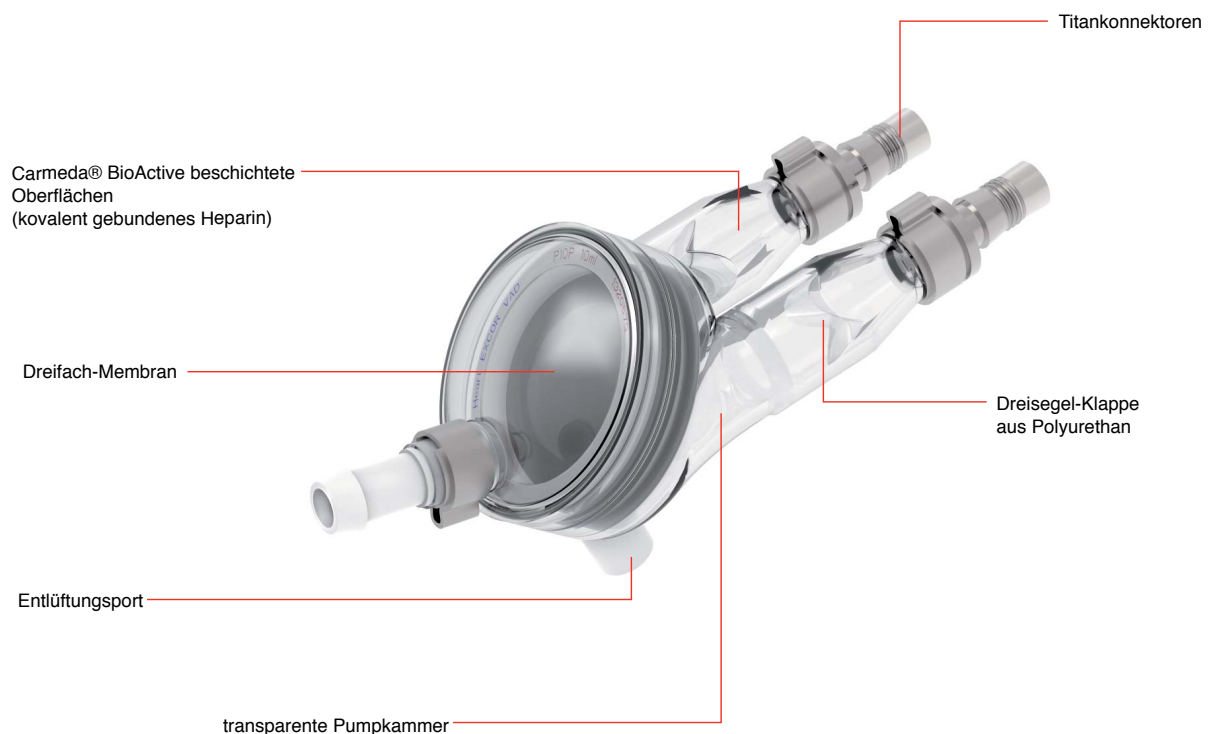


Abbildung 1 - Pumpe des Herzunterstützungssystems EXCOR® Pediatric der Firma Berlin Heart GmbH, © Berlin Heart GmbH



Abbildung 2 - Antriebssystem Ikus der Firma Berlin Heart GmbH, © Berlin Heart GmbH

1.3.1 Parakorporale, pulsatile Assist-systeme

Bei parakorporalen Systemen verbleibt die Pumpeinheit außerhalb des Brustkorbes. Ein Beispiel für ein solches System stellt das Excor® Pediatric der Firma Berlin Heart (Berlin, Deutschland) dar, das in Abbildung 1 dargestellt ist. Bei diesem handelt es sich um das sowohl am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) als auch weltweit am meisten verwendete Assist-System im pädiatrischen Bereich^{12,14,30}. Das Excor® Pediatric wird mit Hilfe von zwei Kanülen transthorakal mit dem Herzen verbunden. Eine Kanüle wird dabei an den Einlasskonnektor angeschlossen und

führt das aus dem Herzen kommende Blut dem VAD zu. Sie kann sowohl in die Herzspitze (apikal) als auch alternativ in den Vorhof (atrial) implantiert werden. Über den Auslasskonnektor wird das Blut durch eine zweite Kanüle der Aorta bzw. der Arteria pulmonalis zugeführt. Als Vertreter der ersten Generation der Assist-Systeme handelt es sich beim Excor® Pediatric um ein pulsatile System, das die Pumpfunktion des Herzens nachahmt. Hierzu ist die Hauptkammer der Pumpeinheit durch eine Membran in eine Blut- und eine Luftkammer geteilt. In der Blutkammer wird das Blut durch Bewegungen der Membran angesaugt und ausgeworfen. Die Richtung des Blutflusses wird dabei durch zwei Polyurethanklappen gesteuert. Die Bewegung der Membran wird über die Luftkammer initiiert. Diese ist über einen Silikonschlauch mit einer pneumatischen Pumpe verbunden, die in der Luftkammer abwechselnd einen Über- und einen Unterdruck erzeugt. Ein Überdruck senkt die Membran und presst das Blut aus der Blutkammer, ein Unterdruck hebt die Membran und saugt Blut in die Kammer. Die Pumpe sowie die elektronische Steuereinheit befinden sich in einer Antriebseinheit, dem sogenannten Ikus (siehe Abbildung 2), der nur eine geringe Mobilität gewährleistet. Ab einer Pumpengröße von 60 ml steht außerdem ein mobiles Antriebssystem zur Verfügung, das eine mehrstündige Mobilität ermöglicht. Alle mit Blut in Kontakt kommenden Oberflächen sind mit

einer Heparin-Beschichtung versehen, um thrombembolischen Komplikationen vorzubeugen. Das Excor® Pediatric System bietet verschiedene Pumpengrößen an (10, 15, 25, 30, 50 und 60 ml), die je nach Körpergewicht und -größe des Patienten ausgewählt werden. Es erlaubt somit eine lückenlose Versorgung vom Neugeborenen bis ins Erwachsenenalter. Vor allem junge Patienten mit einem schmalen Thorax werden mit extrakorporalen Systemen versorgt, da es außer dem Berlin Heart zum momentanen Zeitpunkt keine miniaturisierten Systeme für den intrathorakalen Gebrauch bei Kindern gibt³¹.

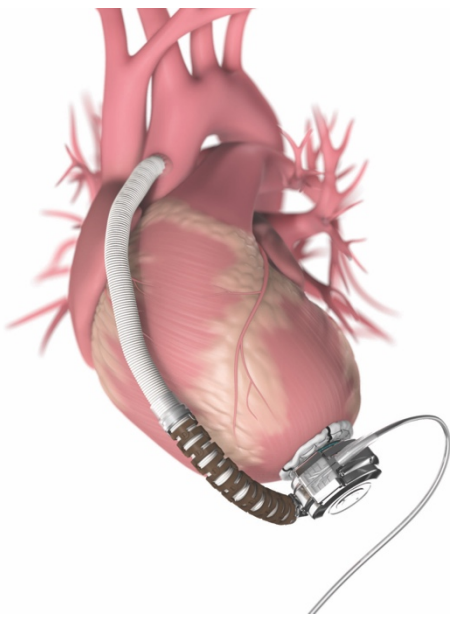


Abbildung 3 - HVAD®-Assistsystem der Firma HeartWare. Zu sehen ist die links-apikale Implantation. Quelle: <https://www.heartware.com/resources> (Zugriff am 22.02.2017)

1.3.2 Intrakorporale, kontinuierliche Assistsysteme

Ab der zweiten Generation kommen mittlerweile hauptsächlich intrathorakale Assistsysteme zum Einsatz, bei denen die Pumpeinheit in den Thorax implantiert wird. Das Blut wird dabei durch zentrifugale oder axiale Pumpen gefördert, sodass ein kontinuierlicher Fluss resultiert. Bei Erwachsenen hat sich ein Trend zur vermehrten Implantation intrakorporaler Assistsysteme entwickelt. So wurden seit dem Jahr 2006 über 17.000 kontinuierliche gegenüber 957 pulsatile Systemen implantiert⁶. Im pädiatrischen Bereich ist dieser Trend auch erkennbar, allerdings nicht in dieser Deutlichkeit.

Laut PEDIMACS-Register wurden seit 2012 120 pulsatile und 179 kontinuierliche Assistsysteme bei pädiatrischen Patienten implantiert. 74.1 Prozent der pulsatile Systeme wurden bei Patienten unter sechs Jahren implantiert, während 96.3 Prozent der kontinuierlichen Assistsysteme bei Patienten von mindestens sechs Jahren zum Einsatz kamen¹⁴. Ein Grund dafür ist die Größe der kontinuierlichen Assistsysteme, die eine Implantation erst ab einer gewissen Körpergröße zulassen³⁰, so zum Beispiel der HeartWare HVAD der Firma HeartWare Inc. (Miami Lakes, USA), der mit seiner Pumpengröße für Kinder ab dem sechsten Lebensjahr und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg bzw. ab einer Körperoberfläche von 1.2 m² zugelassen ist (siehe Abbildung 3). In einer aktuellen Studie konnte belegt werden, dass 12 Kinder mit einem Körpergewicht von 13.5 bis 23 kg mittels HeartWare-System versorgt werden konnten³². Hierbei handelt

Einleitung

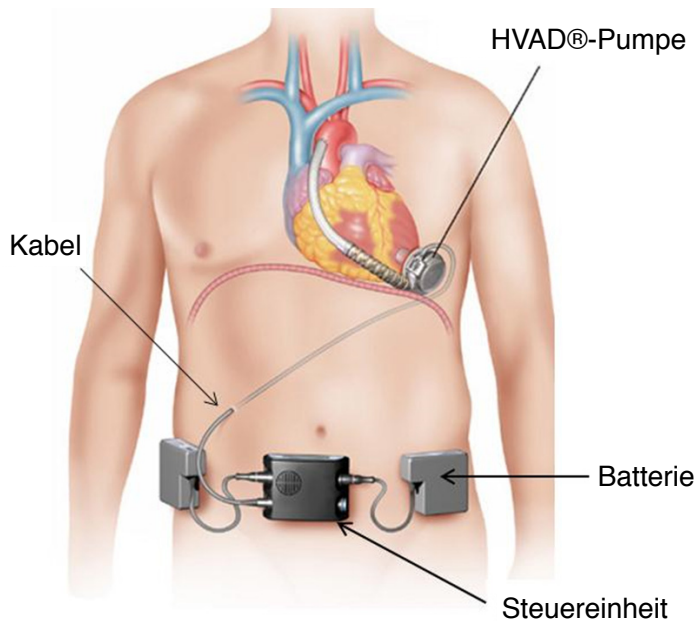


Abbildung 4 - HVAD®-Pumpe mit Verbindungskabel zu Steuereinheit und Batterien. Aus „HeartWare Ventricular Assist System – Patient Manual“ – Beschriftungen ins Deutsche übersetzt.

es sich um eine zentrifugale Pumpe. Die Einlasskanüle bildet mit der Pumpe eine Einheit und wird apikal implantiert, die Auslasskanüle wird dann mit der Aorta anastomosiert. Der HVAD lässt sich perikardial platzieren, sodass operativ keine Tasche angelegt werden muss. Lediglich das Antriebskabel, das die Pumpe mit den Batterien sowie der Steuereinheit verbindet, muss trans-thorakal nach außen gelegt werden. Die 1.1 kg schwere Steuereinheit inklusive Batterien kann dann in einer

Tasche um den Bauch getragen werden, was den Patienten eine viel größere Mobilität im Vergleich zu parakorporalen Assist-Systemen ermöglicht (siehe Abbildung 4)³³.

1.3.3 Indikationen

Das Handbuch des Berlin Heart Excor® Pediatric lässt folgende Indikationen zur Implantation eines Assist-Systems zu: „*Akute oder chronische, konservativ nicht beherrschbare Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese im Stadium III oder IV nach NYHA mit voraussichtlich kurz- bis langfristigem Unterstützungsbedarf zur rechts-, links- oder biventrikulären Herzunterstützung.*“³¹ Drei mögliche Ziele einer solchen Assist-Therapie sind dabei benannt. Wird das Assist-System dazu genutzt, die Wartezeit bis zu einer Herztransplantation zu unterstützen, spricht man von bridge to transplant (BTT). Bridge to recovery (BTR) bezeichnet das temporäre Implantieren eines Assist-Systems, das den Herzmuskel bis zur Erholung entlasten soll. Patienten, die ohne Aussicht auf Erholung Kontraindikationen für eine Herztransplantation aufweisen, werden im Rahmen der destination therapy (DT) dauerhaft und auf unbestimmte Zeit mit einem VAD versorgt³¹.

1.4 Einsatz von Assist-Systemen bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Fragestellungen

Die Implantationszahlen von ventrikulären Assist-Systemen bei Kindern sind in den letzten Jahren stark angestiegen¹². Die absoluten Zahlen sind im Vergleich zu Erwachsenen

Einleitung

jedoch gering und obwohl die Anzahl an Publikationen zu diesem Thema stetig zunimmt, ist die Studienlage noch nicht sehr umfangreich. Viele Ergebnisse beruhen auf Erfahrungsberichten einzelner Zentren oder Einzelfallbeschreibungen^{34–36}. Diese unterscheiden wiederum nur selten zwischen angeborenen Herzfehlern und anderen Ursachen der terminalen Herzinsuffizienz. Viele Veröffentlichungen zeigen ein deutliches Überwiegen der (vor allem dilatativen) Kardiomyopathien (KMP)^{12,35,37–40}. Tatsächlich machen die Kardiomyopathien mit steigendem Alter einen größer werdenden Anteil der Indikation für eine Herztransplantation aus. So zeigt sich hinsichtlich der Indikation zur Herztransplantation bei Säuglingen unter einem Jahr ein Verhältnis von 54 zu 41 Prozent zwischen AHF und KMP, während es bei Kindern zwischen 11 und 17 Jahren bei 23 zu 65 Prozent liegt⁴¹. Patienten mit der Diagnose Kardiomyopathie unterscheiden sich jedoch von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Die angeborenen Herzfehler haben komplexe anatomische und physiologische Verhältnisse zur Folge. Viele dieser Patienten sind bereits mehrfach voroperiert. Voroperationen werden allerdings – neben der Diagnose eines angeborenen Herzfehlers per se – bereits mit einem höheren Mortalitätsrisiko unter Assist-Therapie assoziiert^{42,43}. Außerdem leiden Patienten mit AHF häufiger an Komorbiditäten, die sich entweder als Folge des zugrundeliegenden Herzfehlers entwickeln oder die im Rahmen vieler Krankenhausaufenthalte erworben wurden. Weitere Fehlbildungen sind wahrscheinlich, die gegebenenfalls ein Risiko bei der Implantation von Assist-Systemen darstellen⁴⁴. Almond et al. zeigten in ihrer Auswertung der Daten von über 200 Assist-Patienten beispielsweise auf, dass die Mortalität bei angeborenem Herzfehler mit 47 Prozent deutlich über dem Durchschnitt von 25 Prozent liegt¹². Somit ist zu hinterfragen, ob sich Erkenntnisse aus Studien, die die gesamte pädiatrische Kohorte betrachten, ohne Weiteres auf die komplexe Gruppe der angeborenen Herzfehler übertragen lassen.

Ein Ziel dieser Arbeit soll es daher sein, die aus Literatur und der klinischen Praxis bekannten Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität unter Assist-Therapie auf ihre Anwendbarkeit bei Patienten mit angeborenem Herzfehler zu evaluieren, um so den Therapieerfolg einschätzen zu können. Eine Übersicht dieser Risikofaktoren ist in Abbildung 5 gezeigt.

Einleitung

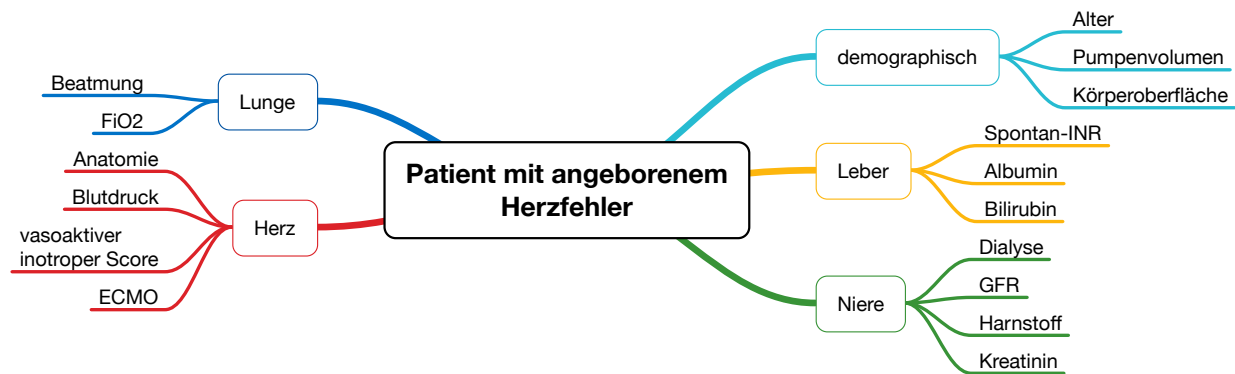


Abbildung 5 - Parameter zur Risikoeinschätzung der Assist-Therapie bei Patienten mit angeborenem Herzfehler. ECMO – extrakorporale Membranoxygenierung; FiO₂ – fraktionierter Sauerstoff; GFR – glomeruläre Filtrationsrate, INR – international normalized ratio des Quick-Wertes, MAD – mittlerer arterieller Druck; VIS - vasoaktiver inotroper Score

Almond et al. benutzten den Bilirubinwert sowie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR – berechnet aus dem Kreatininwert) als Parameter für ein multiples Organversagen. Sie konnten zeigen, dass diese Werte signifikant mit einer höheren Mortalität assoziiert waren¹². Analog dazu sollen als weitere mögliche Parameter für ein Organversagen der Albuminwert und der Spontan-INR für die Funktion der Leber sowie der Harnstoffwert und der Dialysestatus für die Nierenleistung überprüft werden. Des Weiteren sollen der Beatmungsstatus sowie der Anteil des applizierten Sauerstoffes zur Beurteilung der Lungenfunktion dienen. Die von Fan et al. beschriebene Abhängigkeit von Inotropika zur Aufrechterhaltung eines suffizienten Kreislaufes als Risikofaktor⁴² soll mit Hilfe des vasoaktiven inotropen Scores nach Gaies et al.⁴⁵ ermittelt werden. Miera et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen Pumpengröße des VAD im Verhältnis zur Körperoberfläche und dem Auftreten von thromboembolischen Komplikationen³⁰, Almond et al. konnten eine Korrelation zwischen Pumpengröße bzw. Alter und Mortalitätsrate nachweisen¹², sodass auch diese Faktoren berücksichtigt werden. Die zugrundeliegende Anatomie hängt von der Art und Ausprägung des jeweiligen Herzfehlers ab und stellt je nach physiologischen Folgen auch einen Risikofaktor in der Assist-Therapie dar. Besonders hervorzuheben sind Kinder mit univentrikulärer Anatomie, da bei diesen ein deutlich erhöhtes Mortalitäts- und Komplikationsrisiko im Rahmen einer Assist-Therapie besteht^{12,36,42,46}. Diese Diagnose ist zwar selten, macht jedoch 60-70 Prozent aller Patienten aus, die aufgrund eines angeborenen Herzfehlers für eine Herztransplantation gelistet werden⁴¹.

