

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie

DISSERTATION

**Langzeitergebnisse nach Entwöhnung von
mechanischer Herzunterstützung im Kindesalter**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Matthias Germann
aus Tübingen

Datum der Promotion: 25.11.2022

Meinen Eltern

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab veröffentlicht:

1. Journal-Publikation

Miera O, Germann M, Cho MY, Photiadis J, Delmo Walter EM, Hetzer R, Berger F, Schmitt KRL. Bridge to recovery in children on ventricular assist devices-protocol, predictors of recovery, and long-term follow-up. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2018; 37: 1459–1466.

2. Poster-Publikation

Miera O, Germann M, Yigitbasi M, Musci M, Cho MY, Photiadis J, Berger F, Schmitt KR. Survival of Children after Weaning from Berlin Heart EXCOR. *50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Rome, June 2016.*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Deutscher Abstract.....	8
English Abstract.....	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Herzinsuffizienz im Kindesalter.....	11
1.1.1 Ursachen.....	11
1.1.2 Pathophysiologie.....	14
1.1.3 Klinische Symptomatik.....	15
1.1.4 Diagnostik.....	15
1.1.5 Therapie.....	17
1.2 Mechanische Herzunterstützung im Kindesalter.....	18
1.2.1 Kurzfristige Herzunterstützung.....	18
1.2.2 Langfristige Herzunterstützung.....	19
1.2.3 Berlin Heart EXCOR®.....	22
1.3 Entwöhnung vom EXCOR®.....	24
1.3.1 Mechanismen der myokardialen Erholung.....	24
1.3.2 Entwöhnung am Deutschen Herzzentrum Berlin.....	25
1.4 Stand der Forschung.....	27
1.5 Fragestellung.....	28
2 Methodik.....	29
2.1 Patientenauswahl und Studiendesign.....	29
2.2 Ereignisfreies Überleben.....	31
2.3 Diagnostik im Follow-up.....	31
2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	31
2.3.2 Echokardiographie.....	32

2.3.3	MRT	33
2.3.4	Ruhe- und Langzeit-EKG.....	33
2.3.5	Spiroergometrie	34
2.3.6	Laborparameter: NT-proBNP	36
2.4	Klassifikation der Herzinsuffizienz	36
2.5	Lebensqualität und Entwicklung.....	37
2.5.1	KINDL ^R	38
2.5.2	SF-36	39
2.5.3	BAYLEY II.....	39
2.6	Statistische Auswertung.....	40
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Verlauf des Primäraufenthalts.....	42
3.1.1	Vor Implantation des EXCOR [®]	42
3.1.2	Zeitstrahl der Patienten.....	43
3.1.3	Verlauf am EXCOR [®]	46
3.2	Ereignisfreies Überleben nach Entwöhnung	48
3.2.1	Gesamtgruppe.....	48
3.2.2	Krankheitsgruppen	49
3.2.3	Ereignisse: Tod/Herztransplantation	49
3.3	Anamnese und Untersuchung.....	51
3.4	Echokardiographie	53
3.4.1	Ejektionsfraktion	54
3.4.2	LVEDD.....	57
3.5	Weitere Diagnostik.....	58
3.5.1	NT-proBNP	58
3.5.2	Ruhe- und Langzeit-EKG.....	60
3.5.3	MRT	61
3.5.4	Spiroergometrie	63
3.6	Ross-Klassifikation	64
3.7	Korrelationen/ROC-Analyse.....	66
3.8	Lebensqualität und Entwicklung.....	69
3.8.1	KINDL ^R	69

3.8.2	SF-36.....	70
3.8.3	BAYLEY II.....	71
4	Diskussion.....	73
4.1	Verlauf des Primäraufenthalts.....	73
4.2	Ereignisfreies Überleben	77
4.3	Anamnese und Untersuchung.....	79
4.4	Echokardiographie	81
4.5	Weitere Diagnostik/Analysen	83
4.6	Lebensqualität und Entwicklung.....	88
4.7	Limitationen der Studie.....	90
4.8	Zusammenfassung und Ausblick.....	91
5	Literaturverzeichnis	94
6	Anhang.....	104
7	Eidesstattliche Versicherung.....	108
8	Anteilerklärung an Publikationen.....	109
9	Lebenslauf	110
10	Danksagung.....	111

Abkürzungsverzeichnis

BHER	Berlin Heart EXCOR [®] Registry
BHK	Bonferroni-Holm-Korrektur
BVAD	Biventricular Assist Device
CF-VAD	Continuous-Flow Ventricular Assist Device
DCMP	Dilatative Kardiomyopathie
Echo	Echokardiographie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
va-ECMO	veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
vv-ECMO	veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
FU	Follow-up
HTx	Herztransplantation
ID	(Patienten-)Identifikator
LQ	Lebensqualität
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
n. s.	nicht signifikant
r_s	(Rang-)Korrelationskoeffizient nach Spearman
r_{pb}	Punktbiserialer Korrelationskoeffizient
RER	Respiratory Exchange Rate (= Gasaustauschrate)
ROC	Receiver Operating Characteristic
RSV	Respiratory Syncytial Virus

RVAD	Right Ventricular Assist Device
RVEF	Right Ventricular Ejection Fraction
VAD	Ventricular Assist Device
VoR	Vielfaches des oberen (altersspezifischen) Referenzwertes
VT1	Ventilatory Threshold 1 (= aerobe Schwelle)

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Berlin Heart EXCOR®.....	23
Abb. 2: Zusammensetzung der Follow-up-Untersuchungen.....	30
Abb. 3: Zeitstrahl: Implantation, Follow-up, Outcome.....	45
Abb. 4: Verweildauer am EXCOR®	46
Abb. 5: Kaplan-Meier-Schätzer für ereignisfreies Überleben nach EXCOR®-Explant.	48
Abb. 6: Kaplan-Meier-Schätzer für ereignisfreies Überleben der drei Krankheitsgr.	49
Abb. 7: Größe und Gewicht der 15 beim Follow-up minderjährigen Patienten.....	53
Abb. 8: Ejektionsfraktion (EF) der Gesamtgruppe im zeitlichen Verlauf.....	54
Abb. 9: Individueller Verlauf der Ejektionsfraktion von 16 der 17 Patienten mit Follow-up	55
Abb. 10: Ejektionsfraktion der Krankheitsgr. im zeitlichen Quer- und Längsschnitt	56
Abb. 11: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser der Gesamtgruppe.....	57
Abb. 12: LVEDD der Krankheitsgruppen im zeitlichen Quer- und Längsschnitt	58
Abb. 13: NT-proBNP der Gesamtgruppe im zeitlichen Verlauf.....	59
Abb. 14: Globale Herzfunktion – Vergleich MRT und Echokardiographie	61
Abb. 15: Spiroergometrie der sieben Patienten	63
Abb. 16: Ross-Score der Gesamtgruppe und der drei Krankheitsgruppen im Follow-up.....	65
Abb. 17: ROC-Kurve für Vorhersage der Ross-Klasse 2 bei Follow-up anhand der Ejektionsfraktion bei Entlassung.....	68
Abb. 18: KINDL ^R Summenscore: Selbst- und Fremdeinschätzung.....	69
Abb. 19: KINDL ^R Summenscore und Subskalen: Selbsteinschätzung der sechs Patienten	70
Abb. 20: SF-36 Summenskalen und Subskalen der zwei bei Follow-up erwachsenen Patienten	71

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ursachen der Herzinsuffizienz im Kindesalter.....	12
Tab. 2: Weaning-Protokoll: Referenzbereiche.....	26
Tab. 3: Übersicht der Follow-up-Untersuchungen	30
Tab. 4: Bedeutung der fünf Zeitpunkte.....	32
Tab. 5: Herzinsuffizienz-Klassifikation: Ross-Score	37
Tab. 6: Patientencharakteristika beim Primäraufenthalt.....	44
Tab. 7: Patientencharakteristika der bei Studienende lebenden Patienten (Follow-up u. Telefonvisite).....	51
Tab. 8: Korrelationsanalyse von drei Follow-up-Parametern: Spearman-Korrelation.....	66
Tab. 9: Korrelationsanalyse von drei Follow-up-Parametern: Punktbiseriale Korrelation	67
Tab. 10: Chronologisches bzw. Entwicklungsalter der drei Patienten im BAYLEY II-Test.....	71
Tab. 11: Ejektionsfraktion und linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser im zeitlichen Kontext.....	104
Tab. 12: NT-proBNP im zeitlichen Kontext sowie Ross-Score und Ross-Klasse bei Follow-up	105

Deutscher Abstract

Einleitung: Terminale Herzinsuffizienz kann bei pädiatrischen Patienten zur Notwendigkeit von mechanischer Herzunterstützung führen. Das Herzunterstützungssystem Berlin Heart EXCOR[®] kann dabei helfen, den Kreislauf so lange zu stabilisieren, dass eine Herztransplantation ermöglicht wird. In manchen Fällen erholt sich das Herz unter der entlastenden Therapie jedoch so gut, dass das EXCOR[®] ersatzlos explantiert werden kann (Entwöhnung). Über den langfristigen Verlauf dieser Patienten war bisher nur wenig bekannt. In dieser Studie wurde untersucht, wie lange die am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) entwöhnten pädiatrischen Patienten überleben, wie sich ihre kardiale Funktion entwickelt und wie gut die körperliche Belastbarkeit sowie ihre Lebensqualität ist.

Methodik: Im Zeitraum Januar 1990 bis November 2015 wurden am DHZB 20 pädiatrische Patienten vom Berlin Heart EXCOR[®] entwöhnt. Von diesen verstarben vier Patienten, davon einer nach vorheriger Herztransplantation. Von den 16 Überlebenden wurden 13 prospektiv mittels Follow-up im DHZB untersucht. Von zwei weiteren Überlebenden sowie zwei Verstorbenen konnten retrospektiv Follow-up-Daten eruiert werden. Je nach Altersstruktur/körperlicher Eignung wurde u. a. Folgendes durchgeführt/bestimmt: Echokardiographie, MRT, NT-proBNP, Herzinsuffizienz-Klassifikation (Ross-Klasse), Spiroergometrie, Lebensqualität, psychomotorische Entwicklung. Einige Befunde des Follow-ups wurden mit vier verschiedenen Zeitpunkten des stationären Primäraufenthalts verglichen (welcher die EXCOR[®]-Unterstützung beinhaltetete), darunter der als Entwöhnungstest durchgeführte mehrminütige EXCOR[®]-Pumpenstopp.