Eine essentielle Frage in der Assist-Therapie ist die nach dem optimalen Implantationszeitpunkt. Dieser ist abhängig vom Verlauf der Herzinsuffizienz. Im PEDIMACS-Register

Einleitung

werden Patienten diesbezüglich in sieben verschiedene Profile eingeteilt. Profil 1 beschreibt dabei beispielsweise Patienten im kritischen kardiogenen Schock, die eine rasch auftretende lebensbedrohliche Hypotension, einen steigenden Bedarf an inotropen Substanzen und in Folge ein progressives Organversagen zeigen. Dem Profil 2 hingegen werden Patienten zugeordnet, deren Herzfunktion trotz Therapie mit Inotropika kontinuierlich abnimmt. Profil 3 umfasst Patienten, die unter inotroper Therapie klinisch stabil bleiben. Diese drei Profile beschreiben 95,7 Prozent aller Assist-Patienten. Ein Wechsel in ein anderes Profil ist möglich, zum Beispiel im Rahmen akuter Verschlechterung (Profil 1) bei vorher klinischer Stabilität unter Inotropika (Profil 3)¹⁴. Es ist naheliegend, dass bei Patienten in Profil 2 und 3 für die Wahl des richtigen Implantationszeitpunktes mehr Zeit bleibt als für Patienten in Profil 1. Doch unabhängig vom zeitlichen Rahmen, der für Entscheidung bleibt, soll in jedem Fall ein „zu spät“ genauso vermieden werden, wie ein „zu früh“. Eine zu späte Implantation eines Assist-Systems kann aufgrund eines bereits eingetretenen Organversagens das Mortalitätsrisiko deutlich steigern. Eine zu frühe Implantation kann den Patienten jedoch einem unnötigen Komplikationsrisiko aussetzen¹². In dieser Arbeit soll daher auch der richtige Implantationszeitpunkt ermittelt werden.

Nach wie vor werden Assist-Therapien – vor allem bei komplexen angeborenen Herzfehlern – nur in spezialisierten Zentren angeboten^{6,12}. Die erste Implantation eines Berlin Heart Excor® Pediatric in den Vereinigten Staaten von Amerika erfolgte beispielsweise im Jahr 2000⁴⁰. Am Deutschen Herzzentrum Berlin arbeitet man bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern bereits seit 1990 mit ventrikulären Assist-Systemen von Berlin Heart und führte hier weltweit die ersten Implantationen von Assist-Systemen bei Kindern durch⁴⁷. Ohne auf Erfahrungen anderer Häuser zurückgreifen zu können, stellten die ersten Behandlungen dieser Art eine Pionierleistung dar. Vor allem die ersten Jahre waren daher eine große Herausforderung. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit soll deswegen die Veröffentlichung von Erfahrungen aus den letzten 27 Jahren im Umgang mit VADs bei AHF und den daraus gewonnenen Erkenntnissen sein.

Auf Grund der Lernkurve ist es sinnvoll, den Zeitraum vor dem Jahr 2000 gesondert zu betrachten, da bis zu diesem Zeitpunkt eine Reihe Veränderungen auf technischer, operativer und therapeutischer/postoperativer Ebene vorgenommen wurde: Technische Ver-

änderungen beinhalten zum Beispiel die Verbesserung der Heparinbeschichtung (Carmeda® BioActive Surface, Carmeda AB, Upplands Väsby, Schwerden) und eine Modifizierung der Kanülen des Berlin Hearts. Auf operativer Ebene wurde die Kanülierung bei LVADs von atrial auf apikal umgestellt. Die damit einhergehende effektivere Leerung des linken Ventrikels führte auch zu einer Entlastung des rechten Herzens und machte so die risikoreichere BiVAD-Implantation in vielen Fällen überflüssig. Auf therapeutischer Ebene wurde zum einen das Gerinnungsmanagement angepasst: Zur Überwachung der Heparinaktivität diente vor dem Jahr 2000 die Aktivierte Gerinnungszeit (ACT), danach die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Außerdem erhalten Patienten nun niedermolekulares statt unfraktioniertem Heparin. Des Weiteren wird eine frühe Mobilisierung fokussiert, sodass Patienten früher extubiert und deren Drainagen früher entfernt werden⁴⁷.

1.5 Zusammenfassung der Fragestellungen

Im Rahmen dieser Arbeit soll folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

- 1) Welche Erfahrungen wurden am DHZB in den letzten 27 Jahren im Rahmen der Assist-Therapie bei angeborenen Herzfehlern gemacht?
- 2) Lassen sich die aus Literatur und Klinik bekannten Risikofaktoren einer Assist-Therapie auf Patienten mit angeborenen Herzfehlern übertragen?
- 3) Was ist der optimale Zeitpunkt, um bei Patienten mit angeborenem Herzfehler die Implantation eines Assist-Systems vorzunehmen?

2 Methodik

2.1 Studienpopulation

Für diese Arbeit wurden alle Patienten mit einem angeborenen Herzfehler identifiziert, die in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des DHZB in Behandlung waren und zwischen dem 01.01.1990 und dem 28.02.2017 auf Grund von terminaler Herzinsuffizienz mit einem VAD versorgt wurden. Die Patienten durften zum Zeitpunkt der Implantation das 18. Lebensjahr nicht überschritten haben. Insgesamt konnten so 37 Patienten identifiziert werden.

2.2 Datenerhebung und -messung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Ein Großteil der Daten konnte mit Hilfe des Klinikinformationssystems der Nexus AG (Donaueschingen, Deutschland), dem Programm m.life® der medisite GmbH (Hannover, Deutschland) und dem emtek Patientendaten-Management-Systems (emtek-PDMS, Emtek Health Care Systems Inc., Tempe, USA) den digitalisierten Patientenakten und –kurven entnommen werden. Bei Patienten, deren Implantationsdatum vor dem Jahr 1998 lag, wurde auf die archivierten Akten zurückgegriffen.

2.3 Zielgrößen

2.3.1 Patientencharakteristika

Es wurden die folgenden Patientencharakteristika erfasst: Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche (KOF) und Zeitpunkt der Implantation des Unterstützungssystem (jeweils die letzten vorhandenen Daten vor der Operation. Die Körperoberfläche wurde mit der Formel nach Mosteller errechnet:

$$BSA [m^2] = \sqrt{\frac{\text{Körpergewicht [kg]} \times \text{Körpergröße [cm]}_{48}}{3600}}$$

Des Weiteren wurden das verwendete Gerät, der Gerätetyp (rechts-, links- oder biventrikuläre Unterstützung), das Volumen der Pumpkammer, die Unterstützungsdauer und das primäre und sekundäre Outcome der Behandlung erhoben. Verwendete Geräte waren das Berlin Heart Excor® Pediatric sowie der HeartWare®. Beim Gerätetyp wurde eine rechtsventrikuläre Unterstützung als linksventrikulär eingeordnet, sofern der rechte Ventrikel als Systemventrikel arbeitete. Als primäres Outcome wurden Ereignisse definiert, die

zu einer Explantation des VAD, führten. Diese waren der Tod am Gerät, die erfolgreiche Herztransplantation oder die erfolgreiche Entwöhnung vom Unterstützungssystem. Zusätzlich gab es die Möglichkeit, dass Patienten am 28.02.2017 noch am VAD waren. Der Einfachheit halber wurden die Outcomegruppen „Herztransplantation“, „Entwöhnung“ und „noch am VAD“ zur Gruppe „überlebt“ zusammengefasst. Die Unterstützungsdauer wurde vom Zeitpunkt der Implantation des Gerätes bis zum Zeitpunkt des primären Outcomes (s.o.) bzw. dem Erreichen des 28.02.2017 registriert. Als sekundäres Outcome wurden Komplikationen definiert, die im Rahmen der VAD-Behandlung beim Patienten auftraten. Diese wurden in die Gruppen thrombembolisches Ereignis, Blutung, Infektion und Organversagen eingeteilt.

Die Patienten wurden ihrem Alter entsprechend in die drei Gruppen Neugeborene (Alter unter 30 Tage), Säuglinge (älter als 30 Tage bis einschließlich zwölf Monate) und Kinder (ab 13 Monate bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) eingeteilt. Außerdem wurden die zugrundeliegenden Diagnosen sowie das Stadium nach INTERMACS⁶ erfasst. Die Diagnosen der Patienten wurden in die Gruppen uni- bzw. biventrikuläre Herzfehler eingeordnet. Die zum Zeitpunkt der Implantation vorliegende Palliationsstufe nach Norwood wurde bei den univentrikulären Herzfehlern ebenfalls erfasst.

Des Weiteren wurde in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Implantation des VAD eine Einteilung in zwei Zeitgruppen vorgenommen. Bei Patienten in Zeitgruppe 1 erfolgte die Implantation des VAD bis zum einschließlich 31.12.1999, bei Patienten in Zeitgruppe ab dem 01.01.2000.

2.3.2 Parameter und Laborwerte

Folgende Parameter wurden erhoben: Der mittlere arterielle Druck (MAD), die arterielle Sauerstoffsättigung (p_sO_2), der Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2), die Art und Dauer der Beatmung und der fraktionierte Sauerstoff (FiO_2). Weiterhin wurde auf das Vorhandensein einer systemischen Infektion und die Abhängigkeit von einer Dialyse bzw. einer ECMO-Unterstützung sowie deren Dauer vor der Implantation geachtet.

Laborwerte, die bestimmt wurden, waren: NT-proBNP, Harnstoff, Transaminasen (ALT und AST), Bilirubin (gesamt und konjugiert), Gesamteiweiß, Albumin, INR, Natrium und der pH-Wert. Des Weiteren konnte mit Hilfe des erhobenen Kreatininwertes die GFR berechnet werden. Dazu wurde die Schwartz-Formel verwendet:

$$GFR = k \times \frac{\text{Körpergröße [cm]}}{\text{Kreatininkonzentration [mg/dl]}}^{49}$$

Der Korrekturfaktor k ist abhängig vom Alter des Kindes. Er beträgt für Frühgeborene bis zum ersten Lebensjahr 0.33, für Reifgeborene bis zum ersten Lebensjahr 0.45, für Kinder bis zu zwölf Jahren sowie für weibliche Jugendliche 0.55 und für männliche Jugendliche 0.7.

Außerdem wurde der VIS nach Gaies et al. bestimmt, der die Abhängigkeit des Herzkreislauf-Systems von vasoaktiven Substanzen beschreibt. Er wurde 1995 als inotroper Score (IS) von Wernovsky et al. zur Quantifizierung des Einsatzes inotroper Substanzen bei Neugeborenen und Säuglingen eingeführt⁵⁰ und 2010 von Gaies et al. zum VIS weiterentwickelt⁴⁵. Zur Bestimmung des VIS wurden aus den Patientenkurven die zum Zeitpunkt der Implantation verabreichten Substanzen und Dosen bestimmt und mit folgender Formel umgerechnet:

$$VIS = \text{Dopamin}(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + \text{Dobutamin}(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + 10 \times \text{Milrinon}(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + 100 \times \text{Epinephrin}(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + 100 \times \text{Norepinephrin}(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + 10000 \times \text{Vasopressin}(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min})^{45}$$

2.4 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programms SPSS® Statistics (Version 24.0 für Mac) der Firma IBM (Armonk, USA) durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Analyse sowie die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit dem Programm Prism (Version 7.0a für Mac) der GraphPad Software Incorporation (La Jolla, USA) erstellt. Für Baumdiagramme wurden die Programme yEd Graph Editor (Version 3.16) der yWorks GmbH (Tübingen, Deutschland) sowie MindNode (Version 2.5) der IdeasOnCanvas GmbH (Wien, Österreich) herangezogen. Alle anderen Grafiken wurden mit Pages (Version 4.0.5) der Apple Inc. (Cupertino, USA) erzeugt.

Alle Variablen sind als Mediane mit Minimal- und Maximalwert angegeben. Da aufgrund der kleinen Stichprobengröße ein Großteil der Variablen nicht normalverteilt war, wurde für den Vergleich der metrischen Variablen der Mann-Whitney U-Test, bei qualitativen Variablen der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter fünf Prozent lag (p -Wert < 0.05).

2.5 Ethikvotum

Für diese Studie liegt ein Ethikvotum der Charité vor (Antragsnummer EA2/050/15, Bewilligung am 22.04.2015).

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Es konnten 37 Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren in die Studie eingeschlossen werden. Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten des Patientenkollektivs. Insgesamt konnte eine kumulative Unterstützung von 3285 Tagen (neun Jahre) erreicht werden, wobei die Spannweite von einigen Stunden (0 Tage) bis 842 Tage reichte.

Tabelle 1 - Übersicht über die demographischen Daten der Kohorte

Variable	Zusammenfassung	Wert*
Gesamt	n	37
Geschlecht	männlich [%]	21 [56.8]
Alter (Monate)		30,8 [0.2-204.48]
Neugeborene	n [%]	4 [10.8]
Säuglinge	n [%]	8 [21.6]
Kinder	n [%]	25 [67.6]
Körpergewicht (kg)		11.8 [3-52]
Körpergröße (cm)		87 [49-173]
Körperoberfläche (m ²)		0.53 [0.2-1.55]
Unterstützungsdauer (Tage)	kumulativ	3285 15 [0-842]

*sofern nicht anders angegeben: Median [Spannweite]

In Tabelle 2 sind die präoperativ erhobenen Patientendaten und Laborwerte aufgeführt. Sieben Patienten (18.9 Prozent) wurden vor der Implantation des VAD mit einer ECMO unterstützt, 28 Patienten (75.7 Prozent) waren beatmungs-, sechs Patienten (16.2 Prozent) dialysepflichtig.

3.1.1 Diagnosen

Abbildung 6 zeigt die zugrundeliegende Anatomie der angeborenen Herzfehler im Patientenkollektiv sowie die Palliationsstufe der Univentrikel. Bei den univentrikulären Herzfehlern waren die morphologisch rechten am häufigsten. Von diesen sieben Patienten waren zum Implantationszeitpunkt zwei (28.6 Prozent) mit einem Blacklock-Taussig-Shunt versorgt, zwei (28.6 Prozent) Patienten hatten eine Glenn-Anastomose, vier Patienten (57.1 Prozent) hatten bereits eine Fontan-Operation im Sinne der kompletten Palliation erhalten. Zwei (50 Prozent) der vier Patienten mit univentrikulärer linker Herzkammer hatten eine Fontan-Operation, je ein Patient (25 Prozent) hatte eine Glenn-Operation und einen BT-Shunt erhalten. Von den drei Patienten mit komplett unbalanciertem AV-Kanal war einer (33.3 Prozent) auf der Stufe Norwood I, zwei Patienten (66,6 Prozent) waren fontanisiert. Details zur Anatomie der einzelnen Patienten sowie zu den erfolgten

Ergebnisse

Voroperationen lassen sich aus Tabelle 3 (Univentrikel) sowie Tabelle 4 (biventrikuläre Herzfehler) entnehmen.

Tabelle 2 - Übersicht über die präoperativ erhobenen Patientendaten und Laborwerte der Kohorte

Variable	Zusammenfassung	Wert*
präimplantative Patientendaten		
ECMO vor Implantation	Anzahl Patienten [%]	7 [18.9]
Dauer der ECMO-Unterstützung (Tage)		3 [1-9]
Reanimationspflichtigkeit	Anzahl Patienten [%]	20 [54.1]
MAP (mmHg)		44 [19-65]
Vasoaktiver Inotroper Score		17.5 [0-200]
Beatmung vor Implantation	Anzahl Patienten [%]	28 [75.7]
Dauer der Beatmung (Tage)		1 [0-37]
fraktionierter Sauerstoff		0.9 [0.3-1]
Sauerstoffpartialdruck (mmHg)		72.7 [15-327]
Dialyse vor Implantation	Anzahl Patienten [%]	6 [16.2]
Hämofiltration	Anzahl Patienten [%]	4 [10.8]
Peritonealdialyse	Anzahl Patienten [%]	2 [5.4]
GFR (ml/min/1,73m ²)		55.83 [16.07-141.17]
präimplantative Laborwerte		
NT-proBNP (pg/ml)		31697 [5401-128729]
Harnstoff (mg/dl)		63 [13-204]
Bilirubin gesamt (mg/dl)		1.6 [0.34-23.1]
Bilirubin konjugiert (mg/dl)		0.76 [0.19-10.82]
AST (U/l)		113 [4.47-3926]
ALT (U/l)		34.5 [4.3-977]
Gesamteiweiß (g/dl)		5.5 [2.9-8.4]
Albumin (g/dl)		3.17 [1.4-5.1]
INR		1.9 [0.96-5.9]
pH		7.45 [7.11-7.61]
Natrium (mmol/l)		137.5 [121.6-158]

*sofern nicht anders angegeben: Median [Spannweite]

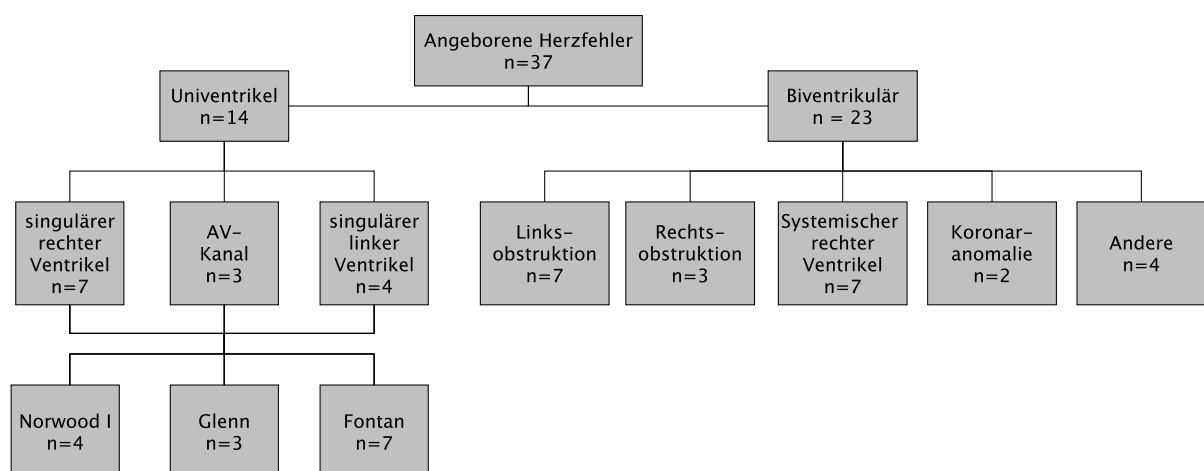


Abbildung 6 - Übersicht über die Anatomie der angeborenen Herzfehler der Kohorte sowie bei den Univentrikeln die Palliationsstufe

Ergebnisse

Tabelle 3 - Detaillierte Auflistung aller Fehlbildungen sowie der korrigierenden Voroperationen der Patienten mit univentrikulärer Anatomie

Fehlbildung		Voroperationen
Univentrikuläre Herzfehler (n=14)		
linksventrikulär (n=4)		
1	DILV, l-TGA, Pulmonalstenose	Fontan
2	singulärer LV, TAC, TAPVC	Glenn
3	DILV, TA, PS, d-TGA, VSD	Fontan
4	hypoplastischer RV bei TA, PA, Koronarsinusose, ASD	Norwood (BT-Shunt)
AV-Kanal (n=3)		
1	unbalancierter cAVSD, Heterotaxie-Syndrom, AoB-Hypoplasie	Norwood (BT-Shunt), AoB-Erweiterung, ECMO-Implantation
2	cAVSD, Heterotaxie-Syndrom, d-TGA, MI, TI, Kontinuität der MK zur PK	Fontan, MK-Rekonstruktion
3	unbalancierter cAVSD, Heterotaxie-Syndrom, d-TGA, TAPVC	Fontan
rechtsventrikulär (n=7)		
1	HLHS, MA	Fontan
2	HLHS, MS, AA	Glenn
3	HLHS, TKI	Fontan, TK-Rekonstruktion
4	HLHS, MA, AA	Norwood (BT-Shunt)
5	HLHS, Endokardfibroelastose, AS, AoB-Hypoplasie, LVOTO, VSD	Glenn
6	MA, d-TGA, ASD	Damus-Kaye-Stansel-Operation, Norwood (BT-Shunt), ECMO-Implantation
7	DORV, Mitraldysplasie, d-TGA, ASD, VSD	Fontan

AA – Aortenatresie, AoB – Aortenbogen, AS – Aortenstenose, ASD – atrialer Septumdefekt, cAVSD – kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt, DILV – double inlet left ventricle, DORV – double outlet right ventricle, d-TGA – dextro Transposition der großen Arterien, ECMO – extrakorporale Membranoxygenierung, HLHS – hypoplastisches Linksherzsyndrom, l-TGA – levo-TGA, LV – linker Ventrikel, LVOTO – Obstruktion des linken Ausflusstraktes, MA – Mitralatresie, MI – Mitralinsuffizienz, MK – Mitralklappe, MS – Mitralstenose, PA – Pulmonalatresie, PK – Pulmonalklappe, RV – rechter Ventrikel, TA – Trikuspidalatresie, TAC – truncus arteriosus communis, TAPVC – totale Lungenvenenfehlöffnung, TI – Trikuspidalinsuffizienz, VSD – Ventrikelseptumdefekt

Ergebnisse

Tabelle 4 - Detaillierte Auflistung aller Fehlbildungen sowie der korrigierenden Voroperationen der Patienten mit biventrikulärer Anatomie

Fehlbildung		Voroperationen
Biventrikuläre Herzfehler (n=23)		
Linksobstruktion (n=7)		
1	vAS	AK-Ersatz, ECMO
2	vAS, svAS, Koronarostienstenose links	ECMO
3	vAS	AK-Ersatz
4	ISTA, AoB-Dyoplasie, ASD, PDA, PFO	ISTA-Resektion, PDA-Ligatur
5	vAS, ISTA, Endokardfibrose	
6	LVOTO, unterbrochener AoB, ASD, VSD	EzE-Anastomose
7	Shone-Komplex: Parachute-MK, MS, bikuspidale AK, vAS, AoB-Hypoplasie	AK-Ersatz Autograft, AK-Ersatz mechanisch, ECMO-Implantation
Rechtsobstruktion (n=3)		
1	TK-Hypoplasie, PA mit intaktem Septum, Koronarsinusoide, PDA	
2	Fallot-Tetralogie, TI	BT-Shunt, Fallot-Korrektur, PA-Allograft,
3	Ebstein-Anomalie, ASD	
Systemischer rechter Ventrikel (n=7)		
1	d-TGA, VSD, Monokoronarostium	Senning-OP
2	d-TGA, ASD, VSD	Mustard-OP
3	d-TGA, PS, VSD, LVOTO, AV-Block III	Senning-OP, LVOTO-Resektion
4	d-TGA, MI, LVOTO, AI, ISTA, VSD	Senning-OP, LVOTO-Resektion, Aortenisthmusplastik, Aneurysmaresektion
5	cc-TGA, MI, TI, PHT, ASD, VSD	TK-Ersatz
6	cc-TGA, ISTA, AoB-HP, ASD, VSD	ISTA-Resektion, Aortenrekonstruktion, ECMO
7	cc-TGA, sbvPS, kong. AV-Block III, Monokoronarostium, ASD, VSD	sbv-PS-Resektion, ECMO
Koronaranomalie (n=2)		
1	Bland-White-Garland-Syndrom	Reimplantation der linken Koronararterie
2	Bland-White-Garland-Syndrom	Reimplantation der linken Koronararterie
Andere (n=4)		
1	Fibrom im LV, MI, TI, VSD	Tumoresektion
2	VSD	
3	DORV, d-TGA, unterbrochener AoB, VSD	Senning-OP, Aortenerweiterung und End-zu-End-Anastomose
4	cAVSD	cAVSD-Korrektur, ECMO

AoB – Aortenbogen, AI – Aorteninsuffizienz, AK – Aortenklappe, ASD – atrialer Septumdefekt, cAVSD – kompletter artioventrikulärer Septumdefekt, cc-TGA – kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien, DORV – double outlet right ventricle, d-TGA – dextro TGA, ECMO – extrakorporale Membranoxygenierung, EzE – End-zu-End, ISTA – Aortenisthmusstenose, LV – linker Ventrikel, LVOTO – Obstruktion des linken Ausflusstraktes, MI – Mitralinsuffizienz, MK – Mitralklappe, MS – Mitralstenose, PA – Pulmonalarterie, PDA – persistierender ductus arteriosus, PHT – pulmonale Hypertonie, PS – Pulmonalstenose, sbvPS – subvalvuläre PS, svAS – supra-valvuläre Aortenstenose, TI – Trikuspidalinsuffizienz, TK – Trikuspidalklappe, vAS – valvuläre AS, VSD – Ventrikelseptumdefekt

Ergebnisse

3.1.2 Verwendete Geräte

In Abbildung 7 werden die verschiedenen Modelle der Assistsysteme sowie deren absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

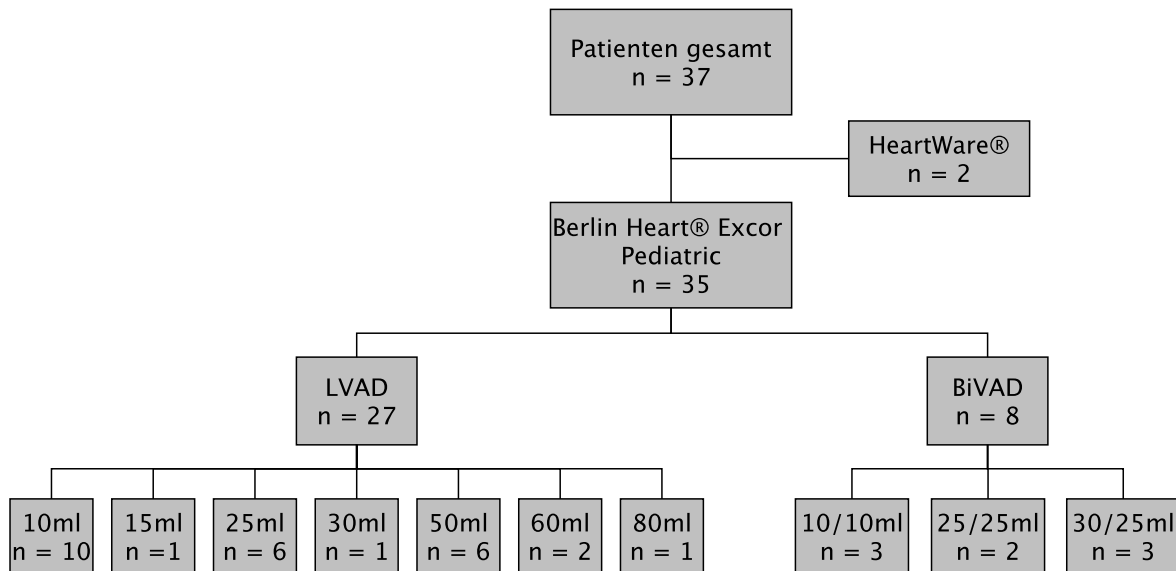


Abbildung 7 - Übersicht über die verschiedenen Modelle und Pumpengrößen der LVAD und BiVAD. Bei den BiVADs gibt der erste Wert die Größe der linksventrikulären, der zweite Wert die Größe der rechtsventrikulären Pumpe an.

Das Berlin Heart® Excor wurde deutlich häufiger implantiert und zu einem Großteil als LVAD. Die am häufigsten vertretenen Pumpengrößen waren die 10-Milliliter-, die 25-Milliliter- sowie die 50-Milliliter-Pumpe. Es fanden außerdem insgesamt 33 Pumpenwechsel des Berlin Heart® Excor bei zusammen 12 Patienten statt. Dabei entfielen auf je einen Patienten zwölf und fünf Pumpenwechsel, auf zwei Patienten je zwei und drei Pumpenwechsel und auf sechs Patienten je ein Pumpenwechsel.

3.1.3 Outcome, Gesamtmortalität und Frühmortalität

Abbildung 8 zeigt eine quantitative Übersicht des Outcomes nach Assist-Implantation. Eine Übersicht über die Frühmortalität nach 3, 7, 14 und 30 Tagen sowie deren Anteil an der Gesamtmortalität zeigt Abbildung 9. Bereits nach sieben Tagen sind mit 11 verstorbenen Patienten 50 Prozent der Gesamtmortalität erreicht, nach 30 Tagen schon 72,7 Prozent, das entspricht 16 von 22 Verstorbenen.

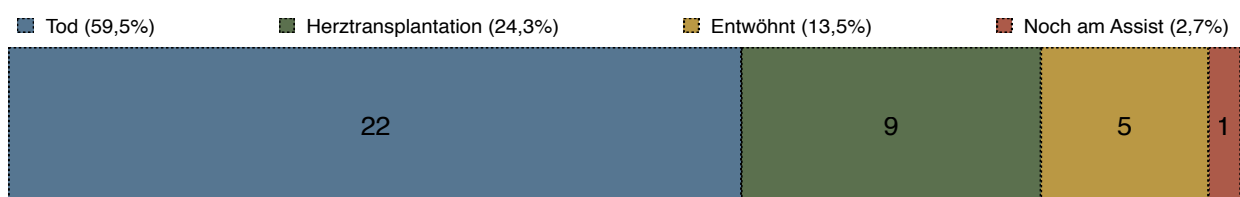


Abbildung 8 - Outcome der Unterstützung mit einem Assistsystem. Dargestellt sind absolute und relative Häufigkeiten.

Ergebnisse

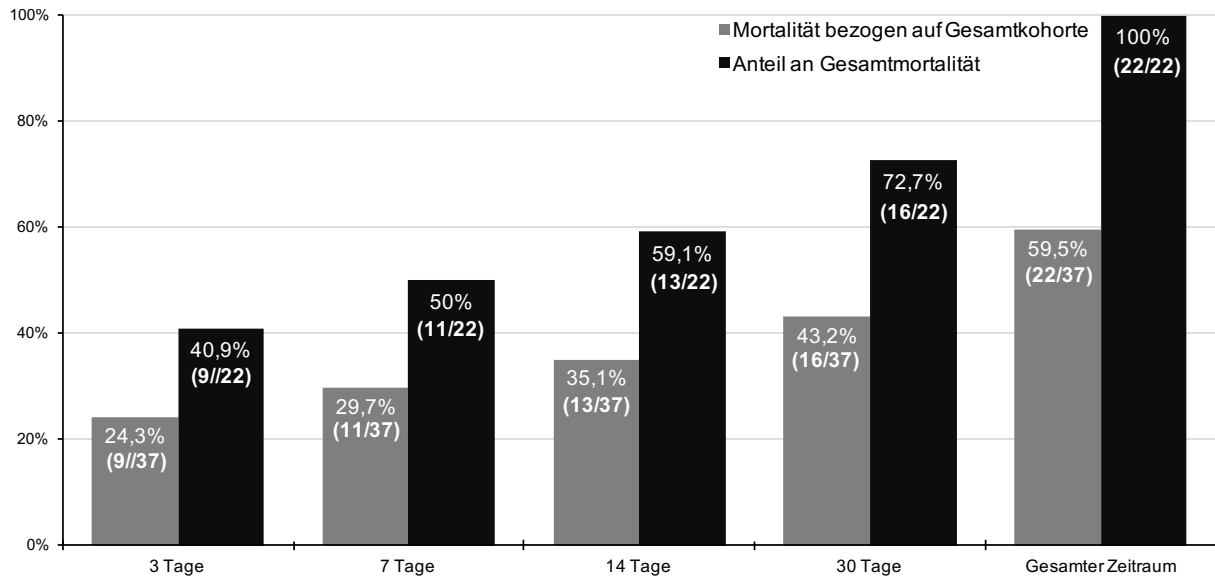


Abbildung 9 - Frühmortalität nach 3, 7, 14 und 30 Tagen (grau) sowie deren Anteil an der Gesamtmortalität (schwarz)

3.1.3.1 Kaplan-Meier-Kurven

Die Kaplan-Meier-Kurven für die gesamte Unterstützungszeit sowie für die ersten 60 Tage sind in Abbildung 10 und Abbildung 11 dargestellt.

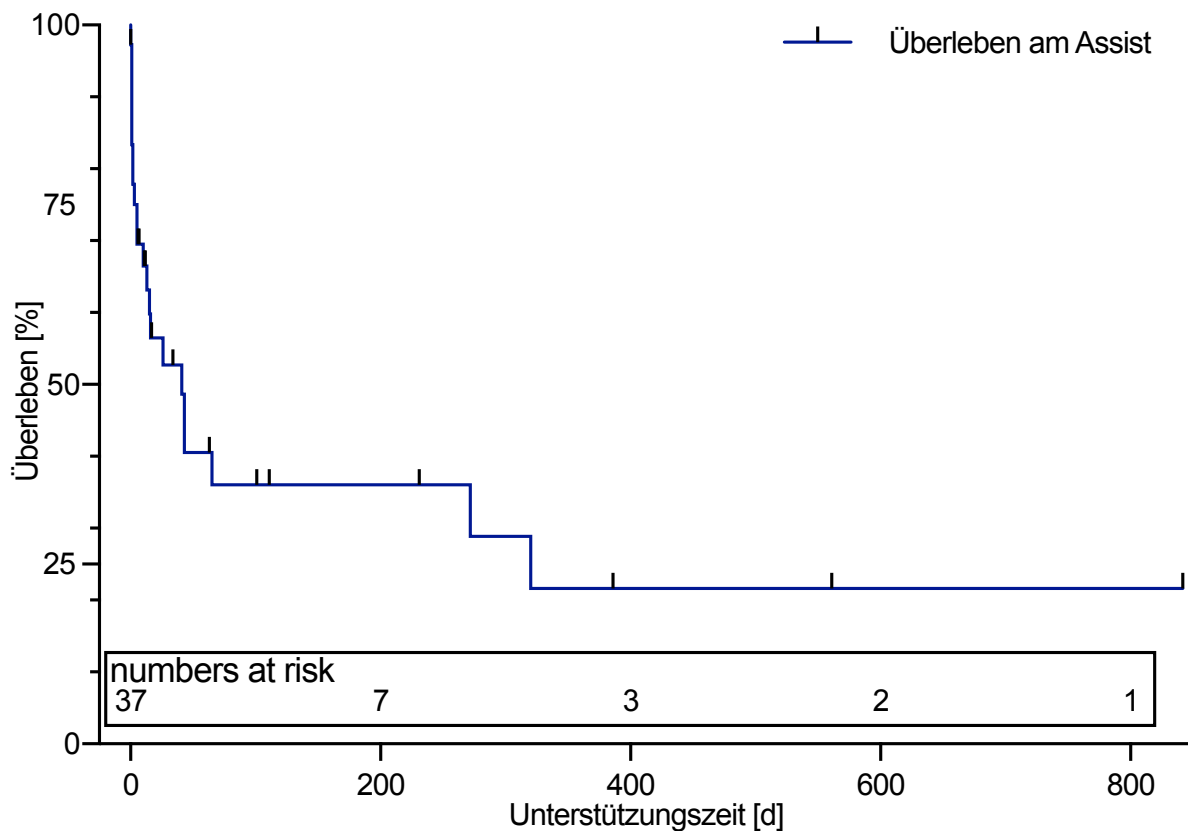


Abbildung 10 - Kaplan-Meier-Kurve für die gesamte Unterstützungsdauer in Tagen. Dargestellt sind das prozentuale Überleben im Verlauf der Assist-Therapie sowie die numbers at risk. Zensiert wurden Patienten, bei denen eine Herztransplantation durchgeführt wurde, die erfolgreich entwöhnt wurden oder die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Assist-System verblieben.