Ergebnisse: Die entwöhnten Patienten waren bei Implantation im Median 0,7 Jahre alt. Die häufigsten Diagnosen waren Myokarditis (7 x), Kardiomyopathie (7 x) und Angeborene Herzfehler (5 x). Die Rate für ereignisfreies Überleben betrug nach 5, 10 und 15 Jahren jeweils 83,7 %. Beim Follow-up lag die echokardiographische Ejektionsfraktion (EF) bei medianen 53 %. Die EF sowie der Herzdurchmesser unterschieden sich nicht signifikant von den Messungen beim Pumpenstopp sowie bei Entlassung des Primäraufenthalts. Das NT-proBNP sank nach Explantation signifikant bis zum Follow-up. 82 % der Patienten waren beim Follow-up in Ross-Klasse I (geringe Symptome), 18 % in Ross-Klasse II. Anamnestisch bestand im Follow-up bei 73 % der Befragten keine oder eine geringe körperliche Einschränkung bei alltäglichen Belastungen. Die Spiroergometrie zeigte dagegen mehrheitlich eine leicht- bis mittelgradige Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Die Lebensqualität der meisten befragten Patienten

ten war überdurchschnittlich gut, verglichen mit der Normalbevölkerung. Die psychomotorische Entwicklung der Kleinkinder bewegte sich im Follow-up je nach erlittener neurologischer Komplikation am EXCOR[®] zwischen stark eingeschränkt und sehr gut.

Schlussfolgerung: Die vom EXCOR[®] entwöhnten Patienten hatten eine gute Überlebensrate, die meisten auch eine stabile kardiale Funktion auf teilweise mäßig erniedrigtem Niveau. Darüber hinaus hatten die meisten Befragten eine überdurchschnittlich gute Lebensqualität.

English Abstract

Background: In pediatric patients end-stage heart failure may lead to usage of mechanical circulatory support. The Berlin Heart EXCOR[®], a ventricular assist device, can help stabilizing the circulatory system for longer periods of time and thus, bridging to heart transplantation. However, in some cases cardiac function is improving noticeably, allowing to wean off the assist device. Currently, long-term experience after weaning from mechanical circulatory support in pediatric patients is lacking. In this study, we examined survival time, long-term cardiac function, physical capacity and health related quality of life (HRQOL) of the weaned patients at Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB).

Methods: Between January 1990 and November 2015, 20 pediatric patients were weaned from the Berlin Heart EXCOR[®] at DHZB. Of these, four died (one after heart transplantation). 13 of the 16 survivors were examined prospectively at DHZB. Of two more survivors and two deceased, follow-up data could be evaluated. Depending on age and physical eligibility, the following was conducted/determined: Echocardiography, MRI, NT-proBNP, heart failure classification (Ross classes), cardiopulmonary exercise testing, HRQOL, mental and motor development. Some findings at follow-up were compared with four different points of time during the initial inpatient stay (which contained the EXCOR[®] support). One of these was the EXCOR[®] weaning test (pump stoppage), lasting for several minutes.

Results: Median age at implantation was 0.7 years. Most frequent diagnoses were myocarditis (7), cardiomyopathy (7), congenital heart disease (5). Survival rate was 83.7 % for 5, 10 and 15 years, respectively. At follow-up, ejection fraction by echocardiography was 53 % (median). Ejection fraction and cardiac diameter did not differ significantly compared to the ones at pump stoppage as well as discharge from the initial inpatient stay. NT-proBNP decreased significantly from explantation to follow-up. At follow-up, 82 % of patients were at Ross class I (few symptoms), 18 % at Ross class II. 73 % of patients at follow-up reported little to no restrictions concerning daily routine physical capacity. Though, cardiopulmonary exercise testing revealed mild to moderate limitation of physical capacity in several patients. In most cases, HRQOL was above average. Depending on having suffered from a neurological complication during EXCOR[®] support, mental and motor development varied between poor and excellent.

Conclusion: The weaned patients had good survival, most of them had good cardiac function, too, with some of them on a depressed level and in addition, a HRQOL above average.

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz im Kindesalter

Die Herzinsuffizienz stellt keine eigenständige Krankheitsentität dar, sondern beschreibt ein klinisches Syndrom, bestehend aus einer (bei Kindern altersabhängigen) Kombination von Symptomen. Dabei ist das Herz nicht in der Lage, die zur dauerhaften Aufrechterhaltung der Körperfunktionen benötigte Blutmenge zu fördern. Dies kann einerseits auf einer strukturellen oder funktionellen Störung des Herzens selbst beruhen, andererseits Folge von zirkulatorischen oder metabolischen Pathologien außerhalb des Herzens sein.

In der vorliegenden Arbeit wird "Kindesalter" als Überbegriff für "Kindes- und Jugendalter" verwendet.

Die Epidemiologie der Herzinsuffizienz im Kindesalter ist anders als bei Erwachsenen wenig erforscht,¹ was mit ihrer heterogenen Ätiologie zusammenhängt. In einer deutschen Studie lag die Behandlungsprävalenz (Hauptdiagnose Herzinsuffizienz) bei Patienten < 15 Jahren bei 2-3 je 100 000 Einwohner.² Die tatsächliche Prävalenz ist höher anzusetzen, da eine Herzinsuffizienz auch jahrelang asymptomatisch verlaufen kann.³

Die Altersverteilung der Herzinsuffizienz im Kindesalter zeigt einen Gipfel im ersten Lebensjahr mit deutlich abnehmender Häufigkeit hin zur Adoleszenz.⁴ Relevante geschlechtliche Häufigkeitsunterschiede bestehen nicht.⁴

1.1.1 Ursachen

Die Ursachen der Herzinsuffizienz im Kindesalter lassen sich mehrheitlich den Gruppen der angeborenen Herzfehler bzw. der Kardiomyopathien zuordnen (vgl. Tab. 1, S. 12).

In einer großen US-amerikanischen Population mit Patienten im Alter ≤ 18 Jahren traten stationäre Aufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz am häufigsten in Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern auf (ca. 65 %), gefolgt von Kardiomyopathien (ca. 14 %); an einer Myokarditis litten rund 2 % der Patienten.⁴ Die Gesamtmortalität dieser hospitalisierten Patienten betrug 7,3 %.

Tab. 1: Ursachen der Herzinsuffizienz im Kindesalter (in Anlehnung an vier Quellen⁵⁻⁸)

Ursachen		Beispiele		Ursachen		Beispiele	
Strukturelle Fehlbildung	Angeborene Herzfehler			Kardiomyopathien			
	Volumenbelastung			Primäre Kardiomyopathien			
	Links-Rechts-Shunt	Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus		Genetisch	Hypertrophe Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, Non-Compaction-Kardiomyopathie, Ionenkanaldefekte, mitochondriale Kardiomyopathie		
	Klappeninsuffizienz	Aortenklappeninsuffizienz, Pulmonalklappeninsuffizienz, Ebstein-Anomalie		Gemischt	Dilatative Kardiomyopathie, restriktive Kardiomyopathie		
	Druckbelastung			Erworben	Myokarditis, Kardiomyopathie des Neugeborenen einer diabet. Mutter, Tachymyopathie, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie		
	Linksbelastung	Aortenklappenstenose, Aortenisthmusstenose		Sekundäre Kardiomyopathien			
Rechtsbelastung	Pulmonalklappenstenose		Stoffwechselerkrankungen	Störung der β -Oxidation und des Fettsäuretransports			
Weitere Ursachen			Speichererkrankungen	Hämochromatose, Glykogenspeichererkrankung Morbus Pompe			
Strukturell normales Herz	Erworbene Herzklappenerkrankungen	Rheumatisches Fieber, Endokarditis		Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Phäochromozytom		
	Nichtkardiale Ursachen von High-Output-Herzversagen	Anämie, Sepsis, AV-Malformation (Vena-Galeni-Malformation)		Autoimmunerkrankungen	Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Dermatomyositis		
	Pulmonale Hypertension (PH)	U.a. bei idiopathischer/hereditärer PH, Lungenerkrankung, Lungenembolie		Neuromuskuläre Erkrankungen	Muskeldystrophien (Duchenne, Becker), Friedreich-Ataxie		
	Sonstige	Perikardtamponade, Spannungspneumothorax, hypertensive Krise, Trauma, Postkardiotomie-Syndrom		Hämatologische Erkrankungen	Thalassämie, Sichelzellenanämie		
				Fehlernährung	Mangel an Thiamin, Carnitin, Selen, Kupfer		
			Toxisch bedingt	Anthrazykline, Strahlentherapie, Alkohol			
			Infiltrative Erkrankungen	Amyloidose, Morbus Gaucher, Morbus Hurler			

CAVSD = kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt; TGA = Transposition der großen Arterien; BWG: Bland-White-Garland-Syndrom

Erkrankungen wie angeborene Herzfehler oder Kardiomyopathien können zwar, müssen aber nicht zwangsläufig zu einer Herzinsuffizienz führen. In einer belgischen Studie mit 1196 herzkranken Kindern ≤ 16 Jahren entwickelten rund 6 % der Kinder mit angeborenem Herzfehler und 80 % der Kinder mit Kardiomyopathie eine Herzinsuffizienz.⁹ Die geringe Quote bei den angeborenen Herzfehlern hängt auch mit den Fortschritten im Bereich der chirurgischen und katheterinterventionellen Möglichkeiten zusammen, die oftmals eine kurative Therapie erlauben. Die wichtigsten Ursachen der Herzinsuffizienz werden hier kurz näher erläutert:

Kardiomyopathien

Eine allgemeine Definition beschreibt Kardiomyopathien als Herzmuskelerkrankungen, die ohne eine Erhöhung der Vorlast oder Nachlast entstanden sind.¹⁰ Sie können nach verschiedenen Aspekten eingeteilt werden. Entsprechend der Gliederung der WHO von 1995 erfolgte dies in die fünf Formen dilatative, hypertrophische, restriktive, arrhythmogene rechtsventrikuläre sowie nicht klassifizierbare Kardiomyopathien.¹¹ Aufgrund zunehmender pathophysiologischer Erkenntnisse schlug die American Heart Association 2006 eine Einteilung vor, die sich vorwiegend an der Ätiologie, weniger an der Herzmorphologie orientiert.¹² Hierbei werden die Kardiomyo-

pathien eingeteilt in primäre (ausschließlich oder vorwiegend kardiale Ursachen) und sekundäre Formen (kardiale Mitbeteiligung bei Systemerkrankungen; s. Tab. 1). Die bei pädiatrischen Patienten häufigste ist die dilatative Kardiomyopathie (DCMP), gefolgt von der hypertrophen Kardiomyopathie.¹³ Bei der DCMP ist die Ursache in den meisten Fällen nicht bekannt. Eine amerikanische Studie an 1400 Kindern und Jugendlichen mit DCMP konnte in 34 % der Fälle eine Ursache feststellen, von diesen war die DCMP in knapp der Hälfte der Fälle auf dem Boden einer Myokarditis entstanden.¹⁴ Die DCMP stellt zudem die häufigste Ursache einer Herztransplantation im Kindesalter dar.¹⁵