Ergebnisse

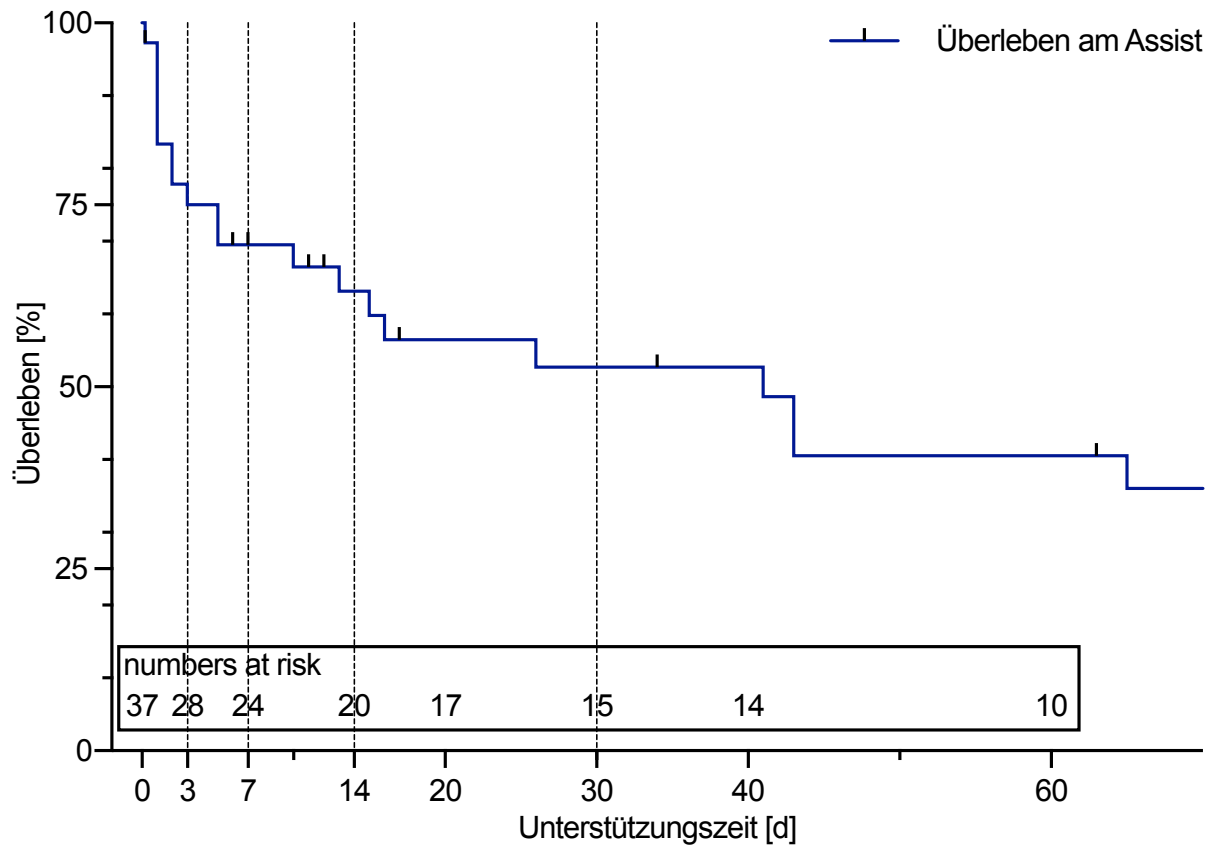


Abbildung 11 - Kaplan-Meier-Kurve für die ersten 60 Tage der Unterstützung sowie die numbers at risk. Hervorgehoben wurden die Tage 3, 7, 14 und 30. Zensiert wurden Patienten, bei denen eine Herztransplantation durchgeführt wurde, die erfolgreich entwöhnt wurden oder die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Assist-System verblieben.

3.1.3.2 Todesursachen

Tabelle 5 gibt Aufschluss über die Todesursachen. Die häufigste Todesursache war das Multiorganversagen gefolgt von der Sepsis. Ein Patient verstarb bei Kanülendislokation, ein weiterer durch Ventrikelperforation im Rahmen einer Drainageeinlage.

Tabelle 5 - Häufigkeiten der verschiedenen Todesursachen. Angegeben sind absolute und relative Werte.

Todesursache	Anzahl	Prozent
gesamt	22	100
akutes Organversagen	8	36.4
multipel	7	31.8
ARDS	1	4.5
Sepsis	4	18.2
iatrogen	1	4.5
technisch	1	4.5
thrombembolisch	3	13.6
zerebral	1	4.5
mesenterial	1	4.5
multipel	1	4.5
zerebrale Blutung	2	9.1
zerebrale Hypoxie	3	13.6

¹iatrogen: akzidentielle Ventrikelperforation; ²technisch: Kanülendislokation

Ergebnisse

3.1.3.3 Komplikationen

Tabelle 6 zeigt die Häufigkeiten der verschiedenen Komplikationen, die während der Behandlung mit einem kardialen Assistssystem auftraten. Insgesamt traten bei 25 Patienten Komplikationen auf. Jede Komplikation wurde dabei einzeln gewertet, es traten in der Summe 40 Komplikationen auf. Die häufigste Komplikation stellten thrombembolische Geschehen dar, wobei vor allem das Gehirn betroffen war. Das Nierenversagen mit anschließender Dialysepflichtigkeit war die zweithäufigste Komplikation, gefolgt von Blutungsereignissen und der Sepsis.

Tabelle 6 - Häufigkeiten der Komplikationen während der Assisttherapie. Angegeben sind absolute und relative Werte.

Komplikation	Anzahl	Prozent
gesamt	40	100
thrombembolisches Geschehen	17	42.5
zerebral	8	20
kardial	1	2.5
renal	3	7.5
lienal	1	2.5
iliakal	2	5
femoral	1	2.5
jugulär	1	2.5
Blutung	8	20
zerebral	2	5
pulmonal	3	7.5
gastrointestinal	1	2.5
thorakale Nachblutung	2	5
Organversagen	10	25
renal	7	17.5
pulmonal	2	5
hepatisch	1	2.5
Sepsis	5	12.5

3.2 Vergleich der Patientengruppen nach Outcome

In Tabelle 7 ist der Vergleich der präoperativ erhobenen Werte zwischen den beiden Outcomegruppen Tod und Überlebt dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen sich hinsichtlich des vasoaktiven inotropen Scores und des fraktionierten Sauerstoffs, der jeweils bei den Verstorbenen höher war, sowie in der Unterstützungszeit und der Dauer der präoperativen ECMO-Unterstützung, die bei den verstorbenen signifikant niedriger ausfällt. Außerdem zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anatomie. Von 14 Patienten mit univentrikulärem Herzen verstarben elf Patienten und drei Patienten überlebten, von den 23 Patienten mit biventrikulärer Anatomie verstarben elf Patienten und zwölf Patienten überlebten.

Tabelle 7 - Vergleich der präoperativ erhobenen Daten zwischen den Outcomegruppen Tod und Überlebt. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

Variable	Zusammenfassung	Tod*	Überlebt*	p-Wert
Demographische Daten				
Gesamt	n	22	15	-
Geschlecht	männlich, n	13	8	0.749
Alter (Monate)		50.1	30.8	0.725
Anatomie	univentrikulär, n	11	3	0.047
Körperoberfläche (m ²)		0.6	0.5	0.722
Volumen der Pumpe (ml)		25	25	0.162
Implantation vor 2000?	ja, n	11	3	0.09
Unterstützungszeit (Tage)		7.5	34	0.025
präoperative Patientendaten				
ECMO vor Implantation	ja, n	3	4	0.408
Zeit an der ECMO (Tage)		1	4.5	0.028
Reanimationspflichtigkeit	ja, n	12	8	1
MAP (mmHg)		43	49.5	0.178
VIS		34.8	10.6	0.017
Beatmung vor Implantation	ja, n	19	9	0.383
Dauer der Beatmung (Tage)		1	4	0.128
fraktionierter Sauerstoff		0.95	0.4	0.022
pO ₂ (mmHg)		72.7	67.9	1
GFR (ml/min/1,73m ²)		55.2	56.3	0.314
präoperative Laborwerte				
NT-proBNP (pg/ml)		24878.5	33427	0.203
Harnstoff (mg/dl)		65.5	56.8	0.137
Bilirubin gesamt (mg/dl)		2.4	1.3	0.094
Bilirubin konjugiert (mg/dl)		1.7	0.4	0.233
Gesamteiweiß (g/l)		4.9	6.3	0.07
Albumin (g/l)		2.9	3.6	0.197
AST (U/l)		85	147.5	0.595
INR		2.1	1.5	0.12

*sofern nicht anders angegeben: Median

Ergebnisse

Abbildung 12 zeigt die Mortalität unter Assist-Therapie nach Altersgruppe (Abbildung 12a) und nach Anatomie (Abbildung 12b). Die drei überlebenden Patienten mit univentrikulärer Anatomie waren männlich, 31 und 34 Monate bzw. zwölf Jahre alt und hatten als Diagnose ein HLHS. Die zwei jüngeren Patienten waren zum Zeitpunkt der VAD-Implantation auf eine Glenn-, der ältere Patient auf eine Fontan-Zirkulation umgestellt. Der Herztransplantation ging eine Unterstützungszeit von 0, 561 und 842 Tagen am Assist voraus. Eine weitere Patientin mit singulärem rechten Ventrikel (1.68 Monate, versorgt mit einem BT-Shunt) konnte 320 Tage mit einem Assist unterstützt werden, bevor sie verstarb. Die anderen UV-Patienten verstarben innerhalb von 0 bis 26 Tagen nach Assist-Implantation.

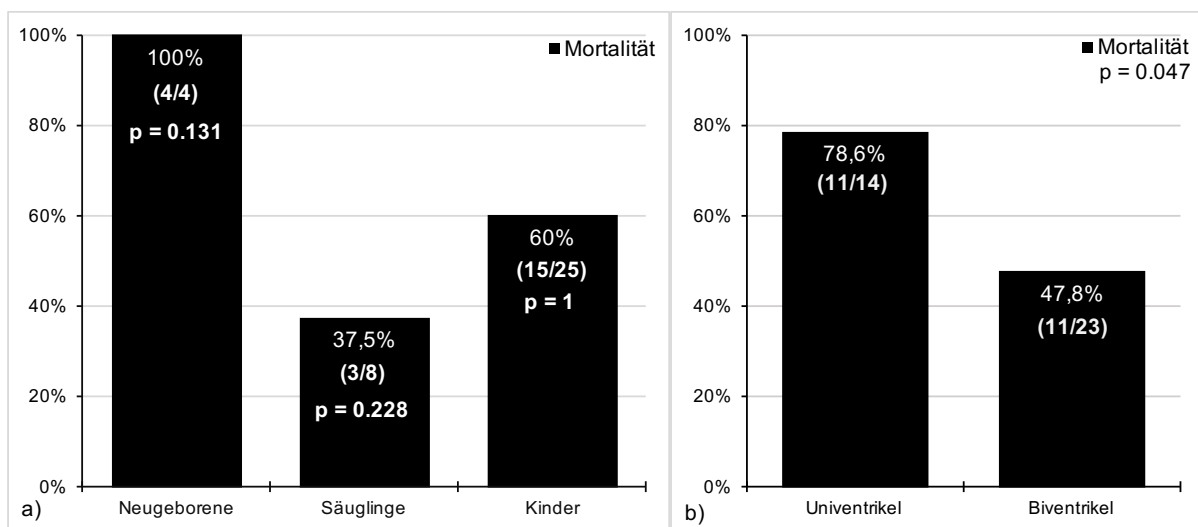


Abbildung 12 - Mortalität unter Assist-Therapie a) nach Altersgruppe b) nach Anatomie

3.3 Vergleich der Patienten nach Zeitpunkt des Versterbens

3.3.1 Vergleich nach Frühmortalität innerhalb von drei Tagen

Tabelle 8 zeigt den Vergleich der präoperativ erhobenen Laborwerte zwischen den Patienten, die innerhalb der ersten drei Behandlungstage verstarben und jenen, die die ersten drei Behandlungstage überlebten. Das Alter, die Körperoberfläche, die Unterstützungszeit und der Sauerstoffpartialdruck waren bei den Patienten, die innerhalb der ersten drei Tage verstarben, im Median signifikant niedriger. Alle vier Neugeborenen verstarben innerhalb der ersten drei Tage, das sind 44.4 Prozent aller in diesem Zeitraum Verstorbenen. Von 25 Kindern unter 18 Jahren verstarben drei (12 Prozent) innerhalb der ersten drei Tage, das entspricht 33.3 Prozent der 3-Tages-Frühmortalität.

Tabelle 8 - Vergleich der präoperativ erhobenen Laborwerte zwischen den Outcomegruppen „Frühmortalität innerhalb der ersten drei Tage“ und „Rest“. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

Variable	Zusammenfassung	3-Tages-Frühmortalität*	Rest*	p-Wert
Demographische Daten				
Gesamt	n	9	28	-
Geschlecht	männlich, n	4	17	0.458
Alter (Monate)		6.3	50.1	0.021
< 4 Wochen	ja, n	4	0	0.002
< 1 Jahr	ja, n	2	6	1
< 18 Jahren	ja, n	3	22	0.036
Anatomie	univentrikulär, n	5	9	0.438
Körperoberfläche (m²)		0.3	0.6	0.016
Volumen der Pumpe (ml)		10	25	0.165
Unterstützungszeit (Tage)		1	30	<0.001
präoperative Patientendaten				
ECMO vor Implantation	ja, n	0	7	0.16
Reanimationspflichtigkeit	ja, n	4	16	0.7
MAP (mmHg)		40	48.5	0.108
VIS		32.6	13.8	0.518
Beatmung vor Implantation	ja	8	20	0.648
Dauer der Beatmung (Tage)		2	1	0.892
fraktionierter Sauerstoff		0.9	0.9	0.461
pO₂ (mmHg)		38.2	76	0.026
GFR (ml/min/1,73m ²)		35	56.3	0.345
präoperative Laborwerte				
NT-proBNP (pg/ml)		13453	31853	0.355
Harnstoff (mg/dl)		63	61.5	0,895
Bilirubin gesamt (mg/dl)		1.8	1.6	0.534
Bilirubin konjugiert (mg/dl)		10.8	0.5	0.104
Gesamteiweiß (g/l)		4.9	5.6	0.187
Albumin (g/l)		3	3.4	1
AST (U/l)		113	115	0.543
INR		1.6	2	0.664

*sofern nicht anders angegeben: Median

Ergebnisse

3.3.2 Vergleich nach Frühmortalität innerhalb von sieben Tagen

Der Vergleich der präoperativ erhobenen Parameter zwischen den in den ersten sieben Tagen verstorbenen und den die ersten sieben Tage überlebenden Patienten lässt sich Tabelle 9 entnehmen. Die mediane Unterstützungszeit bei Patienten mit Frühmortalität ist signifikant niedriger. Außerdem verstarben alle vier Neugeborenen innerhalb der ersten sieben Tage.

Tabelle 9 - Vergleich der präoperativ erhobenen Laborwerte zwischen den Outcomegruppen „Frühmortalität innerhalb der ersten sieben Tage“ und „keine Frühmortalität innerhalb dieses Zeitraums“. Signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben.

Variable	Zusammenfassung	7-Tages-Mortalität*	Rest*	p-Wert
demographische Parameter				
Gesamt	n	11	26	-
Geschlecht	männlich, n	4	17	0.151
Alter (Monate)		8.1	41.1	0.173
< 4 Wochen	ja, n	4	0	0.005
< 1 Jahr	ja, n	2	6	1
< 18 Jahren	ja, n	5	20	0.122
Anatomie	univentrikulär, n	6	8	0.295
Körperoberfläche (m ²)		0.3	0.6	0.144
Volumen der Pumpe (ml)		15	25	0.754
Unterstützungszeit (Tage)		1	37.5	<0.001
präoperative Patientendaten				
ECMO vor Implantation	ja, n	0	7	0.08
Reanimationspflichtigkeit	ja, n	6	14	1
MAP (mmHg)		40	48.5	0.150
VIS		32.6	13.8	0.702
Beatmung vor Implantation	ja, n	10	18	0.329
Dauer der Beatmung (Tage)		1	1	0.410
fraktionierter Sauerstoff		0.8	0.9	0.439
pO ₂ (mmHg)		41.9	74.2	0.180
GFR (ml/min/1,73m ²)		46.2	56.3	0.456
präoperative Laborwerte				
NT-proBNP (pg/ml)		19564	32009	0.396
Harnstoff (mg/dl)		57	64	0.606
Bilirubin gesamt (mg/dl)		2.5	1.4	0.146
Bilirubin konjugiert (mg/dl)		6.6	0.5	0.081
Gesamteiweiß (g/l)		5.1	5.6	0.405
Albumin (g/l)		3	3.4	0.984
AST (U/l)		113	115	0.918
INR		1.8	2	0.687

*sofern nicht anders angegeben: Median

3.3.3 Vergleich nach Frühmortalität innerhalb von 14 Tagen

Ein Vergleich der präoperativ erhobenen Parameter zwischen den Outcomegruppen Tod bzw. Überleben innerhalb der ersten 14 Tage wird in Tabelle 10 abgebildet. Signifikante Unterschiede sind in der Unterstützungszeit sowie im mittleren arteriellen Blutdruck zu finden. Beide Werte waren bei den früh verstorbenen Patienten im Median niedriger. Patienten, die vor der Assist-Implantation per ECMO unterstützt wurden, verstarben nicht in den ersten 14 Tagen.

Tabelle 10 - Vergleich der präoperativ erhobenen Laborwerte zwischen den Outcomegruppen „Frühmortalität innerhalb der ersten 14 Tage“ und „keine Frühmortalität innerhalb dieses Zeitraums“. Signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben.

Variable	Zusammenfassung	14-Tages-Mortalität*	Rest*	p-Wert
demographische Daten				
gesamt	n	13	24	-
Geschlecht	männlich, n	6	15	0.489
Alter (Monate)		17.2	32.4	0.309
< 4 Wochen	ja, n	4	0	0.11
< 1 Jahr	ja, n	2	6	0.685
< 18 Jahre	ja, n	7	18	0.274
Anatomie	univentrikulär, n	7	7	0.3
Körperoberfläche (m ²)		0.5	0.5	0.239
Volumen der Pumpe (ml)		25	25	0.958
Unterstützungszeit (Tage)		2	42	<0.001
präoperative Patientendaten				
ECMO vor Implantation	ja, n	0	7	0.038
Reanimationspflichtigkeit	ja, n	7	13	1
MAP (mmHg)		39	49	0.016
VIS		37.2	13.5	0.185
Beatmung vor Implantation	ja, n	12	16	0.22
Dauer der Beatmung (Tage)		1	1	0.689
fraktionierter Sauerstoff		0.9	0.7	0.184
pO ₂ (mmHg)		44.4	74.2	0.35
GFR (ml/min/1,73m ²)		46.2	56.3	0.275
präoperative Laborwerte				
NT-proBNP (pg/ml)		13453	32718	0.149
Harnstoff (mg/dl)		57	64	0.798
Bilirubin gesamt (mg/dl)		2.4	1.4	0.218
Bilirubin konjugiert (mg/dl)		6.6	0.5	0.081
Gesamteiweiß (g/l)		5.1	5.6	0.358
Albumin (g/l)		3.1	3.4	0.633
AST (U/l)		113	115.5	0.882
INR		1.8	2	0.62

*sofern nicht anders angegeben: Median

Ergebnisse

3.3.4 Vergleich nach Frühmortalität innerhalb von 30 Tagen

Die vergleichende Darstellung der präoperativ erhobenen Werte zwischen Patienten mit und ohne 30-Tages-Mortalität ist Tabelle 11 zu entnehmen. Signifikante Unterschiede zeigen sich hinsichtlich der Diagnose, so verstarben 71.4 Prozent der Patienten mit univentrikulärem Herzfehler innerhalb der ersten 30 Tage. Außerdem machen sie einen Anteil von 62.5 Prozent der Gruppe der in den ersten 30 Tagen Verstorbenen aus. Auch die ECMO-Unterstützung unterscheidet sich signifikant. Bei sieben der 21 Patienten (33.3 Prozent), die die ersten 30 Tage überlebten, kam eine ECMO zur Anwendung, jedoch keine bei den früh Verstorbenen. Außerdem verstarben alle vier Neugeborenen innerhalb der ersten 30 Tage. Die Unterstützungsdauer, der MAP sowie der NT-proBNP-Wert waren bei den früh Verstorbenen signifikant niedriger.

Tabelle 11 - Vergleich der präoperativ erhobenen Laborwerte zwischen den Outcomegruppen „Frühmortalität innerhalb der ersten 30 Tage“ und „Rest“. Signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben.

Variable	Zusammenfassung	30-Tages-Mortalität*	Rest*	p-Wert
demographische Daten				
gesamt	n	16	21	-
Geschlecht	männlich	8	13	0.519
Alter (Monate)		32.6	30.8	0.584
< 4 Wochen	ja, n	4	0	0.028
< 1 Jahr		2	6	0.423
< 18 Jahren		10	15	0.726
Anatomie	univentrikulär, n	10	4	0.023
Körperoberfläche (m ²)		0.6	0.5	0.408
Volumen der Pumpe (ml)		25	25	0.986
Unterstützungszeit (Tage)		2.5	43	<0.001
präoperative Patiendendaten				
ECMO vor Implantation	ja, n	0	7	0.012
Reanimationspflichtigkeit	ja, n	9	11	1
MAP (mmHg)		39.5	49	0.042
VIS		30	13	0.155
Beatmung vor Implantation	ja, n	14	14	0.415
Dauer der Beatmung (Tage)		1	1	0.654
fraktionierter Sauerstoff		0.9	0.7	0.194
pO ₂ (mmHg)		46.3	75.3	0.396
GFR (ml/min/1,73m ²)		50.8	56.3	0.282
präoperative Laborwerte				
NT-proBNP (pg/ml)		19037	45441	0.013
Harnstoff (mg/dl)		60	63	0.753
Bilirubin gesamt (mg/dl)		2.6	1.3	0.127
Bilirubin konjugiert (mg/dl)		2.5	0.4	0.062
Gesamteiweiß (g/l)		4.9	5.7	0.267
Albumin (g/l)		3.1	3.6	0.716
AST (U/l)		82	149	0.286
INR		1.9	1.9	0.881

*sofern nicht anders angegeben: Median

Ergebnisse

3.4 Vergleich der Patienten nach Zeitpunkt der Implantation

Tabelle 12 zeigt den Vergleich zwischen den Patienten in Zeitgruppe 1 (VAD-Implantation bis einschließlich 31.12.1999) und den Patienten der Zeitgruppe 2 (VAD-Implantation ab dem 01.01.2000).

Tabelle 12 - Vergleich der präoperativ erhobenen Werte nach Implantationszeitpunkt (Zeitgruppe 1 - Implantation des VAD bis einschließlich 31.12.1999; Zeitgruppe 2 - Implantation des VAD ab 01.01.2000). Signifikante Werte sind fett hervorgehoben.

Variable	Zusammenfassung	Zeitgruppe 1*	Zeitgruppe 2*	p-Wert
demographische Daten				
gesamt	Anzahl	14	23	-
Geschlecht	männlich	8	13	1
Alter (Monate)		64.6	30.8	0.324
Anatomie	univentrikulär, n	4	10	0.314
Körperoberfläche (m ²)		0.7	0.5	0.355
Volumen der Pumpe (ml)		30	25	0.094
Unterstützungszeit (Tage)		4	26	0.019
Outcome	überlebt, n	3	12	0.09
3-Tages-Mortalität	ja, n	7	2	0.014
7-Tages-Mortalität	ja, n	8	3	0.008
14-Tages-Mortalität	ja, n	9	4	0.006
30-Tages-Mortalität	ja, n	9	7	0.086
präoperative Patientendaten				
ECMO vor Implantation	ja, n	0	7	0.031
Reanimationspflichtig	ja, n	7	13	1
MAP (mmHg)		43	46	0.758
VIS		36.9	13.8	0.166
Beatmung vor Implantation	ja, n	11	17	0.689
Dauer der Beatmung (Tage)		1	2	0.068
fraktionierter Sauerstoff		1	0.7	0.171
pO ₂ (mmHg)		61	73.8	0.559
GFR (ml/min/1,73m²)		46.3	68.9	0.044
präoperative Laborwerte				
NT-proBNP (pg/ml)		-	31697	-
Harnstoff (mg/dl)		60	63	0.853
Bilirubin gesamt (mg/dl)		1.5	1.7	0.758
Bilirubin konjugiert (mg/dl)		2.2	0.5	0.588
Gesamteiweiß (g/l)		5.6	5.5	0.540
Albumin (g/l)		3.4	3.1	0.278
AST (U/l)		77	145.5	0.199
INR		1.5	2	0.289

*sofern nicht anders angegeben: Median

Die glomeruläre Filtrationsrate war vor dem Jahr 2000 signifikant niedriger, die Frühmortalität innerhalb von drei, sieben und 14 Tagen höher. Je elf Patienten verstarben vor und nach 2000, das entspricht einer Mortalität von 78.6 Prozent in der frühen und einer Mortalität von 47.8 Prozent in der späten Episode. Es fallen 77.8 Prozent der Drei-Tages-Frühmortalität, 72.7 Prozent der Sieben-Tages-Frühmortalität und 69.2 Prozent der 14-

Ergebnisse

Tages-Frühmortalität in den frühen Implantationszeitraum, das entspricht 63.6 Prozent, 72.7 Prozent bzw. 81.8 Prozent der Gesamtmortalität in dieser Episode. Im späten Implantationszeitraum fallen 18.2 Prozent, 27.3 Prozent bzw. 36.4 Prozent der Gesamtmortalität auf die Drei-Tages-, Sieben-Tages- bzw. 14-Tages-Frühmortalität. Die mediane Unterstützungszeit in den frühen Jahren ist signifikant niedriger. Alle sieben Patienten, die mit einer ECMO unterstützt wurden, wurden nach dem 1.1.2000 behandelt und machen somit 30.4 Prozent der Fälle in diesem Zeitraum aus.

3.4.1 Vergleich der Todesursachen und Komplikationen nach Implantationszeitpunkt

In Abbildung 13 sind die häufigsten Komplikationen und Todesursachen vor und nach dem 31.12.1999 bzw. deren Anteil an der jeweiligen Gesamtheit der Ereignisse (Komplikation bzw. Tod) dargestellt.

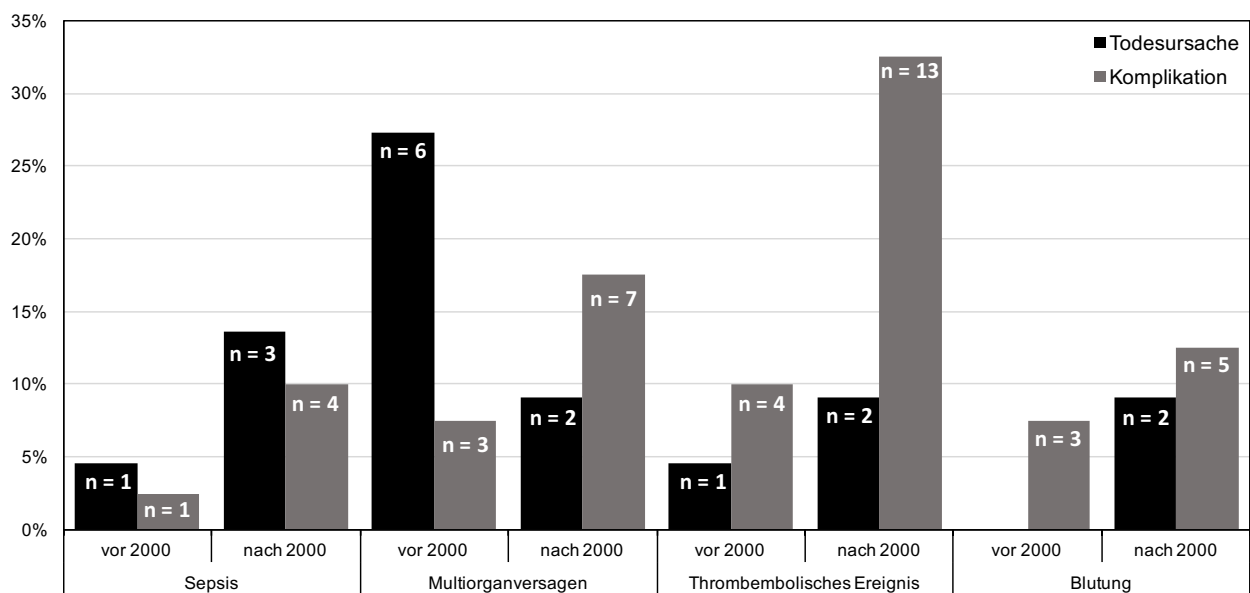


Abbildung 13 - Die häufigsten Todesursachen und Komplikationen, deren Anteil an der Gesamtanzahl der Ereignisse „Tod“ bzw. „Komplikation“ und ihre Verteilung auf die Zeiträume vor bzw. nach dem 31.12.1999. Nicht dargestellt: Todesursachen vor 2000: Iatrogene Ätiologie (n=1; 4,5%), technisches Versagen (n=1; 4,5%), zerebrale Hypoxie (n=1; 4,5%). Todesursachen nach 2000: zerebrale Hypoxie (n=2; 9,1%).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden, retrospektiven Studie zum Outcome von Kindern mit einem angeborenen Herzfehler unter VAD-Therapie konnten für das Verständnis und die Bildung von Therapiekonzepten wichtige Ergebnisse erzielt werden.

4.1.1 Klinische Ergebnisse und Verlauf

Mit einer maximalen Unterstützungszeit von 842 Tagen (2.3 Jahren) konnte gezeigt werden, dass eine mechanische Langzeitunterstützung von Kindern mit einem angeborenen Herzfehler bis zur Transplantation oder Erholung des Herzens auch über mehrere Jahre möglich ist. Dieser Wert liegt weit über den in der Literatur beschriebenen Werten nach Morales et al. (144 Tage), De Rita et al. (219 Tage), Weinstein et al. (363 Tage), Almond et al. (435 Tage) und Fan et al. (591 Tage)^{12,42,43,46,51}. Die mediane Unterstützungszeit von 15 Tagen hingegen stellt sich im Literaturvergleich eher kurz dar (vgl.: 35 Tage nach Fan et al., 40 Tage nach Almond et al., 41 Tage nach Morales et al.^{12,42,43}) und weist darauf hin, dass einerseits ein Langzeitsupport möglich ist, andererseits aber auch viele Patienten nur kurz von einem Assist-System unterstützt werden.

4.1.1.1 Mortalität

Die auf das Gesamtkollektiv bezogene Mortalität von 59.5 Prozent liegt deutlich über den aus der Literatur bekannten Werten der kinder-kardiologischen Vergleichsgruppe der (dilatativen) Kardiomyopathien als Ursache der terminalen Herzinsuffizienz. Almond et al. konnten für die Vergleichsgruppe eine Mortalität von 25 Prozent aufzeigen, bei Fan et al. liegt die entsprechende Mortalität bei 27 Prozent^{12,42}. Morales et al. veröffentlichten eine Studie, die sich ebenfalls mit der VAD-Therapie bei angeborenen Herzfehlern beschäftigte. Die Mortalität lag hier mit 50.9 Prozent unter dem Wert der vorliegenden Arbeit. Die Unterstützungszeit bei Morales et al. war allerdings geringer als in dieser Studie (zehn bis 144 Tage vs. 0 bis 842 Tage)⁴³. Bedenkt man außerdem, dass das Deutsche Herzzentrum Berlin Vorreiter in der VAD-Therapie bei Kindern war und betrachtet vor allem den Zeitraum ab dem 01.01.2000, also nach Abschluss der initialen Lernkurve, so ergibt sich eine sehr ähnliche Mortalität von 47.8 Prozent. Der Kontrast zwischen der Mortalität

in den verschiedenen Patientenkollektiven veranschaulicht die besonderen Herausforderungen und die Schwierigkeiten, die Kinder mit angeborenen Herzfehlern nach wie vor an die behandelnden Ärzte stellen.