Angeborene Herzfehler

Knapp 1 % aller Lebendgeborenen sind von einem angeborenen Herzfehler betroffen.¹⁶⁻¹⁸ Dabei wird eine Vielzahl unterschiedlicher Fehlbildungen unterschieden. Die häufigsten sind in Deutschland: Ventrikelseptumdefekt (19 % der Herzfehler), Atriumseptumdefekt (13 %), Univentrikuläres Herz (10 %) und Fallot-Tetralogie (9 %).¹⁹ Eine Herzinsuffizienz infolge eines angeborenen Herzfehlers kann durch eine zu hohe Volumen- oder Druckbelastung entstehen, wobei nicht alle Herzfehler zu einer Herzinsuffizienz führen. Beispielweise bringt eine Fallot-Tetralogie mit ihrer Kombination aus Pulmonalstenose, rechtsventrikulärer Hypertrophie und über dem Ventrikelseptumdefekt reitender Aorta eine ausgeprägte Zyanose mit sich, typischerweise jedoch keine Herzinsuffizienzsymptome.²⁰ Allerdings können Korrekturoperationen eines Herzfehlers je nach Verlauf zu Herzinsuffizienz führen.⁶

Myokarditis

Myokarditiden werden meist durch Viren (z. B. Parvovirus B19, Coxsackievirus A/B, Epstein-Barr-Virus) verursacht, in seltenen Fällen auch durch Bakterien oder Pilze.²¹ Pathophysiologisch können dabei Entzündungszellen den Herzmuskel infiltrieren und zu einer Degeneration der Kardiomyozyten und zu Nekrosen führen.²² In Folge der Entzündung kann es zu einer Fibrosierung des Gewebes kommen.²¹ Myokarditiden können je nach Krankheitsverlauf zu chronischen Folgeschäden mit Ausbildung einer dilatativen Kardiomyopathie (s. o.) führen.²³ Sie werden neben der Einordnung als erworbene Kardiomyopathie-Form (s. Tab. 1) häufig als eigenständige Krankheitsgruppe betrachtet.^{24,8} Die vorliegende Arbeit wertet entsprechend der klinischen Gebräuchlichkeit die Myokarditis als eigenständige Gruppe.

Einteilung

Die Einteilung der Herzinsuffizienz kann anhand verschiedener Kriterien erfolgen: u. a.

- nach der Lokalisation in Links-, Rechts- oder Globalherzinsuffizienz,
- nach der Funktion in systolische, diastolische oder kombinierte Herzinsuffizienz,
- nach der zeitlichen Dynamik in akute oder chronische Herzinsuffizienz.

1.1.2 Pathophysiologie

Aufgrund der Vielzahl an möglichen Ursachen stehen unterschiedliche Mechanismen am Anfang der pathophysiologischen Kausalkette der Herzinsuffizienz. Entscheidendes gemeinsames Merkmal ist dann das resultierende verminderte Herzzeitvolumen. Dieses führt einerseits zu einer reduzierten Barorezeptoren-Stimulation, was wiederum die Aktivität des sympathischen Nervensystems steigert und dadurch über die Ausschüttung von Noradrenalin eine Vasokonstriktion und einen Herzfrequenzanstieg bewirkt.²⁵ Dies verbessert die Perfusion der Organe.²⁶ Allerdings führt die gesteigerte Herzfrequenz auch zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch.²⁷

Das reduzierte Herzzeitvolumen führt andererseits auch zu einem weiteren Kompensationsmechanismus, der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Dies bewirkt über die Aldosteron-Sekretion einerseits eine Wasserretention mit Erhöhung der Vorlast, andererseits über die Angiotensin II-Ausschüttung ebenfalls eine Vasokonstriktion mit Erhöhung der Nachlast.²⁷ Die Vorlast-Erhöhung hilft in einem frühen Stadium der Herzinsuffizienz über den Frank-Starling-Mechanismus bei der Verbesserung des Auswurfs, die Volumenbelastung wirkt sich jedoch auch nachteilig aus durch die erhöhte kardiale Wandspannung mit vermehrtem Sauerstoffverbrauch sowie den venösen Rückstau.²⁷

Der durch Angiotensin II erhöhte Blutdruck verbessert zwar die Organperfusion, die gesteigerte Nachlast vergrößert aber ebenfalls den Sauerstoffverbrauch des Herzens. Außerdem kann Angiotensin II zu einer Hypertrophie sowie Apoptose der Kardiomyozyten und zu einer kardialen Fibrose führen.²⁸

Als regulatorischer Gegenspieler des RAAS wirkt dagegen das Brain Natriuretic Peptide (BNP). Es wird vom Herzen ausgeschüttet und führt zu einer Senkung des Blutdrucks durch direkte Vasodilatation sowie diuretische Wirkung.²⁹ Insbesondere seine Vorstufe NT-proBNP dient als wichtiger diagnostischer Labormarker für die Schwere einer Herzinsuffizienz.^{30,31}

Die genannten Mechanismen helfen zwar zeitweise bei der Aufrechterhaltung des Kreislaufs,

längerfristig können sie bei Fortbestehen der Ursache bzw. unzureichender Therapie eine kardi-ale Dekompensation jedoch nicht verhindern.

1.1.3 Klinische Symptomatik

Eine Herausforderung bei der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz kann der Umstand bereiten, dass die klinischen Symptome oft unspezifisch sind und leicht fehlgedeutet werden können. Sie lassen sich dabei großteils einer kardiologischen, respiratorischen oder gastroenterologischen Gruppe zuordnen und variieren altersabhängig:⁵ Im Säuglings- und Kleinkindalter sind typisch: Trinkschwäche, Wachstumsverzögerung, Schwitzneigung, Erbrechen, Zyanose, Tachykardie, Tachypnoe.²⁶ Von jüngeren Kindern (ca. 2–10 Jahre) können Herzinsuffizienzsymptome oft kompensiert und daher leichter übersehen werden.³² Auftreten können beispielsweise Kurzatmigkeit (v. a. bei Belastung), Husten (bei pulmonaler Stauung), Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Bauchschmerzen.³² Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind besonders häufig eine Belastungsintoleranz, Kurzatmigkeit oder Müdigkeit anzutreffen.²⁶ Typische Untersuchungsbefunde, die in allen Altersstufen auftreten können, sind insbesondere Herzgeräusche, Hepatomegalie, Aszites, Ödeme.³³

1.1.4 Diagnostik

Neben Vitalparametern (Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Puls) kann ein EKG weitere Hinweise liefern, ist jedoch häufig nicht wegweisend:²⁷ Mögliche EKG-Befunde sind neben Hypertrophiezeichen der Ventrikel oder Atrien beispielsweise Herzrhythmusstörungen als Ursache einer Tachymyopathie. Letzteres kann mittels Langzeit-EKG weiter untersucht werden. Zudem können mögliche kardiogene Synkopen abgeklärt werden.

Die Diagnostik ergänzen können folgende Laborparameter:²⁵ Elektrolyte (mögliche Ursache von Herzrhythmusstörungen), Blutbild (Ausschluss Anämie mit High-Output-Herzversagen), Entzündungszeichen (infektiologische Genese), Leberwerte (erhöht z. B. bei Stauung), Kreatinin (Hinweis auf kardiorenales Syndrom), Laktat (Stoffwechsellage/Organschäden), TSH (Ausschluss Hyperthyreose), Troponin T/I (kardiale Schädigung), NT-proBNP (siehe Kap. 1.1.2), spezifische Erregerdiagnostik (z. B. Auslöser einer viralen Myokarditis).³⁴

Echokardiographie

Eine Schlüsselrolle bei der Abklärung der Herzinsuffizienz nimmt die Echokardiographie ein. Mit ihr lassen sich morphologische wie auch funktionelle Aspekte des Herzens beurteilen. Angeborene Herzfehler können mithilfe von strukturellen, morphologischen bzw. Fluss-Messungen erkannt werden. Abweichungen der kardialen Durchmesser sind ein möglicher Hinweis auf eine Kardiomyopathie. Klappeninsuffizienzen bzw. -stenosen lassen sich mittels Farbdoppler beurteilen.

Die Herzfunktion kann auf verschiedene Weise bestimmt werden: Der wichtigste Parameter der systolischen Herzfunktion ist die Ejektionsfraktion (EF), also der Anteil des enddiastolischen Volumens, welcher beim Herzschlag ausgeworfen wird. Er repräsentiert vereinfacht betrachtet die systolische Herzfunktion des linken bzw. rechten Ventrikels und stellt damit einen sogenannten Surrogatparameter dar.³⁵ Von einer reduzierten Ejektionsfraktion wird bei Kindern ab einem Wert < 50 % gesprochen.³⁶ Anders als bei Erwachsenen ist eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) im Kindesalter sehr selten.³⁷

Die Messung der diastolischen Funktion mittels Echokardiographie ist gegenüber der systolischen anspruchsvoller.²⁴ Hier können beispielsweise Flussmessungen mittels Doppler vorgenommen werden, die das Verhältnis der passiven Ventrikelfüllung zur atrialen Kontraktion bestimmen (E/A-Verhältnis) oder es können Relaxationsstörungen anhand der isovolumentrischen Relaxationszeit (IVRT) diagnostiziert werden.²⁴

Bei einer kardialen Dekompensation vergrößert sich typischerweise auch der Herzdurchmesser.³⁸ Ein wichtiger Parameter stellt hier der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser dar (LVEDD). Meist als Querdurchmesser des linken Ventrikels unterhalb der Klappenebene angegeben, ist er insbesondere zur Verlaufsbeurteilung hilfreich.