4.1.1.2 Frühmortalität

Auffällig ist die Verteilung der Mortalität nach dem zeitlichen Verlauf. So treten 50 Prozent aller Todesfälle in der ersten Woche, knapp drei Viertel aller Todesfälle im ersten Monat nach Implantation eines Assist-Systems auf. Auch Almond et al. untersuchten in ihrer Kohorte von 204 Patienten die Frühmortalität am Assist. Sie war definiert als Tod innerhalb von zwei Monaten nach Assist-Implantation. Es zeigte sich bei einer Gesamt-Frühmortalität von 20.6 Prozent eine signifikant höhere Frühmortalität bei Patienten mit angeborenem Herzfehler im Vergleich zur Gruppe mit dilatativer Kardiomyopathie (41 Prozent vs. 12 Prozent; $p < 0.001$).¹² Die Frühmortalität nach 30 Tagen bei Fan et al. betrug 18.5 Prozent, allerdings wurde im Rahmen der entsprechenden Auswertung nicht zwischen den verschiedenen Ursachen der terminalen Herzinsuffizienz unterschieden. Der Anteil der angeborenen Herzfehler an der Kohorte betrug 25 Prozent⁵². Die Daten der vorliegenden Studie unterscheiden sich davon deutlich: Zum einen war die Gesamt-Frühmortalität höher, zum anderen war die Frühmortalität in den ersten 30 Tagen unter Patienten mit univentrikulärer Anatomie signifikant höher als die bei biventrikulären Herzfehlern (62.5 Prozent vs. 37.5 Prozent; $p = 0.023$). Cassidy et al. hingegen berichteten von einer ähnlich hohen Frühmortalität (68.8 Prozent aller Todesfälle) in den ersten 30 Tagen⁵³ und Weinstein et al. zeigten ebenfalls eine höhere Frühmortalität unter Patienten mit univentrikulärem Herzfehler im Vergleich zu biventrikulärer Anatomie. Des Weiteren konnten sie darlegen, dass ein Großteil (63 Prozent) der Patienten, die den frühen Zeitraum (14 Tage) nach Assist-Implantation überlebten, erfolgreich bis zur Herztransplantation unterstützt werden konnte⁴⁶. Die Daten aus der vorliegenden Studie zeigen sehr ähnliche Werte für den Zeitraum von 14 Tagen (62.5 Prozent; 15 von 24 Patienten) und höhere Werte für den Zeitraum von 30 Tagen (71.4 Prozent; 15 von 21 Patienten). Für diese Zahlen scheint vor allem die Patientenauswahl verantwortlich zu sein. Wir konnten feststellen, dass jene Patienten, die früh verstarben, kritischer krank waren als jene, die die ersten 30 Tage nach Assist-Implantation überlebten: Es waren signifikant sowohl mehr Patienten mit univentrikulärer Anatomie als auch mehr Neugeborene in der Frühmortalitätsgruppe vertreten ($p = 0.023$ bzw. $p = 0.028$). Als klinischer Parameter konnte festgestellt werden, dass der mittlere arterielle Druck in dieser Gruppe signifikant niedriger ($p = 0.042$)

war. Außerdem waren die Patienten mehrfach voroperiert. Es scheint also gerade in den ersten 30 Tagen nach Beginn einer Assist-Therapie ein besonders kritischer und determinierender Zeitraum zu bestehen, der vor allem für präimplantativ besonders kranke Patienten ein hohes Mortalitätsrisiko aufweist. Darauf deutet auch die mediane Unterstützungszeit hin, die bei den Verstorbenen mit 7.5 Tagen deutlich in den frühen Zeitraum fiel, während sie bei den Überlebenden jenseits der 30-Tage-Grenze lag ($p=0.025$). Dies zeigt noch einmal auf, wie schwer krank die Patienten sind. Sie können innerhalb kürzester Zeit ein Herz-Kreislauf-Versagen entwickeln und bedürfen dann sofortiger Intensivtherapie mit Kreislaufersatzverfahren (ECMO). Im Hinblick auf die Frühmortalität und den richtigen Implantationszeitpunkt lässt dies den Schluss zu, dass die früh verstorbenen Kinder entweder zum Zeitpunkt der Implantation des VAD schon zu krank waren oder mit der Assist-Implantation zu lange gezögert wurde. Die Tatsache, dass alle Patienten, die eine ECMO-Unterstützung erfuhren, diesen kritischen Zeitraum überlebten, lässt vermuten, dass man mit einer ECMO-Therapie vor der Assist-Implantation jenes Mortalitätsrisiko effektiv senken konnte.

4.1.1.3 Todesursachen und Komplikationen

Die häufigste Todesursache war mit 31.8 Prozent der Todesfälle das Multiorganversagen. Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur, wo Häufigkeiten zwischen sechs und 43.8 Prozent angegeben werden^{12,38,42,46,53,54}. Das Organversagen machte außerdem 25 Prozent aller Komplikationen aus. Blume et al. erhoben bei ihrer Auswertung der Pedimacs-Datenbank einen ähnlich hohen Wert von 23.9 Prozent⁵⁴.

Die Sepsis stellte die zweithäufigste Todesursache (18.2 Prozent aller Todesfälle) und die vierthäufigste Komplikation (12.5 Prozent aller Komplikationen) dar. Bezüglich der Todesfälle unterscheidet sich dieser Wert etwas von den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten zwischen 6.7 und 12.5 Prozent^{42,53} und liegt somit höher. Die Einordnung als Komplikation ist ungleich komplizierter, da in vielen Studien das Ereignis „größere Infektion“ (Original: „major infection“⁵⁵) nach INTERMACS-Kriterien ermittelt wurde, welches das Ereignis Sepsis zwar umfasst, jedoch auch andere Infektionen miteinschließt⁵⁵. Des Weiteren berechneten einige Autoren nicht den prozentualen Anteil an allen Komplikationen, sondern den Anteil der Patienten, die an einer bestimmten Komplikation litten bezogen auf die Größe der Kohorte. Diese Werte stellen sich meist höher dar, da ein

Diskussion

Patient mehrere Komplikationen erleiden kann. Es zeigen sich Werte zwischen 15.5 und 47.5 Prozent^{12,38,42,43,54}.

Die dritthäufigste Todesursache (13.6 Prozent) und häufigste Komplikation (42.5 Prozent) waren thrombembolische Ereignisse. Die Häufigkeit als Todesursache könnte sogar noch höher liegen, da bei zwei der drei Patienten mit zerebraler Hypoxie zwar Hinweise auf ein thrombembolisches Ereignis vorlagen, diese jedoch nicht für eine eindeutige Diagnose ausreichten. Als Todesursache liegen sie damit im Bereich der in der Literatur angegebenen Häufigkeiten zwischen 14 und 24 Prozent^{12,38,42,54}. Die Einteilung als Komplikation ist in der Literatur allerdings uneinheitlich. Oft wurden nur thrombembolische Schlaganfälle erfasst, die in der vorliegenden Kohorte lediglich 20 Prozent aller Komplikationen ausmachen. Entsprechende Häufigkeiten werden in der Literatur mit Werten zwischen 6.6 und 23.9 Prozent angegeben^{12,38,42,43,53,54}. Auch hier sei angemerkt, dass einige Autoren sich auf die Gesamtheit der Patienten und nicht auf die Gesamtheit der Komplikationen beziehen, sodass nicht unbedingt eine direkte Vergleichbarkeit gegeben ist^{12,42}.

Blutungsereignisse waren in der vorliegenden Studie für 9.1 Prozent aller Todesfälle verantwortlich und stellten mit 20 Prozent die dritthäufigste Komplikation dar. In der Literatur finden sich Werte zwischen 6 und 13.3 Prozent als Todesursache^{12,42,46,54} und Werte zwischen 16 und 44.1 Prozent als Komplikation^{12,38,42,43,53,54}. Auch hier ist die zum Teil eingeschränkte Vergleichbarkeit zu beachten.

Die Todesursachen bzw. Komplikationen spiegeln die häufigsten Probleme wider, mit denen sich das behandelnde Personal von VAD-Patienten im Klinikalltag immer wieder konfrontiert sieht. Das Assist-System stellt einen Fremdkörper dar und erhöht somit auch trotz Heparin-Beschichtung das Risiko der Thrombusbildung, sodass eine antikoagulative Therapie notwendig ist. Diese Therapie muss die schmale Gratwanderung zwischen einem Zu-Viel und einem Zu-Wenig beschreiten, auf deren beiden Seiten ein potenziell lebensgefährliches Risiko besteht. Auch wenn die Antikoagulationstherapie und ihre Überwachung in den letzten Jahren immer weiter verbessert wurden⁴⁷, zeigt sich, dass doch weiterhin Optimierungsbedarf besteht. Gleichzeitig stellt das Assist-System durch seinen zum Teil transthorakalen Verlauf eine mögliche Eintrittspforte für Erreger und damit ein Infektionsrisiko dar, das es konsequent zu beachten und zu überwachen gilt.

4.1.2 Risikofaktoren

Nicht alle Patienten mit angeborenem Herzfehler unterliegen dem gleichen Mortalitätsrisiko. Es zeigt sich eine unabhängige Assoziation zwischen univentrikulärer Anatomie und erhöhter Mortalität ($p=0.047$). Dies widerspricht den von Morales et al. bzw. Almond et al. publizierten Daten, in denen keine solche Assoziation beschrieben wird^{12,43}. Demgegenüber zeigen Weinstein et al. ebenfalls einen Zusammenhang zwischen univentrikulärer Anatomie und erhöhter Mortalität auf. Einschränkend muss allerdings beachtet werden, dass die Vergleichsgruppe, denen Weinstein et al. die 29 Univentrikel gegenüberstellten, mit 155 Patienten sowohl angeborene Herzfehler als auch andere Ursachen der terminalen Herzinsuffizienz – wie unter anderem die dilatative Kardiomyopathie – umfasste⁴⁶. Leider stellt sich die Datenlage bezüglich dieser Subkohorte der angeborenen Herzfehler nicht sehr umfangreich dar und basierte bis zur Veröffentlichung der Daten von Weinstein et al. auf Einzelfallberichten oder deren Zusammenfassungen³⁴. Gleichzeitig stellt dieses Patientenkollektiv jedoch die höchsten Anforderungen an behandelnde Kinderkardiologen und –herzchirurgen, was ein Erklärungsansatz für die hohe Mortalität und die oben bereits erwähnte hohe Frühmortalität sein kann. Besonders sehr junge Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation mit einem BT-Shunt versorgt sind, weisen ein hohes Mortalitätsrisiko auf⁴⁶. Tatsächlich konnte in der vorliegenden Kohorte kein Patient aus dieser Gruppe erfolgreich bis zur Herztransplantation unterstützt werden. Doch auch Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation bereits eine Fontan-Operation erhalten haben, stellen eine eigene Herausforderung dar, weil sie ein höheres Risiko für Arrhythmien, thrombembolische Ereignisse und Leberfunktionseinschränkungen aufweisen^{11,46}.

Ein erhöhter vasoaktiver inotroper Score (VIS) war ebenfalls mit erhöhter Mortalität unter Assist-Therapie assoziiert ($p=0.017$). Fan et al. beschrieben im Jahr 2011 in einer Studie an 92 Patienten bereits den Risikofaktor der präimplantativen Abhängigkeit von intravenösem Noradrenalin⁴². Der VIS erweitert diesen Risikofaktor insofern, als dass er neben Noradrenalin auch weitere inotrop wirksame Substanzen berücksichtigt⁴⁵. Fan et al. beschrieben außerdem einen positiven Effekt von präimplantativer Milrinongabe auf das Mortalitätsrisiko. Dieser würde im Rahmen der VIS-Erhebung allerdings vernachlässigt, da die applizierte Milrinondosis ebenfalls zur Berechnung des VIS herangezogen wird. Eine standardmäßige Erhebung des VIS könnte in Zukunft dazu beitragen, die Patientenauswahl für eine Assist-Implantation nachhaltig zu verbessern.

Diskussion

Der Einfluss von präimplantativer ECMO-Unterstützung spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der Assist-Therapie. Sowohl Almond et al. als auch Morales et al. und Weinstein et al. beschrieben eine erhöhte Mortalität unter Assist-Therapie nach präimplantativer ECMO-Unterstützung, jedoch ohne statistische Signifikanz^{12,40,43,46}. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine andere Assoziation. Eine präimplantative ECMO-Unterstützung war signifikant mit dem Überleben der ersten 30 Tage assoziiert ($p=0.012$) und steht damit im genauen Gegenteil zur Literatur. Außerdem waren Kinder, die die Assist-Therapie überlebten, im Median 3.5 Tage länger an der ECMO ($p=0.028$). Almond et al. führten jedoch in ihrer Studie aus dem Jahr 2013 bereits die Möglichkeit eines „*dualen Effektes*“ (*Original: „dual effect“*¹²) der ECMO-Therapie an: Der zeitlich begrenzte ECMO-Einsatz mit dem Ziel der Endorganerholung vor Implantation eines Assist-Systems könne sich durchaus positiv auf das Mortalitätsrisiko unter Assist-Therapie auswirken¹². Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen diese These, besonders wenn man im Hinblick auf die bereits erwähnte hohe Frühmortalität die ersten 30 Tage unter Assist-Therapie als kritischen Zeitraum betrachtet. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Erfahrung in der Assist-Therapie bei Erwachsenen, wo gezeigt werden konnte, dass eine temporäre ECMO-Therapie vor LVAD-Implantation besonders bei Patienten im Intermacs-Stadium I das postoperative Mortalitätsrisiko senken kann^{56,57}. Die sieben Patienten aus der vorliegenden Studie, die von der ECMO-Therapie profitierten, waren im Intermacs-Stadium I. Ein mögliches Selektions-Bias ist zu beachten, da Patienten, die eine ECMO-Therapie nicht bis zur VAD-Implantation überlebten, nicht erfasst wurden.

Zur Beurteilung der Funktion der Lunge wurden der Beatmungsstatus, der fraktionierte Sauerstoff (FiO_2) und der arterielle Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) herangezogen. Während sich bezüglich des Status der invasiven Beatmung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität zeigten, war ein erhöhter FiO_2 -Wert mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ($p=0.022$). Dieser Zusammenhang im Kontext der VAD-Therapie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler ist in der Literatur bislang nicht beschrieben worden. Hetzer et al. wiesen in ihrem Artikel im Jahr 2006 bereits darauf hin, dass aus Eigenerfahrung ein steigender FiO_2 -Wert als ein Kriterium zur VAD-Implantation herangezogen werden könne, allerdings ohne konkrete Zahlen zu nennen⁵⁸. Mit Hilfe dieser Studie konnte somit ein weiterer Parameter ermittelt werden, der zur Risikoeinschätzung einer Assist-Therapie herangezogen werden kann. Eine weitere Überprüfung anhand größerer Stichproben auf Aussagekraft und klinische Anwendbarkeit wäre denkbar. Zusätzlich war

Diskussion

auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen p_aO_2 -Werten und einer erhöhten Drei-Tages-Frühmortalität erkennbar, zu dem sich in der Literatur keine vergleichbaren Analysen finden. Bezugnehmend auf einen möglichen positiven Effekt einer ECMO-Unterstützung auf das Mortalitätsrisiko stellt sich auch hinsichtlich der Lungenfunktion die Frage, ob ein temporäres Lungen- bzw. Kreislauf-Lungen-Ersatzverfahren vor Implantation eines Assist-Systems eingesetzt werden sollte, um eine Lungenregeneration (und somit auch eine Verbesserung der Risikoparameter FiO_2 und p_aO_2) anzustreben.

Ein weiterer, wiederholt diskutierter Risikofaktor für Mortalität am Assist ist das Alter bei Implantation. Almond et al. beschrieben diesen Zusammenhang zwischen Alter und Mortalität und Morales et al. sowie Conway et al. konnten aufzeigen, dass kein Neugeborenes die Assist-Therapie überlebte^{12,43,59}. Auch in der vorliegenden Studie bestätigte sich dies. Ein junges Alter von unter 30 Tagen war mit einer erhöhten Frühmortalität assoziiert. Kein Neugeborenes überlebte die ersten drei Behandlungstage mit einem Assist ($p=0.002$) und auch für die Gesamtmortalität zeigt sich ein entsprechender Trend. Diese Zahlen überraschen insofern nicht, als dass Neugeborene sich durch ihre hohe Vulnerabilität vom restlichen Patientenkollektiv stark unterscheiden: Das Gerinnungssystem ist noch unreif, pro- und antikoagulative Faktoren sind noch nicht in ausreichender Konzentration vorhanden und auch die Gerinnungsdiagnostik gestaltet sich schwieriger^{60,61}. Die auf eine Behandlung mit der Herz-Lungen-Maschine im Rahmen der Herzoperation folgende systemische Entzündungsreaktion ist bei Neugeborenen stärker ausgeprägt⁶² und das zentrale Nervensystem reagiert viel vulnerabler auf intraoperative Faktoren wie Änderungen der Körpertemperatur oder Hämodilution, was zu Komplikationen und temporären, aber auch dauerhaften Schädigungen führen kann⁶³. Zusätzlich bestehen kleinste anatomische Verhältnisse, die höchste Anforderungen an die Chirurgen stellen und besonders Kinder, die so früh assist- bzw. transplantationspflichtig werden, scheinen die schwierigsten Therapie-Bedingungen aufzuweisen¹². Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, die verschiedenen Faktoren, die mit niedrigem Alter assoziiert sind (wie beispielsweise Körperoberfläche, Pumpenvolumen, Gewicht), unabhängig voneinander bezüglich ihres entsprechenden Einflusses auf das Mortalitätsrisiko aufzuschlüsseln. Es besteht diesbezüglich entsprechender Forschungsbedarf. Nichtsdestotrotz lässt sich feststellen, dass im sehr jungen Kollektiv eine besonders vorsichtige Patientenauswahl essentiell ist, um Therapieerfolge zu sichern.

Diskussion

Almond et al. hatten in ihrer Studie an 204 Kindern, die mit einem Berlin Heart Excor® Pediatric versorgt wurden, aufgezeigt, dass ein präimplantatives Organversagen, charakterisiert durch eine niedrige GFR und extrem hohe oder niedrige Gesamtbilirubin-Werte, das Risiko auf Mortalität unter Assist-Therapie signifikant steigert. Sie teilten dazu die Bilirubinwerte in die Kategorien „nicht erhöht“ (0-0.6 mg/dl), „moderat erhöht“ (0.7-1.1 mg/dl) und „stark erhöht“ (≥ 1.2 mg/dl) ein¹². Auch Morales et al. benutzten diese Einteilung und konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Bilirubin (≥ 1.2 mg/dl) und erhöhter Mortalität nachweisen⁴³. Dabei ist zu beachten, dass beide Studien auf denselben Daten, nämlich auf der Datenbank zur Zulassung des Berlin Heart Excor® Pediatric („Excor Pediatric IDE-trial database“) basieren^{12,43}. In der vorliegenden Studie konnte dieses Ergebnis nicht reproduziert werden. Es zeigt sich bei der Betrachtung der absoluten Bilirubinwerte allerdings ein Trend zur Assoziation zwischen erhöhtem Bilirubin und Mortalität (2.4 [Verstorbene] vs. 1.3 mg/dl [Überlebende]; $p=0.094$). Die Auswertung nach Gruppeneinteilung analog zu Almond et al. zeigte keine Assoziation dieser Art. Allerdings fallen die medianen Bilirubinwerte der Überlebenden sowie der Verstorbenen beide in den von Almond et al. als „stark erhöht“ definierten Bereich von ≥ 1.2 mg/dl. Die Grenzwerte sind in diesem Fall also nicht ausreichend, um eine Assoziation nachzuweisen. Eine weitere Schwierigkeit bei der Auswertung des Bilirubinwertes in der vorliegenden Studie war außerdem die Tatsache, dass dieser am DHZB bisher nicht therapieentscheidend war und daher nicht standardmäßig erhoben wurde. Somit wurde die sowieso schon kleine Kohorte in dieser Hinsicht noch verkleinert (es lagen Bilirubinwerte von 29 der 37 Patienten vor). Eine größere Fallzahl und ein prospektiver Studienansatz könnten den Trend bestätigen.

4.1.3 Lernkurve

Das Deutsche Herzzentrum Berlin führte weltweit die erste Implantation eines Assist-Systems bei einem Kind durch⁴⁷ und arbeitet seit jeher eng mit Berlin Heart zusammen, um in gegenseitiger Rücksprache sowohl die Assist-Systeme als auch die Therapiebedingungen konstant zu verbessern. Der Vergleich der Kohorte nach Zeitpunkt der Implantation lässt Rückschlüsse auf den Lernprozess im Rahmen wachsender Erfahrungswerte zu.

Die mediane Unterstützungszeit stieg von vier auf 26 Tage an ($p=0.019$), während ein Rückgang der Frühmortalität innerhalb der ersten drei, sieben und 14 Tage ($p=0.014$;

Diskussion

0.008 bzw. 0.006) zu beobachten ist. Außerdem zeigen sich Trends bezüglich eines Rückganges der 30-Tages-Mortalität und der Gesamt-Mortalität (64.3 Prozent vs. 30.4 Prozent; $p=0.086$ bzw. 78.6 Prozent vs. 47.8 Prozent; $p=0.09$). Patienten werden also mittlerweile länger und erfolgreicher mit einem Assist-System unterstützt. Auch Blume et al. teilten in ihrer Studie die 99 Patienten in eine frühe (1993 bis 1999) und eine späte Kohorte (1999 bis 2003) ein und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Assist-Implantation im frühen Intervall einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellt⁶⁴. Die Erklärungsansätze für diesen Effekt sind sicherlich von multifaktorieller Natur. So erschienen Anfang der 1990er Jahre erstmals Langzeit-Assist-Systeme für Kinder auf dem Markt und stellten damit die erste Alternative zur ECMO-Unterstützung transplantationspflichtiger Kinder dar^{47,58}. Diese wurden im Hinblick auf Komplikationen und Probleme seither fortwährend optimiert, sodass Patienten, die in der heutigen Zeit mit einem Assist-System versorgt werden, von den Erfahrungen der Pionierzeit profitieren. Beispielsweise ist seit dem Jahr 2013 zusätzlich eine Berlin Heart Pumpe mit einem Volumen von 15 ml verfügbar. Zuvor existierten nur Pumpen mit einem Volumen von zehn oder 25 Millilitern. Dies führte bei kleinen Patienten mit einer Körperoberfläche von 0.3 bis 0.5 m² zu einem Missverhältnis zwischen Körperoberfläche und Pumpenvolumen (die Zehn-Milliliter-Pumpe war zu klein, die 25-Milliliter-Pumpe war zu groß) mit einem konsekutiv erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Die 15-Milliliter-Pumpe ermöglicht eine bessere Anpassung dieses Verhältnisses und minimiert somit das Komplikationsrisiko³⁰.

Weiterhin konnten behandelnde Zentren über die Jahre umso mehr klinischen Erfahrungen sammeln, je mehr Assist-Systeme implantiert wurden. Bereits Almond et al. konnten nachweisen, dass ein Anstieg der Implantationszahlen an einem Zentrum signifikant mit einem Rückgang der Mortalität unter Assist-Therapie assoziiert ist¹². Ein behandelndes Zentrum, das dann erstmals eine Assist-Implantation durchführt, geht demzufolge in der Initialphase ein erhöhtes Risiko ein, das im weiteren Verlauf abnimmt. Da das Deutsche Herzzentrum Berlin Vorreiter auf diesem Gebiet war, lässt sich schlussfolgern, dass gerade in den ersten Jahren das höchste Risiko für Patienten bestand. Weiterhin ließe sich vermuten, dass dieser Zusammenhang nicht nur für die Anzahl der implantierten Assist-Systeme generell, sondern auch für die Implantation in bestimmte Sub-Kohorten wie zum Beispiel Kinder mit angeborenen Herzfehlern gilt. Da diese im Vergleich zu herzinsuffizienten Kindern mit anderer Ursache aber unterrepräsentiert sind, ist der Lernzuwachs entsprechend geringer und die Lernphase entsprechend länger. Almond et al. führen den

Diskussion

positiven Effekt von höheren Implantationszahlen vor allem darauf zurück, dass die steigende Erfahrung mit einer strengeren Patientenauswahl einhergeht und dass zu kritisch kranke Patienten dann nicht mehr mit einem Assist-System behandelt werden¹². Entsprechende Hinweise finden sich auch in der vorliegenden Studie. Es zeigt sich, dass Patienten, die nach dem Jahr 2000 behandelt wurden, eine signifikant bessere Nierenfunktion aufweisen ($p=0.044$) und signifikant häufiger eine ECMO-Therapie vor der Assist-Implantation erfahren ($p=0.031$). Vor dem Hintergrund des bereits diskutierten möglichen positiven Effektes einer Kurzzeit-ECMO-Therapie auf die Endorganfunktion und die Frühmortalität¹² lässt sich daher vermuten, dass mittlerweile bei kritisch kranken Patienten erst versucht wird, die Endorganfunktionen zu normalisieren, bevor ein Assist-System implantiert wird.

Dies zeigt sich auch hinsichtlich der Komplikationen und Todesursachen. Während das Multiorganversagen vor dem Jahr 2000 die häufigste Todesursache darstellte und die Hälfte aller Todesfälle ausmachte, ist dies nach 2000 nicht mehr der Fall. Das Multiorganversagen tritt immer noch auf, scheint allerdings beherrschbarer geworden zu sein, da es weniger als Todesursache, sondern eher als Komplikation auftritt. In diesem Zeitraum stehen vor allem Komplikationen wie die optimale Gerinnungseinstellung (thrombembolische Ereignisse und Blutungen) und Infektionen im Vordergrund. Dieser Wandel ist am ehesten auf den Anstieg der Unterstützungszeiten und damit einer längeren Exposition der Patienten gegenüber entsprechenden Risiken zurückzuführen und zeigt eindrücklich, wie Verbesserungen im Therapieerfolg auch immer mit einer Veränderung der an die behandelnden Fachkräfte gestellten Herausforderungen einhergehen. Es bleibt abzuwarten, wie sich diese in den nächsten Jahrzehnten entwickeln werden.

4.2 Implantationszeitpunkt

Sowohl die Kinderkardiologie als auch die Kinderherzchirurgie haben in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte in der Behandlung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern gemacht¹¹. Dementsprechend überleben nun Kinder, die vor Jahrzehnten noch verstorben wären, die ersten Monate bis Jahre nach der Geburt, werden im Verlauf aber herzinsuffizient und transplantationspflichtig^{65,66}. Infolgedessen kommt auch der Therapie mit ventrikulären Assist-Systemen eine immer höhere Bedeutung zu. Das Spektrum der angeborenen Herzfehler ist jedoch sehr vielfältig und so stellt dieses Patientenkollektiv, wie im Rahmen dieser Studie gezeigt, besonders hohe Ansprüche an behandelnde

Diskussion

Ärzte und Chirurgen. Umso wichtiger ist die Entscheidung für die richtige Therapie zum richtigen Zeitpunkt. Sie sollte immer aus der individuellen Betrachtung des Patienten, seines Krankheitsbildes und klinischen Zustandes getroffen werden. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten jedoch Faktoren ermittelt werden, die bei der Entscheidungsfindung eine Hilfe darstellen können, besonders im Hinblick auf das richtige Zeitmanagement einer Assist-Implantation und der Option einer zwischengeschalteten ECMO-Therapie.

Ein wichtiges Ziel ist es, die Implantation des Assist-Systems vorzunehmen, bevor es zu Endorganschäden kommt, die das Mortalitätsrisiko steigern. Ausdruck hierfür sind ein steigender Bedarf an Inotropika – ausgedrückt durch einen steigenden vasoaktiven inotropen Score – und ein steigender Sauerstoffbedarf im Rahmen eines steigenden FiO_2 -Wertes. Zusätzlich niedrige mittlere arterielle Drücke und niedrige arterielle Sauerstoffpartialdrücke sind als kritisch zu werten, da sie Ausdruck eines erhöhten Frühmortalitätsrisikos sein können. Außerdem sollten laut Fachliteratur steigende Bilirubinwerte sowie eine abnehmende GFR zur Beurteilung herangezogen werden^{12,43}, auch wenn deren Aussagekraft in der vorliegenden Studie nur bedingt (als Trend bezüglich des Bilirubinwertes) nachgewiesen werden konnte. Besondere Vorsicht ist bei Neugeborenen und Patienten mit univentrikulärem Herzfehler geboten, da diese sowohl eine erhöhte Früh- als auch Gesamtmortalität aufweisen. Bei bereits fortgeschrittenem Organversagen sollte vor Implantation eines Assist-Systems eine temporäre ECMO-Therapie mit dem Ziel der Endorganerholung erwogen werden, um das Mortalitätsrisiko nachhaltig zu senken.

4.3 Limitationen

Eine zentrale Limitation dieser Arbeit liegt in ihrer retrospektiven Datenakquise begründet. So ließen sich fehlerhaft dokumentierte oder fehlende Daten im Nachhinein nicht mehr korrigieren und konnten im Rahmen der Analyse nicht berücksichtigt werden. Besonders bei Parametern, die nicht standardmäßig protokolliert werden, stellt dies ein Hindernis dar, da die aufgrund der kleinen Stichprobe wenigen Werte somit nicht einmal vervollständigt werden konnten.

Die Größe der Studienkohorte stellt eine Limitation dar. Mit 37 Patienten sind Subgruppenanalysen und statistische Analysen nur eingeschränkt durchführbar. Der begrenzende

Diskussion

Faktor ist dabei die geringe Inzidenz der zur Herzinsuffizienz führenden angeborenen Herzfehler. Allerdings sollte bedacht werden, dass es sich hierbei dennoch um die weltweit größte monozentrische Kohorte von Kindern mit angeborenem Herzfehler unter Assist-Therapie in der Fachliteratur handelt^{51,67}. Bezieht man multizentrische Studien mit ein, handelt es sich hierbei um die zweitgrößte Kohorte hinter jener zur Zulassung des Berlin Heart Excor® Pediatric in den USA, deren 59 Patienten mit angeborenem Herzfehler unter Assist-Therapie in verschiedenen Studien ausgewertet wurden^{12,39,43,46}. Basierend auf der Stichprobengröße und dem Erhebungszeitraum dieser Studie lässt sich ausrechnen, dass 37 Patienten mit Assist-Therapie bei AHF in 27 Jahren einer Häufigkeit von 1.37 Patienten pro Jahr entspricht. Nimmt man diese Zahl als groben Richtwert für die Inzidenz, so zeigt sich, dass eine prospektive, monozentrische Studie über einen sehr langen Zeitraum durchgeführt werden müsste, um ausreichende Fallzahlen zu erzielen. Umso wichtiger ist es, bundes- oder sogar weltweite Register für genau solche Patientenkollektive zu erstellen, um möglichst viele Daten sammeln und auswerten zu können.

Auch die Tatsache, dass es sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische Studie handelt, kann als Limitation betrachtet werden. Zu Darstellung der langjährigen Erfahrungen der Klinik im Umgang mit Assist-Therapien bei Kindern mit angeborenem Herzfehler ist sie gut geeignet. Um den bereits erwähnten Stichprobenumfang (s.o.) zu vergrößern oder um klinikspezifische von krankheitsspezifischen Faktoren besser abzugrenzen, möchten wir im nächsten Schritt eine multizentrische Studie durchführen.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Betrachtung der Erfahrungen der vergangenen 27 Jahre am Deutschen Herzzentrum Berlin lässt Rückschlüsse auf die zukünftige Entwicklung der Assist-Therapie bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern zu. Die Unterstützungszeit nahm zu, die Frühmortalität konnte reduziert werden. Außerdem zeigt sich eine zunehmende Erfahrung in der Patientenauswahl. Folgt man diesem Trend und betrachtet außerdem den Fortschritt in der chirurgischen Behandlung angeborener Herzfehler¹¹, so ist von einer Zunahme der Patientenzahl auszugehen, die in Zukunft mit einem Assist-System über längere Zeit unterstützt werden können. Diese Entwicklung lässt andere klinische Herausforderungen in den Vordergrund rücken. Es besteht unter anderem ein Bedarf nach effektiveren Antikoagulationstherapien und der Verbesserung der Infektionsprävention und -behandlung. So

Diskussion

wird beispielsweise bereits an einem Antithrombin-Heparin-Komplex geforscht. Bisherige Ergebnisse sind vielversprechend und deuten auf eine effektivere Antikoagulation hin, die auch die Hemmung oberflächengebundener Gerinnungsenzyme umfasst, weniger abhängig vom Antithrombinspiegel ist und im Tiermodell die Bildung von Mikrothromben unter kardiopulmonaler Bypass-Therapie effektiv reduzieren konnte^{68–70}.

Die hohen Mortalitätszahlen dieser, aber auch der wenigen, vergleichbaren Studien wirken sicherlich ernüchternd^{12,42,43}. Nichtsdestotrotz ist eine Veröffentlichung solcher „Negativergebnisse“ bedeutsam, da die Datenlage zu Kindern mit AHF unter VAD-Therapie ohnehin schon begrenzt ist und auch „schlechte Zahlen“ helfen können, das Verständnis dieser Therapieform zu verbessern. Es ist nachvollziehbar, dass Kliniken bevorzugt positive Ergebnisse publizieren, um anhand des Therapieerfolges die Leistung ihrer Experten und den Fortschritt in der Therapie zu präsentieren. Dies wirft jedoch die Frage nach einer Dunkelziffer der nicht erfolgreichen VAD-Therapie bei Kindern mit AHF aufgrund nicht publizierter Daten auf. Allerdings kann nur ein ehrlicher und selbstkritischer Umgang mit den entsprechenden Zahlen Transparenz schaffen und den Rahmen für eine bedarfsgerechte Verbesserung der VAD-Therapie für diese Patientenkohorte bilden.

Im klinischen Alltag sind die in dieser Studie erhobenen Daten von hohem Nutzen, denn der oben bereits erwähnte steigende Bedarf an Spenderherzen bei geringer Organverfügbarkeit verdeutlicht die zunehmende Wichtigkeit der VAD-Therapie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler^{7,8,13,14}. Die Mortalitätszahlen und die Komplikationen bestätigen, dass es sich bei diesen Kindern um Patienten mit einem schweren und komplexen Krankheitsbild handelt. Kinder mit univentrikulärer Physiologie und Neugeborene mit AHF unterliegen dem höchsten Mortalitätsrisiko. Es stellt sich vor der aktuellen Datenlage (100 Prozent Mortalität bei Neugeborenen mit AHF und 80 Prozent Mortalität bei univentrikulärem Herzfehler unter VAD-Therapie) die Frage, inwiefern eine Therapie mit einem VAD bei diesem Patientenkollektiv überhaupt zu empfehlen ist. Die präimplantativ signifikant schlechteren FiO_2 -Werte bei Verstorbenen sowie die Tatsache, dass die ECMO-Patienten die ersten 30 Tage nach VAD-Implantation überlebten, werfen die Frage auf, ob Neugeborene, falls möglich, nicht von einer überbrückenden ECMO-Therapie bis zum Erreichen eines Alters von vier Wochen profitieren könnten. Es handelt sich dabei aber auf jeden Fall um eine Hochrisikotherapie. Diese sollte ausführlich mit den

Diskussion

Eltern besprochen werden. Dabei muss zwingend auch der ethische Aspekt einer solchen Therapie mit äußerst geringen Erfolgsaussichten bei gegebenenfalls zusätzlichem oder prolongiertem Leiden für das Kind diskutiert werden.

Trotz zunehmender Erfahrung im Umgang mit Assist-Systemen sind Kinder mit AHF unter VAD-Therapie weiterhin vielen Risiken ausgesetzt. Eine solche Therapie darf entsprechend nur an hochspezialisierten Zentren von einem Expertenteam mit langjähriger Erfahrung durchgeführt werden, das die Komplexität des Krankheitsbildes, aber auch die vielfältigen Risiken zu antizipieren und zu beherrschen versteht. Diese Teams bzw. die Zentren müssen außerdem im Rahmen von multizentrischen Studien und Registern mit höchstmöglicher Transparenz kooperieren, um bei sowieso schon geringen Fallzahlen den gemeinsamen Wissensgewinn zu maximieren. Nur so wird es möglich sein, die Therapieerfolgschancen für Kinder mit AHF unter VAD-Therapie weiter zu verbessern.