Sonstige Diagnostik

Je nach Fragestellung kann weitere Diagnostik ergänzt werden: Die Magnetresonanztomographie (MRT) gilt als Goldstandard in der Bestimmung der Ejektionsfraktion³⁹ und bietet weitreichende Möglichkeiten bei der Beurteilung von Narben sowie regionalen Wandbewegungsstörungen. Im Röntgen-Thorax kann u. a. das Vorliegen einer Stauung oder eines Infiltrats geprüft bzw. die Herzgröße bestimmt werden. Eine Spiroergometrie kann das komplexe Zusammenspiel der kardialen, pulmonalen und muskulären Leistungsfähigkeit umfangreich abbilden. Eine Herzkatheteruntersuchung kommt insbesondere bei unklaren Ursachen der Herzinsuffizienz in Frage z. B. zum Ausschluss einer floriden oder abgelaufenen Myokarditis.¹⁰

1.1.5 Therapie

Die Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern richtet sich in erster Linie nach der Ursache. Angeborene Herzfehler können mittels Korrekturoperation versorgt werden (idealerweise kurativ). Herzrhythmusstörungen können ggf. elektrophysiologisch beseitigt werden.¹⁰

Zu den symptomatischen Maßnahmen bei akuter Herzinsuffizienz gehören die Optimierung der Körperlage (erhöhter Oberkörper) aus hämodynamischen Gründen sowie zur Erleichterung der Atmung.²⁷ Ferner sind im Falle einer Anämie ggf. Transfusionen notwendig. Sauerstoff ist bei Hypoxämie indiziert, mit Ausnahme einiger angeborener Herzfehler (z. B. hypoplastisches Linksherzsyndrom). Je nach zeitlichem Aspekt ist auch die Vermeidung einer katabolen Stoffwechsellage (Ernährung via Magensonde) anzustreben.²⁷

Wesentliche Aufgabe der medikamentösen Therapie einer akuten Herzinsuffizienz stellt die Optimierung der Vorlast, der Nachlast sowie der Inotropie und Chronotropie des Herzens dar.⁴⁰ Im Falle einer zu niedrigen Vorlast aufgrund eines Volumenmangels ist dieser auszugleichen.⁴⁰ Ist die Vorlast zu hoch (Stauung), kann sie effektiv mithilfe von Nitroglycerin und/oder Diuretika gesenkt werden. Furosemid hat dabei den zusätzlichen Vorteil, durch Vasodilatation auch die Nachlast zu senken.¹⁰ Auch eine nichtinvasive Beatmung oder im Extremfall Intubation und maschinelle Beatmung können durch intrathorakale Druckerhöhung die Nachlast senken.⁵ Ferner kann die Nachlast bspw. durch Nitroprussid-Natrium, Phosphodiesterase-3-Hemmer (Milrinon) oder den Calcium-Sensitizer Levosimendan gesenkt werden. Die beiden Letzteren haben zusätzlich auch eine inotrope Wirkung.

Im Falle von Hypotonie können je nach gewünschter Inotropie- bzw. Chronotropie- bzw. Widerstandssteigerung Adrenalin oder Noradrenalin verwendet werden. Dobutamin dagegen erhöht die Inotropie bei gleichzeitiger Reduktion des peripheren Gefäßwiderstands, sodass der arterielle Mitteldruck etwa konstant bleibt.

Bei der chronischen Herzinsuffizienz richtet sich die medikamentöse Therapie nach der Krankheitsschwere. Eine Einteilung in Herzinsuffizienz-Klassen, z. B. die in der Pädiatrie verbreitete Ross-Klassifikation (vgl. Kap. 2.4), kann dabei orientierend behilflich sein.³⁶ Es kommen mit steigender Krankheitsschwere ACE-Hemmer bzw. Sartane, Diuretika, Betablocker und Aldosteronantagonisten in Betracht. Ivabradin und Digitalis können zusätzlich erwogen werden. Sowohl ACE-Hemmer bzw. Sartane als auch Spironolacton können dabei auch unerwünschte kardiale Umbauprozesse (Remodeling) hemmen.¹⁰ Bei bestimmten rhythmologischen Erkrankungen kann auch eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) notwendig werden. Außerdem wird derzeit

die Stammzelltherapie an einigen herzinsuffizienten pädiatrischen Patienten erforscht, wobei bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt wurden.⁴¹

Wenn trotz Ausschöpfung aller konservativen und operativen/interventionellen Maßnahmen eine terminale Herzinsuffizienz nicht vermieden werden kann, verbleiben als Therapieoptionen Herzunterstützungssysteme sowie die Herztransplantation (HTx). Während bei jüngeren Kindern angeborene Herzfehler die häufigste Indikation für eine HTx darstellen, dominieren bei Kindern > 10 Jahren Kardiomyopathien als Indikation.⁴² Der Bedarf an Spenderherzen übersteigt jedoch deutlich das Angebot, wodurch die Sterblichkeit von pädiatrischen Patienten auf der HTx-Warteliste beispielsweise in den USA bei über 25 % liegt.⁴³ Dies zeigt den Bedarf an Optionen zur Überbrückung der Wartezeit. Hier können Herzunterstützungssysteme eine wichtige Funktion erfüllen: Knapp über ein Drittel aller herztransplantierten pädiatrischen Patienten erhält als Überbrückung zur HTx ein mechanisches Herzunterstützungssystem, überwiegend in Form eines Ventricular Assist Device (VAD).⁴²

1.2 Mechanische Herzunterstützung im Kindesalter

Je nachdem, aus welchem Grund und wie akut ein Patient ein Herzversagen erleidet, ergeben sich unterschiedliche Optionen der mechanischen Herzunterstützung, die im Folgenden näher erläutert werden.

1.2.1 Kurzfristige Herzunterstützung

Eine Reihe von Ursachen kann zur Notwendigkeit von kurzfristiger mechanischer Herzunterstützung (Kurzeitsysteme) führen. Ein wichtiger Aspekt ist dabei, dass sie notfallmäßig initiiert werden kann.⁴⁴ Beispiele für Indikationen sind Komplikationen im Rahmen einer Herzoperation, eine fulminante Myokarditis oder Ertrinkungsunfälle.⁴⁵ Die Wahl des Kurzeitsystems richtet sich danach, ob allein eine Unterstützung der Herzfunktion oder eine Unterstützung der Herz- und Lungenfunktion nötig ist.⁴⁶ Für erstere Option können Zentrifugalpumpen den linken und/oder rechten Ventrikel unterstützen (z. B. PediMAGTM). Bei der linksseitigen Variante kann das Blut über eine Kanüle im Apex oder linken Vorhof ausgeleitet und in die Aorta ascendens gepumpt werden.⁴⁷ Falls zusätzlich eine Unterstützung der Lungenfunktion nötig ist, besteht die Möglichkeit, venöses Blut ausgehend vom rechten Vorhof in einen Oxygenator (extrakorporale Membranoxygenierung = ECMO) und von dort in die Aorta zu pumpen (venoarterielle

ECMO = va-ECMO).⁴⁵ Dies kann z. B. nötig sein, wenn im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine erfolglos verläuft.⁴⁰

Eine va-ECMO wird meist unter Analgosedierung durchgeführt, wobei unter günstigen Umständen auch darauf verzichtet werden kann ("awake-va-ECMO").⁴⁸ Das ECMO-Verfahren bringt jedoch eine verhältnismäßig hohe Komplikationsgefahr mit sich (v. a. Blutungen), sodass die Überlebensrate von Kindern mit kardialer Indikation zur ECMO bei nur 40–50 % liegt und mit steigender Unterstützungsdauer sinkt.²⁴ Daher eignet sich eine ECMO-Therapie nur für eine Unterstützungsdauer von einigen Tagen bis wenigen Wochen.^{49,45} Wenn sich bei einem Patienten keine realistische Chance auf Entwöhnung von der va-ECMO abzeichnet, besteht – sofern sich die Lungenfunktion erholt hat – die Möglichkeit der Umkanülierung auf ein langfristig verwendbares Ventricular Assist Device.⁵⁰

1.2.2 Langfristige Herzunterstützung

Im Gegensatz zu Kurzzeitsystemen bieten Langzeitsysteme in Form eines Ventricular Assist Device die Möglichkeit, die Wartezeit bis zu einer Herztransplantation für einen Zeitraum von Monaten bis Jahren zu überbrücken.⁵¹

Etwa 0,3–0,8 % der pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz erhalten eine Therapie mittels VAD.⁴ Diese können die Pumpfunktion des Herzens anteilig übernehmen und existieren in Ausführungen für den linken und den rechten Ventrikel (LVAD/RVAD). In den meisten Fällen reicht eine linksventrikuläre Unterstützung aus. Tritt jedoch gleichzeitig Rechtsherzversagen auf, so kann zusätzlich ein RVAD implantiert werden und damit eine biventrikuläre Unterstützung gewährleisten (BVAD).⁵² Allerdings ist die Letalität bei BVAD-Unterstützung erhöht.⁵³ Falls möglich, sollte daher bereits im Vorfeld der LVAD-Implantation die mögliche Notwendigkeit eines BVAD geklärt werden.⁵⁴ So spricht ein Multiorganversagen für dessen Einsatz, da die rechtsventrikuläre Vorlast sonst möglicherweise nicht ausreichend gesenkt werden kann.⁵⁴ Alleinige Verwendung eines RVAD dagegen ist selten.⁵⁵

Entsprechend der Entwicklungsgeschichte ist die erste VAD-Generation durch ein pneumatisch betriebenes, extrakorporal liegendes Pumpelement charakterisiert, welches einen pulsatilen Fluss erzeugt (z. B. Berlin Heart EXCOR[®]). Bei der zweiten VAD-Generation können das Pumpelement und die Kanülen bis auf das Kabel zur Stromversorgung vollständig intrakorporal implantiert werden (z.B. Thoratec HeartMate II) und einen axialen, kontinuierlichen Blutstrom generieren ("Continuous-Flow Ventricular Assist Device" = CF-VAD). Die dritte VAD-Generation ist

ebenfalls vollständig implantierbar, jedoch arbeitet das Pumpelement mit einem magnetisch schwebenden Rotor und erzeugt dabei ebenfalls einen kontinuierlichen Fluss (z. B. HeartWare HVAD oder HeartMate III).

Während bei Erwachsenen CF-VAD der dritten Generation heutzutage etablierter Standard sind,⁵⁶ vollzieht sich bei pädiatrischen Patienten diese Entwicklung nur teilweise und mit einigen Jahren Verzögerung. Aufgrund des größeren intrathorakalen Platzbedarfs kommen CF-VAD üblicherweise nur bei älteren Kindern und Jugendlichen in Frage. So wird beispielsweise das "HeartWare HVAD" bei Patienten ab einem Körpergewicht von 15 kg eingesetzt.⁵⁷ Die Anwendung von spezifisch für Kinder entwickelten CF-VAD ist nur in Einzelfällen beschrieben: das "Jarvik 2015" erlaubt die Versorgung von Kindern mit einem Gewicht ab 8 kg,⁵⁸ potentiell auch einem noch geringeren Gewicht.⁵⁹ Weitere miniaturisierte VAD sind in Entwicklung, z. B. "Pedi-aFlow" bzw. "Pediatric TORVAD".^{60,61} Das einzige zugelassene VAD für Kinder ist das Berlin Heart EXCOR[®], ein VAD der ersten Generation.