5 Literaturverzeichnis

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016;37(27):2129–200.
2. Staat & Gesellschaft - Bevölkerung - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [cited 2017 Feb 16]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html>
3. Christ M, Störk S, Dörr M, Heppner HJ, Müller C, Wachter R, Riemer U, for the Trend HF Germany Project. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System: Heart failure in Germany (2000-2013). *European Journal of Heart Failure* 2016;18(8):1009–18.
4. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [cited 2017 Feb 16]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz [Internet]. 2013 [cited 2017 Jan 18]; Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-1aufl-vers7-lang.pdf>
6. Kirklin J, Cantor R, Myers S, Clark M, Collum C, Hollifield K, Cleggett M. INTERMACS - Quarterly Statistical Report 2016 Q3 [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 18]; Available from: http://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/Federal_Quarterly_Report/Federal_Partners_Report_2016_Q3.pdf
7. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. [cited 2017 Feb 17]; Available from: <https://www.isHLT.org/registries/iPHFR.asp>
8. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, Price JF, Zafar F, Graves DE, Morales DLS, Heinle JS, Bozkurt B, Towbin JA, Denfield SW, Dreyer WJ, Jefferies JL. Prevalence, Morbidity, and Mortality of Heart Failure–Related Hospitalizations in Children in the United States: A Population-Based Study. *Journal of Cardiac Failure* 2012;18(6):459–70.
9. Rickers C, Lärer S, Diller G, Janousek J, Hoppe U, Mir T, Weil J. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 18]; Available from:

Literaturverzeichnis

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-006I_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10.pdf

10. Nandi D, Rossano JW. Epidemiology and cost of heart failure in children. *Cardiol Young* 2015;25(8):1460–8.
11. de Leval MR, Deanfield JE. Four decades of Fontan palliation. *Nature Reviews Cardiology* 2010;7(9):520–7.
12. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, Turrentine MW, Imamura M, Massicotte MP, Jordan LC, Devaney EJ, Ravishankar C, Kanter KR, Holman W, Kroslowitz R, Tjossem C, Thuita L, Cohen GA, Buchholz H, St Louis JD, Nguyen K, Niebler RA, Walters HL 3rd, Reemtsen B, Wearden PD, Reinhartz O, Guleserian KJ, Mitchell MB, Bleiweis MS, Canter CE, Humpl T. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation* 2013;127(16):1702–11.
13. Branger P, Samuel U. Annual Report 2015 [Internet]. Leiden: Eurotransplant International Foundation; 2015 [cited 2017 Feb 22]. Available from: https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR_ET_20153.pdf
14. Kirklin J, Blume B, Cantor R, Myers S, Clark M, Collum C, Hollifield K. Pedimacs - Quarterly Statistical Report 2016 3rd Quarter [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 18]; Available from: http://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/Federal_Quarterly_Report/Pedimacs_-_Federal_Partners_Report_2016_Q3.pdf
15. Chen S, Lin A, Liu E, Gowan M, May LJ, Doan LN, Almond CS, Maeda K, Reinhartz O, Hollander SA, Rosenthal DN. Outpatient Outcomes of Pediatric Patients with Left Ventricular Assist Devices: *ASAIO Journal* 2015;1.
16. Kompetenznetz AHF: Häufigkeit [Internet]. [cited 2017 Feb 20]; Available from: <http://www.kompetenznetz-ahf.de/angeborene-herzfehler/haeufigkeit/>
17. Hager A, Ovroutski S, Cesnjevar R. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendal. 2013;
18. Haas NA, Jux C, Photiadis J, Kramer H-H. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) im Kindes- und Jugendalter. 2013 [cited 2017 Feb 20]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-030I_S2k_Hypoplastisches_Linksherzsyndrom_HLHS_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf
19. Blum U, Meyer H, Beerbaum P. Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016 [cited 2017 Feb 17]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-47867-7>
20. Haas NA, Ewert P, Hager A, Schlensak C. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Aortenisthmusstenose im Kindes- und Jugendalter [Internet]. 2013 [cited 2017 Feb 21]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-010I_S2k_Aortenisthmusstenose_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf

Literaturverzeichnis

21. Dähnert I, Dittrich S, Sreeram N, Bennink G. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Subvalvuläre Aortenstenose [Internet]. 2013 [cited 2017 Feb 21]; Available from: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/04%20LL%20Subvalvulaere%20AortenstenoseAS.pdf
22. Dähnert I, Dittrich S, Sreeram N, Bennink G. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Supravalvuläre Aortenstenose im Kindes- und Jugendalter [Internet]. 2013 [cited 2017 Feb 21]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-009l_S2k_Supravalvul%C3%A4re_Aortenstenose_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf
23. Ewert P, Horke A, Haas N. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Aortenklappenstenose im Kindes- und Jugendalter [Internet]. 2013 [cited 2017 Feb 21]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-008l_S2k__Aortenklappenstenose_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf
24. Schumacher G, Barankay A, Schumacher-Hess-Bühlmeyer, editors. Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler ; mit 149 Tabellen. 4., überarb. und erw. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2008.
25. Weil J, Bertram H, Sachweh JS. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallot'sche Tetralogie im Kindes- und Jugendalter. [cited 2017 Feb 21]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-015l_S2k_Fallotsche_Tetralogie_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf
26. Bertram H, Weil J, Sachweh J. Leitlinie: Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA-IVS). [cited 2017 Feb 21]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-019l_S2k_Pulmonalatresie_intaktes_Ventrikelseptum_PA-IVS_2015-06.pdf
27. Vogt M, Schreiber C, Paul T, Schmitt K. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe bei Kindern und Jugendlichen [Internet]. [cited 2017 Feb 21]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-041l_S2k_Ebstein_Anomalie_Kinder_Jugendliche_2016-05.pdf
28. Dodge-Khatami A, Mavroudis C, Mavroudis CD, Jacobs JP. Past, present, and future of the arterial switch operation: historical review. *Cardiology in the Young* 2012;22(06):724–31.
29. Rickers C, Horke A, Paul T. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: D-Transposition der großen Arterien im Kindes- und Jugendalter. 2013 [cited 2017 Feb 21]; Available from: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/25%20LL%20D-Transposition%20der%20grossen%20Arterien.pdf
30. Miera O, Schmitt KR, Delmo-Walter E, Ovroutski S, Hetzer R, Berger F. Pump size of Berlin Heart EXCOR pediatric device influences clinical outcome in children. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(8):816–21.
31. Berlin Heart GmbH. EXCOR® VAD Herzunterstützungssysteme, Sterile Komponenten, Gebrauchsanweisung für die Klinik [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 24]; Available from:

Literaturverzeichnis

http://www.berlinheart.de/UserFiles/Downloaddokumente/Medical_Professionals_Distributoren/Non_US/EXCOR_Parakorporales_Herzunterstuetzungssystem/Gebrauchsanweisungen/Sterile%20Komponenten/1000475A03SterileKomponentenGAKlinikde.pdf

32. Miera O, Kirk R, Buchholz H, Schmitt KRL, VanderPluym C, Rebeyka IM, Wrightson N, Berger F, Griselli M, Conway J. A multicenter study of the HeartWare ventricular assist device in small children. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016;35(5):679–81.
33. HeartWare, Inc. HeartWare® Ventricular Assist System - Instructions for Use [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 22]; Available from: https://www.heartware.com/sites/default/files/uploads/docs/ifu00001.21_us_pma_ifu_060815.pdf
34. VanderPluym CJ, Rebeyka IM, Ross DB, Buchholz H. The use of ventricular assist devices in pediatric patients with univentricular hearts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011;141(2):588–90.
35. Di Molfetta A, Gandolfo F, Filippelli S, Perri G, Di Chiara L, Iacobelli R, Adorisio R, Favia I, Rizza A, Testa G, Di Nardo M, Amodeo A. The Use of Berlin Heart EXCOR VAD in Children Less than 10 kg: A Single Center Experience. *Front Physiol* [Internet] 2016 [cited 2017 Feb 24];7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5138210/>
36. Shi WY, Rouse M, Weintraub RG, Zannino D, Shipp A, d'Udekem Y, Konstantinov IE. Predictors of outcomes in children awaiting heart transplantation: an experience from a National Paediatric Heart Transplantation Programme. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(6):1711–8.
37. Miller JR, Lancaster TS, Epstein DJ, DuPont NC, Simpson KE, Castleberry C, Canter CE, Eghtesady P, Boston US. Outcomes and Trends of Ventricular Assist Device Selection in Children with End-Stage Heart Failure: *ASAIO Journal* 2016;1.
38. Rosenthal DN, Almond CS, Jaquiss RD, Peyton CE, Auerbach SR, Morales DR, Epstein DJ, Cantor RS, Kormos RL, Naftel DC, Butts RJ, Ghanayem NS, Kirklin JK, Blume ED. Adverse events in children implanted with ventricular assist devices in the United States: Data from the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016;35(5):569–77.
39. Zafar F, Jefferies JL, Tjossem CJ, Bryant III R, Jaquiss RDB, Wearden PD, Rosenthal DN, Cabrera AG, Rossano JW, Humpl T, Morales DLS. Biventricular Berlin Heart EXCOR Pediatric Use Across the United States. *The Annals of Thoracic Surgery* 2015;99(4):1328–34.
40. Morales DLS, Almond CSD, Jaquiss RDB, Rosenthal DN, Naftel DC, Massicotte MP, Humpl T, Turrentine MW, Tweddell JS, Cohen GA. Bridging children of all sizes to cardiac transplantation: The initial multicenter North American experience with the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2011;30(1):1–8.
41. Schweiger M, Stiasny B, Dave H, Cavigelli-Brunner A, Balmer C, Kretschmar O, Bürki C, Klauwer D, Hübler M. Pediatric heart transplantation. *Journal of thoracic disease* 2015;7(3):552–559.

Literaturverzeichnis

42. Fan Y, Weng YG, Huebler M, Cowger J, Morales D, Franz N, Xiao YB, Potapov E, Hetzer R. Predictors of in-hospital mortality in children after long-term ventricular assist device insertion. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(11):1183–90.
43. Morales DLS, Zafar F, Almond CS, Canter C, Fynn-Thompson F, Conway J, Adachi I, Lorts A. Berlin Heart EXCOR use in patients with congenital heart disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [Internet] 2017 [cited 2017 Mar 20]; Available from: <http://linking-hub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249817313505>
44. Miller JR, Eghtesady P. Ventricular assist device use in congenital heart disease with a comparison to heart transplant. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2014;3(5):533–46.
45. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass *. *Pediatric Critical Care Medicine* 2010;11(2):234–8.
46. Weinstein S, Bello R, Pizarro C, Fynn-Thompson F, Kirklin J, Guleserian K, Woods R, Tjossem C, Kroschwitz R, Friedmann P, Jaquiss R. The use of the Berlin Heart EXCOR in patients with functional single ventricle. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;147(2):697–705.
47. Hetzer R, Kaufmann F, Delmo Walter EM. Paediatric mechanical circulatory support with Berlin Heart EXCOR: development and outcome of a 23-year experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2016;50(2):203–10.
48. Mosteller R. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *New England Journal of Medicine* 1987;317(17):1098–1098.
49. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34(3):571–90.
50. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW, Wessel DL. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995;92(8):2226–35.
51. De Rita F, Hasan A, Haynes S, Crossland D, Kirk R, Ferguson L, Peng E, Griselli M. Mechanical cardiac support in children with congenital heart disease with intention to bridge to heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet] 2014; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578411>
52. Fan Y, Weng Y-G, Xiao Y-B, Huebler M, Franz N, Potapov E, Hetzer R. Outcomes of ventricular assist device support in young patients with small body surface area. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2011;39(5):699–704.
53. Cassidy J, Dominguez T, Haynes S, Burch M, Kirk R, Hoskote A, Smith J, Fenton M,

Literaturverzeichnis

- Griselli M, Hsia T-Y, Ferguson L, Van Doorn C, Hasan A, Karimova A. A longer waiting game: Bridging children to heart transplant with the Berlin Heart EXCOR device—the United Kingdom experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2013;32(11):1101–6.
54. Blume ED, Rosenthal DN, Rossano JW, Baldwin JT, Eghtesady P, Morales DLS, Cantor RS, Conway J, Lorts A, Almond CS, Naftel DC, Kirklin JK. Outcomes of children implanted with ventricular assist devices in the United States: First analysis of the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016;35(5):578–84.
55. Intermacs Group. INTERMACS criteria for adverse events definitions in the User's Guide of the Manual of Operations for the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support [Internet]. [cited 2017 May 9]; Available from: https://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/protocol_5.0/appendix_a/
56. Schibilsky D, Haller C, Lange B, Schibilsky B, Haeberle H, Seizer P, Gawaz M, Rosenberger P, Walker T, Schlensak C. Extracorporeal life support prior to left ventricular assist device implantation leads to improvement of the patients INTERMACS levels and outcome. *PLoS one* 2017;12(3):e0174262.
57. Fleischer B, Avsar M, Malehsa D, Kühn C, Rojas S, Wiegmann B, Hanke J, Haverich A, Schmitto J. Improved survival of INTERMACS 1 patients with ECMO-support before assist device implantation. *Thorac cardiovasc Surg* 2013;61(S 01):OP66.
58. Hetzer R, Potapov EV, Stiller B, Weng Y, Hubler M, Lemmer J, Alexi-Meskishvili V, Redlin M, Merkle F, Kaufmann F, Hennig E. Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients. *Ann Thorac Surg* 2006;82(3):917–24; discussion 924-5.
59. Conway J, St. Louis J, Morales DLS, Law S, Tjossem C, Humpl T. Delineating Survival Outcomes in Children <10 kg Bridged to Transplant or Recovery With the Berlin Heart EXCOR Ventricular Assist Device. *JACC: Heart Failure* 2015;3(1):70–7.
60. Lippi G, Salvagno GL, Rugolotto S, Chiaffoni GP, Padovani EM, Franchini M, Guidi GC. Routine coagulation tests in newborn and young infants. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2007;24(2):153–5.
61. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding – a mini review. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2008;158(13):385–95.
62. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Children. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006;81(6):S2347–54.
63. Albers EL, Bichell DP, McLaughlin B. New Approaches to Neuroprotection in Infant Heart Surgery. *Pediatric Research* 2010;68(1):1–9.
64. Blume ED. Outcomes of Children Bridged to Heart Transplantation With Ventricular Assist Devices: A Multi-Institutional Study. *Circulation* 2006;113(19):2313–9.

Literaturverzeichnis

65. Tweddell JS. Advances in neonatal cardiac surgery: recent advances, the low-hanging fruit, what is on the horizon and the next moonshot. *Current Opinion in Cardiology* 2016;31(1):109–16.
66. Siffel C, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Correa A. Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. *PEDIATRICS* 2015;136(4):e864–70.
67. Brancaccio G, Gandolfo F, Carotti A, Amodeo A. Ventricular assist device in univentricular heart physiology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16(4):568–9.
68. Klement P, Berry LR, Liao P, Wood H, Tressel P, Smith LJ, Haque N, Weitz JI, Hirsh J, Paredes N, Chan AKC. Antithrombin-heparin covalent complex reduces microemboli during cardiopulmonary bypass in a pig model. *Blood* 2010;116(25):5716–23.
69. Chander A, Atkinson HM, Stevic I, Berry LR, Kim PY, Chan AKC. Interactions of heparin and a covalently-linked antithrombin-heparin complex with components of the fibrinolytic system: Thrombosis and Haemostasis 2013;110(6):1180–8.
70. Leung JM, Berry LR, Atkinson HM, Cornelius RM, Sandejas D, Rochow N, Selvaganapathy PR, Fusch C, Chan AKC, Brash JL. Surface modification of poly(dimethylsiloxane) with a covalent antithrombin–heparin complex for the prevention of thrombosis: use of polydopamine as bonding agent. *J Mater Chem B* 2015;3(29):6032–6.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johann Völkner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung bei Kindern mit einem angeborenen Herzfehler“ 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 etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation 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.“

Berlin, den 26.01.2019

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

7 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Johann Völkner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Posterpräsentation beim ISHLT in Nizza 2015: C.J. Vander Pluym, K.R. Schmitt, B. Hawkins, J. Völkner, O. Miera: Somatic Growth in Children With Ventricular Assist Device Support; Nizza; 2015

Beitrag: Ca. 10%: Erhebung der Daten zum Wachstum am Assist der Kohorte der am DHZB mit einem ventrikulären Assist Device behandelten Kinder.

Vortrag bei der Jahrestagung der DGPK in Wiesbaden 2019: Voelkner J, Schmitt KRL, Pfitzer C, Speckmann N, Berger F, Photiadis J, Miera O.' Illuminating risk factors for Berlin Heart EXCOR device support in children with congenital heart disease: Lessons learned!; Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (DGPK), Jahrestagung, Wiesbaden; 2019

Beitrag: Ca. 80%: Datenerhebung und -analyse, Erstellung und Vortrag der Präsentation

Publikation 1: K.R. Schmitt, J. Völkner, C. Pfitzer, N. Speckmann, F. Berger, J. Photiadis, O. Miera: Illuminating risk factors for Berlin Heart EXCOR device support in children with congenital heart disease: Lessons learned!; The Journal of Heart and Lung Transplantation; Manuskript erstellt, Einreichung für Juni 2018 geplant.

Beitrag : Ca. 40%: Datenerhebung und -analyse, Erstellung von Grafiken und Manuskript.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

8 Lebenslauf

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

9 Publikationsliste

Posterpräsentationen

Vander Pluym CJ, Schmitt KRL, Hawkins B, Voelkner J, Miera O. Somatic Growth in Children With Ventricular Assist Device Support; The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Annual Meeting, Nizza; 2015

Vorträge

Voelkner J, Schmitt KRL, Pfitzer C, Speckmann N, Berger F, Photiadis J, Miera O. Illuminating risk factors for Berlin Heart EXCOR device support in children with congenital heart disease: Lessons learned!; Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (DGPK), Jahrestagung, Wiesbaden; 2019

Papers

Schmitt KRL, Voelkner J, Pfitzer C, Speckmann N, Berger F, Photiadis J, Miera O. Illuminating risk factors for Berlin Heart EXCOR device support in children with congenital heart disease: Lessons learned!; The Journal of Heart and Lung Transplantation; Manuskript erstellt, Einreichung für 2019 geplant.

10 Danksagung

Ich danke folgenden Personen, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben:

Meiner Doktormutter, PD Dr. Katharina Schmitt, und meinem Betreuer, Dr. Oliver Miera, für die vielen inspirierenden Diskussionen und die zahlreichen Hilfestellungen, die maßgeblich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Nanette Völkner für die konstante Unterstützung während meines Studiums in Momenten von Zweifel sowie in Zeiten der Freude.

Julian van der Nadort für die jahrelange Unterstützung, Entlastung und Motivation, die mir den Raum und die Kraft gaben, mich dieser Arbeit zu widmen.

Sébastien Ng Kuet Leong und Ana López für die Erkenntnis, bestimmten Herausforderungen mit Gelassenheit entgegenzutreten.