Neben den VAD kann die langfristige Kreislaufunterstützung auch in Form eines totalen Kunstherzens (Total Artificial Heart = TAH) erfolgen. Dabei wird das Herz explantiert und durch ein intrakorporales pulsatile Kunstherz ersetzt. Wie bei Erwachsenen spielt das TAH auch bei Kindern zahlenmäßig mit weniger als 1 % der verwendeten Kreislaufunterstützungssysteme eine stark untergeordnete Rolle gegenüber den VAD.^{56,62}

Die möglichen Indikationen für ein VAD richten sich nach dem angestrebten Ziel:

Bridge to Transplant

Die Mehrheit der pädiatrischen Patienten erhält ein VAD mit dem Ziel der zeitlichen Überbrückung bis zur Herztransplantation, als "Bridge to Transplant".⁶³

Bridge to Candidacy (Possible Bridge to Transplant)

Hierbei wird das VAD implantiert um den klinischen Zustand des Patienten soweit zu verbessern, dass er Kandidat für eine Herztransplantation werden kann.⁶⁴

Bridge to Recovery

Bei dieser Indikation besteht die Hoffnung auf eine Erholung des Herzens mit dem Ziel, das VAD wieder ersatzlos explantieren zu können.

Je nach Verlauf des Patienten kann sich die VAD-Strategie auch ändern. Bei Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine myokardiale Erholung (z. B. bioptisch gesicherter akuter Myo-

karditis) ist es sinnvoll, zunächst noch abzuwarten und dann je nach Verlauf ggf. eine Transplantationslistung vorzunehmen.⁶⁵

Destination Therapy

Hierbei wird das VAD implantiert um bis zum möglichst fern in der Zukunft liegenden Lebensende zu verbleiben. Anders als bei pädiatrischen stellt dies bei erwachsenen Patienten mit rund 40 % der Fälle eine sehr verbreitete Indikation bei Kontraindikation zur Herztransplantation dar.^{66,67} Bei Kindern beschränkt sich diese Indikation auf wenige Einzelfälle (z. B. im Kontext palliativer Therapie).⁶⁸

Falls ein pädiatrischer Patient eine terminale Herzinsuffizienz entwickelt und die Implantation eines VAD erwogen wird, kann die Einteilung in sogenannte Intermacs-Profile helfen, die Indikation zu stellen und den optimalen Implantationszeitpunkt zu wählen:^{45,69}

- Intermacs-Profil 1: Patient im kritischen kardiogenen Schock mit schnell steigendem Katecholaminbedarf; Intervention innerhalb von Stunden notwendig.
- Intermacs-Profil 2: Patient mit sich verschlechternder Kreislaufsituation trotz Katecholamintherapie; mögliche Verschlechterung der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts; Intervention innerhalb weniger Tage notwendig.
- Intermacs-Profil 3: Kreislaufstabiler Patient unter Katecholamintherapie, die sich nicht ausschleichen lässt aufgrund sonst zurückkehrender Instabilität; Intervention innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten notwendig.
- Die Intermacs-Profile 4–7 spielen zahlenmäßig bei der VAD-Therapie eine untergeordnete Rolle⁶³ und werden hier nicht näher erläutert.

Weitere für die Indikationsstellung relevante Parameter, die das Ausmaß der sekundären Organbeteiligung widerspiegeln, sind: Absinken der glomerulären Filtrationsrate < 50 %, Beatmungsnötigkeit, Verschlechterung der Leberfunktion, Laktat, NT-proBNP.⁴⁵

1.2.3 Berlin Heart EXCOR[®]

Da sich die vorliegende Studie mit ungeklärten Fragen bezüglich pädiatrischer Patienten beschäftigt, welche das Berlin Heart EXCOR[®] erhielten, soll dieses VAD im Folgenden näher beschrieben werden.

Am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) wurde 1990 das Berlin Heart EXCOR[®] als weltweit erstes VAD bei einem pädiatrischen Patienten implantiert.⁷⁰ Es ist ein Herzunterstützungssystem mit einem extrakorporal liegenden Pumpelement, welches pneumatisch betrieben eine dreischichtige Membran bewegt, die durch Verdrängung des Blutes in der Pumpkammer einen pulsartigen Blutfluss erzeugt (Abb. 1). Das EXCOR[®] kann als LVAD, RVAD oder BVAD verwendet werden. Beim LVAD wird das Blut üblicherweise ausgehend vom Apex (wahlweise auch linken Atrium) über eine Kanüle zur Pumpkammer geführt, von wo aus es über die andere Kanüle in die Aorta ascendens gepumpt wird.⁴⁵ Beim RVAD setzt die Kanüle am rechten Atrium an und führt das Blut in die Pulmonalarterie. Um die Infektionsgefahr an den Hautaustrittsstellen zu mindern, sind die Kanülen dort mit einer weichen Veloursschicht versehen, die das Festwachsen erleichtert.⁴⁵

Das EXCOR[®] existiert in einer Variante für pädiatrische Patienten (EXCOR[®] Pediatric) mit den möglichen Pumpen-Volumina 10, 15, 25, 30, 50 und 60 ml sowie für Erwachsene (EXCOR[®] Adult) mit den Größen 50, 60 und 80 ml. Die pädiatrische 15-ml-Pumpe wurde im Jahr 2013 eingeführt und füllte eine zuvor bestehende Lücke. Dies diente dem Ziel, thrombembolische Ereignisse zu reduzieren, die durch eine tendenziell zu große Pumpe auftreten konnten.⁷¹

Die Flussrichtung des Blutes im EXCOR[®] wird durch die zwei Klappen vorgegeben. Dabei handelt es sich bei den Pumpengrößen bis 30 ml um Polyurethanklappen mit drei Segeln und ab einer Pumpengröße von 50 ml wahlweise um mechanische Kippscheibenplatten oder genannte Polyurethanklappen.⁷² Die Kontaktflächen des EXCOR[®] mit dem Blut sind zur Verhinderung thrombembolischer Ereignisse seit 1994 mit Heparin beschichtet.⁷²

Die übliche Pumpfrequenz im klinischen Alltag liegt bei den meisten Kindern im Bereich 60–100/min.⁷¹ Diese wird durch die Antriebseinheit (IKUS) gewährleistet, welche aufgrund ihrer Größe und kurzen Akkulaufzeit nur eine eingeschränkte Mobilität im Klinikbereich erlaubt. Für ältere Kinder ab einer Pumpengröße von 60 ml existiert ein kleiner mobiler Antrieb (EXCOR[®] mobile), der sogar eine Entlassung nach Hause erlaubt.⁴⁵ Seit 2020 steht auch für

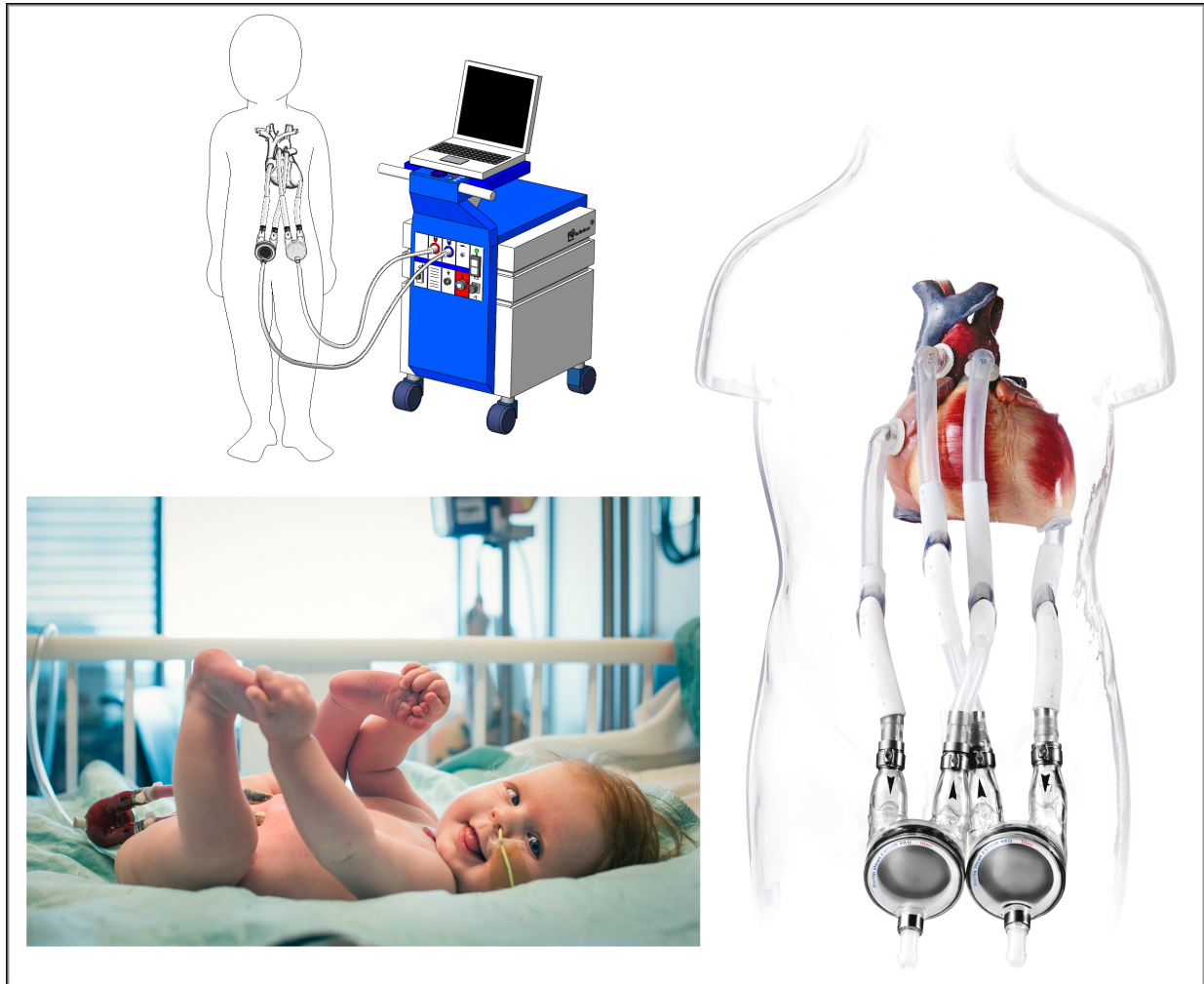


Abb. 1: Berlin Heart EXCOR®: Antriebseinheit IKUS und Kanülierung (mit freundlicher Genehmigung der Berlin Heart GmbH).

kleine Kinder eine mobile Antriebseinheit mit einer Akkulaufzeit > 5 Stunden zur Verfügung (EXCOR® active).⁷³

Das EXCOR® Pediatric stellt weltweit das einzige bei Neugeborenen und Kleinkindern zugelassene VAD für die Langzeitunterstützung dar.^{74,45} Neben den wichtigen Behandlungsoptionen, die es bietet, geht seine Verwendung jedoch mit einem nicht unerheblichen Risiko für Komplikationen einher. Eine der häufigsten ist die Entstehung von Thromben bzw. Thrombembolien mit der Gefahr neurologischer Folgeschäden.⁵² Diese traten in der Vergangenheit bei rund 25 % der Patienten auf,^{45,75} mit merklicher Besserungstendenz in jüngster Zeit bei einer nordamerikanischen Kohorte auf 17%.⁷⁵ Dieser Komplikationsgefahr wird begegnet durch ein engmaschig kontrolliertes Gerinnungsmanagement, hier am Beispiel des DHZB erläutert:^{76,52,50,45}

In den Anfangsjahren ab 1990 basierte die Gerinnungshemmung auf der Gabe von unfraktioniertem Heparin mit einer angestrebten ACT (activated clotting time) von 140–160 s und einer bedarfsweisen Gabe von Antithrombin III bei einem Abfall unter 70 % der Norm. Dieses Vorgehen

brachte verhältnismäßig häufig Blutungskomplikationen mit sich und wurde im Laufe der Jahre modifiziert. Nach Einführung der aPTT (activated partial thromboplastin time) sah ab dem Jahr 2000 das übliche Gerinnungsmanagement wie folgt aus: 8–24 Stunden nach der EXCOR[®]-Implantation erfolgte für rund eine Woche die Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin bei einer Ziel-aPTT von 60–80 s. Bereits ab etwa dem dritten postoperativen Tag erfolgte auch eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Dipyridamol, deren Dosis mithilfe von Thrombozytenfunktionstests bestimmt wurde. Weitere Anpassungsschritte umfassten: bei Kindern im Alter < 1 Jahr die Umstellung der Antikoagulation am Ende der ersten Woche auf niedermolekulares Heparin (falls die Nierenfunktion dies erlaubte) unter Anti-Xa-Kontrolle; ältere Kinder erhielten stattdessen einen Vitamin-K-Antagonisten, mit Ziel-INR von (je nach individuellem Verlauf) ca. 2,7–4,0.

Neben diesem Gerinnungsmanagement wurden die (transparenten) Pumpenkammern täglich optisch mit einer Lampe auf Thrombusbildung hin untersucht.⁷⁷ Im Falle eines aufgetretenen Thrombus mit einer Größe von mehr als wenigen Millimetern wurde dieser entweder interventionell entfernt oder die Pumpkammer als Ganzes ausgetauscht.⁷⁷

Die intensive gerinnungshemmende Medikation der Patienten bringt dementsprechend auch ein erhebliches Blutungsrisiko mit sich wie z. B. zerebrale Hämorrhagien, gastrointestinale Blutungen oder postoperative Nachblutungen.⁷⁸ In der aktuell größten nordamerikanischen Kohorte erlitten je nach Beobachtungszeitraum zwischen 43 % und zuletzt 10 % der Patienten ein schwerwiegendes Blutungsereignis.⁷⁵

Des Weiteren stellen Infektionen unter der Therapie am EXCOR[®] ein relevantes Risiko dar, dazu zählen insbesondere Wundinfektionen an den Austrittsstellen der Kanülen aber auch z. B. pulmonale Infekte.⁷⁷ Äußerst seltene Komplikationen sind ferner Luftembolien sowie Rupturen einer Membran der Blutkammer.^{79,80}

1.3 Entwöhnung vom EXCOR[®]

1.3.1 Mechanismen der myokardialen Erholung

Voraussetzung für die Entwöhnung vom Herzunterstützungssystem ist die myokardiale Erholung. Diese lässt sich im Vorfeld der Implantation zwar nicht zuverlässig prognostizieren, jedoch können bestimmte Maßnahmen beim Abschätzen helfen, wie beispielsweise eine Myokardbiopsie im Rahmen der VAD-Implantation. In einer retrospektiven japanischen Studie mit

DCMP-Patienten < 10 kg Körpergewicht spiegelte sich dabei eine geringere Myokardschädigung im Biopsat auch in einer höheren Rate myokardialer Erholung samt Entwöhnung vom EXCOR[®] wider.⁸¹ Histologisches Korrelat des Myokardschadens waren dabei eine stärkere Fibrosierung sowie geringere Kapillarisation. Dies sind Merkmale des kardialen Remodeling des geschädigten Herzens. Weitere Merkmale des Remodeling sind Hypertrophie der Kardiomyozyten und Inflammation.⁸²

Einen wichtigen Faktor um diese unerwünschten Prozesse zu verlangsamen oder idealerweise sogar umzukehren (Reverse Remodeling), stellt der Mechanismus der hämodynamischen Entlastung des kranken Herzens dar, wie sie mechanische Herzunterstützung leisten kann.⁸³

Eine texanische Forschergruppe konnte bei einer Reihe von bei pädiatrischen Patienten mit DCMP zeigen, dass es nach der mechanischen Entlastung mittels LVAD selbst bei dieser chronischen Erkrankung zu einer Proliferation der Kardiomyozyten, zu einer Reduktion der interstitiellen Fibrose am Herzen sowie zum Absinken der NT-proBNP-Konzentration kommen kann.^{84,85}

Des Weiteren bringt auch die größere Anzahl an Herzvorläuferzellen bei den Herzen junger Kinder ein höheres Potential einer myokardialen Erholung (verglichen mit Erwachsenen) mit sich.⁸⁶

Allgemein kann man sagen, dass Patienten mit akuten Herzerkrankungen wie z. B. Myokarditiden ein größeres Potential für Erholung aufweisen als bei chronischen Ätiologien wie beispielsweise der dilatativen Kardiomyopathie.⁸⁷

1.3.2 Entwöhnung am Deutschen Herzzentrum Berlin

Bei der Implantation eines Berlin Heart EXCOR[®] wird neben dem am häufigsten angestrebten Ziel einer Herztransplantation auch berücksichtigt, dass sich das Herz potentiell ausreichend erholen kann und stattdessen eine Entwöhnung in Frage kommt. Eine Entwöhnung wird nach einer üblichen Definition, welcher wir hier folgen, als erfolgreich bezeichnet, wenn der Patient nach Explantation des VAD min. 30 Tage überlebt.⁵³

Bis ins Jahr 2004 wurde am DHZB die Entscheidung für eine Entwöhnung nach individueller Einschätzung ohne standardisiertes Protokoll vorgenommen.⁸⁸ Bei Anzeichen für eine Erholung des Herzens wurde die Pumprate des EXCOR[®] zunächst reduziert und der Patient einige Tage beobachtet.⁴⁵ Bei gutem Verlauf erfolgte dann entweder ein kurzzeitiger intensivierter "Pumpenreduktionsversuch" oder auch ein vollständiger "Pumpenstopp". Der vollständige Pumpenstopp (oder bei Abbruch Pumpenstopp-Versuch) stellte im Laufe der Jahre die Regel dar. Währenddessen wurden entweder mittels transösophagealer oder transthorakaler Echokardiographie die

Herzfunktion und -morphologie evaluiert. Biopsien wurden entweder bei der Implantation oder zuvor, z. B. im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung entnommen (mit Ausnahme einiger Patienten mit angeborenem Herzfehler).

Bis ins Jahr 1996 wurden Entwöhnungen mittels Umkanülierung auf va-ECMO samt mehrtägigem Ausschleichen der Pumprate vorgenommen, danach als direkte Explantation.

2005 wurde ein im Laufe der Jahre entwickeltes Entwöhnungs-Protokoll (Weaning-Protokoll) in standardisierter Form eingeführt, welches bei jedem in Frage kommenden Patienten zum Tragen kam:⁸⁸ Die Patienten erhielten nach EXCOR[®]-Implantation eine Herzinsuffizienz-Medikation mit einem ACE-Hemmer, Betablocker und Spironolacton, ggf. auch Digoxin und Ivabradin. Falls der Patientenverlauf dies erlaubte, erfolgte auf Normalstation ein erster Pumpenstopp(-versuch). Echokardiographisch wurde die Funktion der Herzklappen überprüft und der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (siehe S. 32) durfte nicht zu hoch sein. Dann wurde nach Heparinisierung das VAD zuerst verlangsamt und bei ausreichender Stabilität für rund fünf Minuten vollständig gestoppt. Bei positivem Ergebnis wurde dann Tage bis wenige Wochen im Anschluss ein längerer Pumpenstopp im Herzkatheterlabor durchgeführt: Dazu wurden unter Sedierung katheterinterventionell Hämodynamik-Messungen zusätzlich zur Echokardiographie vorgenommen. Lagen die Messungen in den Referenzbereichen des Protokolls (Tab. 2), wurde die Pumprate des VAD zunächst reduziert und dann für 20–50 Minuten gestoppt, während die Messungen im Abstand weniger Minuten wiederholt wurden.⁸⁹

Tab. 2: Weaning-Protokoll: Referenzbereiche⁸⁸

Pumpenstopp	
Parameter	Referenz
Vitalparameter	
Rhythmus	Sinusrhythmus
Herzfrequenz	< 75. Perzentile
Mittlerer arterieller Blutdruck	> 25. Perzentile
Echokardiographie	
LVEDD	z-Score < 2,0
LVEF	> 45 %
Klappeninsuffizienz	Keine oder milde
Hämodynamische Parameter	
Herzindex	> 2,5 Liter/min/m ²
Wedge-Druck	< 13 mmHg
Rechtsatrialer Druck	< 10 mmHg
Zentralvenöse Sättigung	> 60 %
Laktat	< 16 mg/dl

LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser;
LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bei biventrikulären VAD wurde zuerst das RVAD reduziert bzw. gestoppt und falls möglich anschließend das LVAD. Neben der Heparinisierung wurde zur Vermeidung einer Thrombosierung des Schlauchsystems zwei Mal pro Minute die Handpumpe des VAD betätigt.

Verlief der Pumpenstopp erfolgreich, so wurde das VAD innerhalb weniger Tage explantiert.

Im Zeitraum 2007–2016 wurden so 23 Pumpenstopps bei 15 Patienten durchgeführt, von denen letztlich 8 Patienten (53 %) tatsächlich entwöhnt wurden.⁸⁹ Als "entwöhnt" wird in dieser Monographie aufgrund sprachlicher Praktikabilität der Vorgang der VAD-Explantation im Rahmen der gesamten (teils mehrwöchigen) Entwöhnungsphase bezeichnet.

1.4 Stand der Forschung

Die Datenlage bezüglich des Langzeitverlaufs *nach Entwöhnung* von pulsatilem langfristiger Herzunterstützung im Kindesalter ist gering.^{90,87} Deutlich mehr Daten wurden bisher zu den Patientenverläufen *bis zur Entwöhnung* von mechanischer Herzunterstützung publiziert: Nach aktuellem Stand (März 2021) existieren zum einen Studien auf der Grundlage großer pädiatrischer Register, zum anderen einige größere und kleinere Studien bzw. Fallberichte mit vom Berlin Heart EXCOR[®] entwöhnten pädiatrischen Patienten.

Das nordamerikanische Register Pedimacs ist das pädiatrische Pendant des Intermacs-Registers für mechanische Herzunterstützung bei Erwachsenen (Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support). Es beinhaltet Patienten bis zum Alter von inkl. 18 Jahren und sammelt prospektiv Daten ab 2012 zu lang- und kurzfristiger Herzunterstützung seiner mittlerweile über 850 Patienten.⁹¹

In Europa existieren vergleichbar dazu die Register Paedi-EUROMACS für pädiatrische Patienten bis zum Alter von inkl. 19 Jahren sowie EUROMACS für Erwachsene. Ersteres umfasst mittlerweile über 350 Patienten mit retrospektiv bis ins Jahr 2000 zurückreichenden Daten zu langfristiger Herzunterstützung.⁶³ Auf Grundlage der genannten Register erscheinen regelmäßig aktualisierte Studien.

Das Berlin Heart EXCOR[®] stellt bei Pedimacs sowie Paedi-EUROMACS jeweils rund die Hälfte der verwendeten Herzunterstützungssysteme dar, neben vor allem CF-VAD (sowie bei Pedimacs auch Kurzzeitsystemen).^{63,92}

Ein weiteres Register ist das von der Berlin Heart GmbH geführte Berlin Heart EXCOR[®] Register (BHER). In der jüngsten Publikation umfasst es die Daten der 2100 pädiatrischen Patienten, die bisher weltweit mit dem EXCOR[®] versorgt wurden.⁹³

Während der Schwerpunkt der genannten Register sowie der klinischen Studien meist auf dem Zeitraum *bis* zum jeweiligen Studienendpunkt wie Herztransplantation, Tod oder Entwöhnung liegt, richtet sich der Fokus unserer Studie primär auf den Zeitraum *nach* der Entwöhnung vom EXCOR[®].

1.5 Fragestellung

Das zentrale Ziel dieser Arbeit ist es, die langfristige Prognose eines pädiatrischen Patienten nach Entwöhnung vom Berlin Heart EXCOR[®] zu beschreiben.

Dabei sollen zum einen objektive, ärztlich beurteilbare Parameter betrachtet werden, zum anderen die subjektive Lebensqualität der Patienten.

Die Entscheidung für eine Implantation, sowie nachfolgend auch der Zeitpunkt und die Umstände der Explantation des EXCOR[®] sind für den Patienten potentiell lebensverändernd. Aufgrund der weltweit geringen Anzahl vergleichbarer Eingriffe ist daher jede relevante prognostische Information von besonderer Bedeutung.

Bezüglich der Patienten, die im Kindesalter vom Berlin Heart EXCOR[®] entwöhnt wurden, stellen sich daher folgende zentrale Fragen:

- Wie war der Verlauf der Patienten vor der Entwöhnung?

Für die Zeit nach Entwöhnung:

- Wie hoch ist die Lebenserwartung der Patienten?
- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit einer kardialen Dekompensation bzw. einer erneuten Listung zur Herztransplantation?
- Wie entwickeln sich die Herzfunktion und der Herzdurchmesser?
- Wie hoch ist die körperliche Belastbarkeit?
- Wie gut ist die Lebensqualität der Patienten?

2 Methodik

2.1 Patientenauswahl und Studiendesign

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, welche zwischen Januar 1990 und November 2015 am Deutschen Herzzentrum Berlin im minderjährigen Alter vom Berlin Heart EXCOR[®] entwöhnt wurden. In diesem Zeitraum erhielten 126 Patienten im Kindes- und Jugendalter ein solches Herzunterstützungssystem am DHZB. Von diesen wurden insgesamt 20 Kinder im Alter von 8 Wochen bis 16 Jahren entwöhnt.

Im Februar 2013 begann auf schriftlichem Wege die Kontaktaufnahme mit allen potentiell lebenden Patienten und die Einladung zur Follow-up-Untersuchung im DHZB.

Zu Beginn dieser von Februar 2013 bis November 2015 dauernden Follow-up-Untersuchungen waren 4 Kinder verstorben. Von den 16 lebenden Patienten konnten 13 prospektiv im DHZB nachuntersucht werden (Abb. 2, S. 30). Die anderen drei Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte erklärten sich nicht zur Nachuntersuchung vor Ort im DHZB bereit, wobei jedoch die Mutter einer dieser Patienten einwilligte, den Fragebogen zur Lebensqualität ihres Kindes zu übermitteln sowie ein Langzeit-EKG anfertigen zu lassen (externes Follow-up).

Um Auskunft über den letzten bekannten Gesundheitszustand dieser drei lebenden sowie der vier verstorbenen Patienten zu erhalten, wurde retrospektiv die letzte routinemäßige Nachuntersuchung eines jeweiligen Patienten ermittelt. So konnten Follow-up-Daten von vier weiteren Kindern gewonnen werden (retrospektives Follow-up). Diese stammten von betreuenden Ärzten sowie von einer stattgehabten Untersuchung am DHZB.

Insgesamt wurden somit 13 der 16 Follow-up-Untersuchungen prospektiv durchgeführt und 4 retrospektiv einbezogen. Das Studiendesign entspricht damit einer gemischt retrospektiv-prospektiven Beobachtungsstudie.

Je nach Alter und Eignung wurden unterschiedliche Untersuchungs-Modalitäten eingesetzt. So wurden beispielsweise nicht alle Patienten mittels MRT oder Spiroergometrie untersucht (Tab. 3, S. 30).

In die Auswertung der Studie ging pro Patient jeweils die letzte verfügbare, ausreichend vollständige und geplante Follow-up-Untersuchung ein. Notfallmäßige Krankenhauseinweisungen mit letalem Ausgang wurden nicht als Follow-up gewertet.

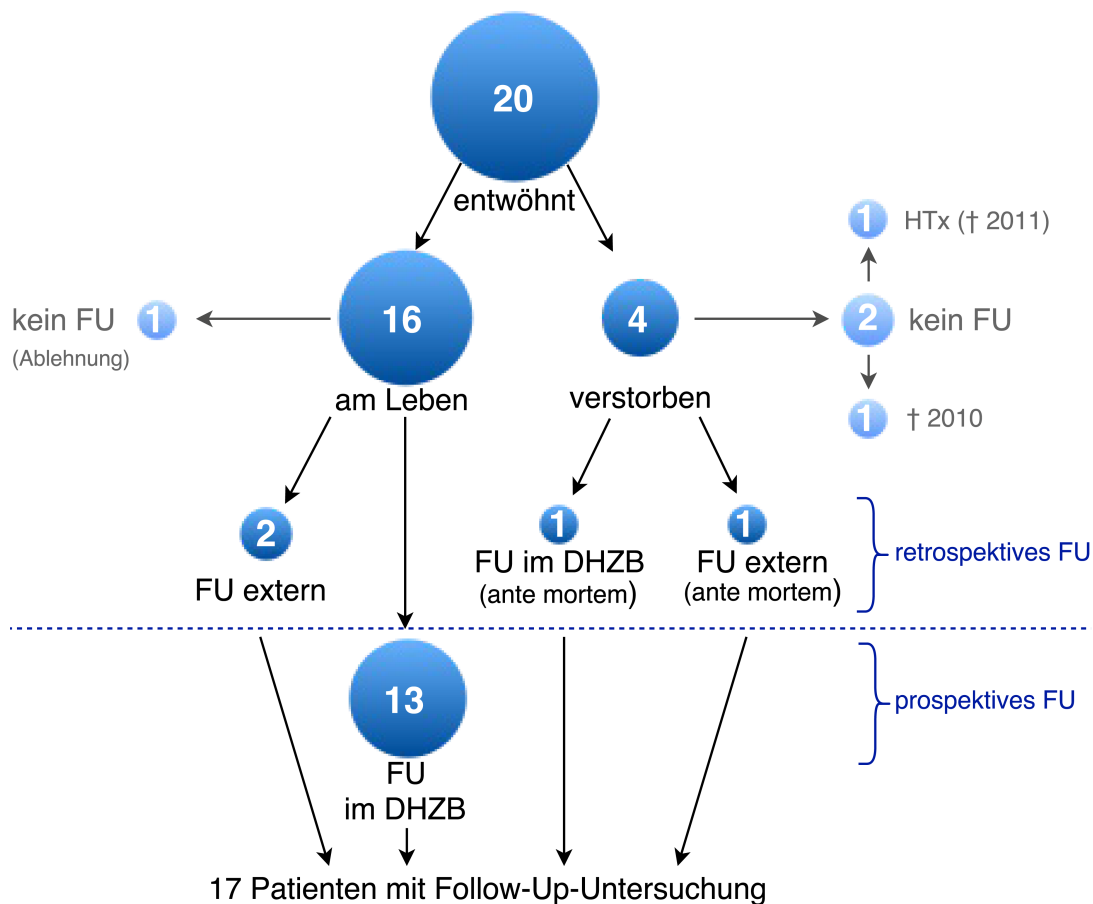


Abb. 2: Zusammensetzung der Follow-up-Untersuchungen. Die Zahlen entsprechen der Patientenzahl. Zu jedem Patienten wurde die letzte geeignete Follow-up-Untersuchung ausgewählt. Abkürzungen: FU = Follow-up; DHZB = Deutsches Herzzentrum Berlin; extern = Untersuchung fand außerhalb des DHZB statt; HTx = Herztransplantation; † = verstorben.

Tab. 3: Übersicht der Follow-up-Untersuchungen

Patienten-ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Ort des Follow-Ups	-	extern	DHZB	DHZB	DHZB	DHZB	-	DHZB	DHZB	DHZB	-	DHZB	extern	DHZB	DHZB	extern	DHZB	DHZB	DHZB	DHZB
Outcome	†	†	√	√	√	√	HTx	√	√	√	√	√	√	†	√	√	√	√	√	√
Anamnese/Untersuchung	-	•	•	•	•	•	-	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Echokardiographie	-	•	•	•	•	•	-	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•	•	•
MRT	-	-	•	•	-	-	-	•	•	•	-	•	-	-	•	-	-	-	-	-
Ruhe-EKG	-	•	•	•	•	•	-	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Langzeit-EKG	-	-	•	•	•	•	-	•	•	•	-	•	•	-	•	-	•	-	-	-
Spiroergometrie	-	-	•	•	-	•	-	•	•	•	-	•	-	-	-	-	-	-	-	-
NT-proBNP	-	-	•	•	•	•	-	•	•	•	-	•	•	•	•	-	•	•	•	-
Ross-Klassifikation	-	•	•	•	•	•	-	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Lebensqualität	-	-	•	•	•	•	-	•	•	•	-	•	•	-	•	-	-	-	-	-
psychomotorische Entwicklung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	•	•	•	-

DHZB = Deutsches Herzzentrum Berlin; extern = außerhalb des DHZB; † = verstorben; √ = am Leben; HTx = Herztransplantation; Lebensqualität = KINDL®-Fragebogen bzw. SF-36-Fragebogen

Vor Beginn der Kontaktaufnahme mit den Patienten war ein Votum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin eingeholt worden (Antragsnummer EA2/142/12). Alle Patienten (bzw. deren Erziehungsberechtigte), die anlässlich der Studie im DHZB nachuntersucht wurden, gaben vor Untersuchungsbeginn ihr schriftliches Einverständnis.

2.2 Ereignisfreies Überleben

Als Endpunkte für die Analyse des ereignisfreien Überlebens wurden "kardiale Todesursache" und "Herztransplantation" definiert, da mit der Entwöhnung vom Herzunterstützungssystem primär das Ziel verfolgt wird, diese beiden Ereignisse zu verhindern. Dazu wurden einerseits alle aktenkundigen Todeszeitpunkte einbezogen, andererseits wurden alle lebenden Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte vor Abschluss der Datenerhebung im Rahmen einer "Telefonvisite" ggf. erneut angerufen bzw. angeschrieben, um Auskunft über deren Zustand zu erhalten.

Ungeklärte und potentiell kardial beeinflusste Todesursachen wurden ebenso behandelt wie kardiale Todesursachen um den kardialen Einfluss auf die Letalität nicht zu unterschätzen. Den Startpunkt der Überlebensanalyse stellt die Explantation des Herzunterstützungssystems dar. Im Falle, dass die Entwöhnung über den Zwischenschritt einer va-ECMO erfolgte, wurde deren Explantationsdatum als Startpunkt definiert.

2.3 Diagnostik im Follow-up

2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Alle Patienten mit prospektivem Follow-up im DHZB wurden eingehend zu ihrer Krankengeschichte und ihrem aktuellen Gesundheitszustand befragt, ggf. mit Hilfe ihrer Eltern. Zudem erfolgte eine körperliche Untersuchung mit besonderem Fokus auf die mit Herzkrankheiten assoziierten Symptome wie verminderte Belastbarkeit, Zyanose, Hepatomegalie, Herzgeräusche, Tachypnoe oder Tachykardie. Eine Tachykardie wurde definiert als eine Ruhe-Herzfrequenz oberhalb der 90. Perzentile⁹⁴ bzw. bei Erwachsenen $\geq 100/\text{min}$.

2.3.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie-Untersuchungen beim Follow-up wurden von einem erfahrenen Arzt bzw. einer erfahrenen Ärztin der kinder-kardiologischen Ambulanz des DHZB durchgeführt. Dabei wurde das Echokardiographie-Gerät Vivid E9 (GE Healthcare) eingesetzt.

Die Befunde des Follow-ups wurden mit Vorbefunden verglichen, die im Rahmen des Klinik-Aufenthalts erhoben wurden, welcher die mechanische Herzunterstützung beinhaltet (= Primäraufenthalt). Zu diesem Zweck wurden insgesamt fünf Zeitpunkte definiert. Die ersten vier stammen vom Primäraufenthalt, der fünfte Zeitpunkt entspricht dem Follow-up. Unter „Zeitpunkt“ sind hier auch kurze Zeiträume zu verstehen (Tab. 4).

Tab. 4: Bedeutung der fünf Zeitpunkte

No.	Zeitpunkt	Beschreibung
1	prä Implant.	Intervall zwischen 2 Tagen und unmittelbar vor der Implantation des EXCOR®
2	Pumpenstopp	Während des 1- bis 30-minütigen Pumpenstopps vor Explantation des EXCOR®
3	post Explant.	Intervall zwischen 1 Stunde und 10 Tagen nach der Explantation des EXCOR®
4	Entlassung	Im Rahmen der Entlassuntersuchung bzw. der DHZB-externen Verlegung nach Explantation des EXCOR®
5	Follow-up	Im Rahmen der Follow-up-Untersuchung

Folgende Parameter wurden für die Auswertung herangezogen:

Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion wurde bei den Follow-up-Untersuchungen im DHZB mittels biplaner Messung und modifizierter Simpson's-Methode im apikalen Vierkammerblick bestimmt. Die Messungen der Zeitpunkte 1–4 und der externen Befunde erfolgten teils ebenso, teils mithilfe der Teichholz-Methode im M-Mode. Bei Vorliegen beider wurde die biplane Messung bevorzugt.

Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser wurde als Querdurchmesser bei allen Patienten im M-Mode bestimmt. Für die Messung wurde die parasternale lange Achse verwendet, wobei das M-Mode-Schallfenster der externen Befunde nicht bekannt war.

Um die Durchmesser altersspezifisch zu beurteilen und die Patienten untereinander vergleichen zu können wurden aus den Messwerten z-Scores nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Messwert} - \text{Referenzwert}}{\text{Standardabweichung des Referenzwerts}}$$

Ein z-Score von -1,5 besagt beispielsweise, dass der LVEDD des Patienten um 1,5 Standardabweichungen unterhalb einer gesunden, altersspezifischen Referenzgruppe liegt. Bei Vorliegen der

Gaußschen Normalverteilung befinden sich definitionsgemäß 95,5 % der Messwerte zwischen -2 und +2 Standardabweichungen.

Die z-Scores wurden auf Basis der Körperoberfläche (Formel: Haycock) von 2036 gesunden, zentraleuropäischen Probanden berechnet.⁹⁵

2.3.3 MRT

Von 7 der 13 prospektiv im DHZB nachuntersuchten Patienten konnten Kardio-MRT-Aufnahmen angefertigt werden. Die Aufnahmen zweier dieser Patienten stammten von vorherigen Kontrolluntersuchungen im DHZB 2009, sodass eine erneute MRT-Untersuchung nicht vonnöten war. Die übrigen sechs Patienten erhielten wegen eines Herzschrittmachers, einer Schwerbehinderung oder mangels Zustimmung keine MRT-Untersuchung.

In die Auswertung der Studie gingen die Beurteilung der globalen und regionalen Herzfunktion sowie das Vorhandensein von Narben ein. Die ermittelten Ejektionsfraktionen wurden mit den Echokardiographie-Ergebnissen des Follow-ups verglichen. Bei den zwei oben genannten Patienten diente aus Konsistenz-Gründen die EF des jeweiligen Untersuchungstermins 2009 als Vergleich. Die Befundung erfolgte durch den zuständigen (Kinder-)Kardiologen. Die Bestimmung der EF erfolgte durch volumetrische Segmentierung mit einer Schichtdicke von 6 mm und manueller Festlegung des Ventrikellumens unter Einschluss der Papillarmuskeln. Die Narbenbeurteilung erfolgte unter Zuhilfenahme von Gadolinium-Kontrastmittel. Zum Einsatz kam der MR-Tomograph Philips Achieva 1,5T.

2.3.4 Ruhe- und Langzeit-EKG

Alle 17 Patienten im Follow-up erhielten ein Ruhe-EKG. Eine Tachykardie wurde definiert als eine Ruhe-Herzfrequenz oberhalb der 90. Perzentile⁹⁴ bzw. bei Erwachsenen ≥ 100 /min. Bei einer Patientin mit retrospektivem externem Follow-up fehlte die Angabe zur Herzfrequenz.

Darüber hinaus wurde bei 10 der 13 Patienten mit prospektivem Follow-up auch ein Langzeit-EKG aufgezeichnet. Hiervon stammte ein Befund von einem kurz zuvor extern erstellten Langzeit-EKG des betreuenden Kinderkardiologen. Außerdem erhielt eine Patientin mit ansonsten externem retrospektivem Follow-up postalisch ein Langzeit-EKG.

2.3.5 Spiroergometrie

Um die kardiopulmonale Belastbarkeit zu beurteilen, wurde bei allen sieben in Frage kommenden Patienten eine Spiroergometrie-Untersuchung durchgeführt. 5 der 13 Patienten mit prospektiver Follow-up-Untersuchung im DHZB waren zum Untersuchungszeitpunkt jünger als fünf Jahre alt und damit zu jung. Eine Patientin kam wegen Schwerbehinderung nicht in Frage.

Sechs der sieben Untersuchungen erfolgten als Fahrrad-Spiroergometrie. Da ein Patient bereits zuvor bei einer seiner routinemäßigen Kontrolluntersuchungen eine Laufband-Spiroergometrie erhalten hatte, erfolgte diese auch beim Follow-up am Laufband um seinen persönlichen Behandlungsverlauf besser verfolgen zu können.

Als Belastungsschema wurde das WHO-Protokoll (Fahrrad) bzw. das Bruce-Protokoll (Laufband) verwendet. Die Belastungssteigerung erfolgte altersadaptiert und auf eine angestrebte rund 10-minütige Belastungsphase ausgerichtet. Die verwendeten Geräte waren das GE CASE 6.6 (GE Healthcare) und das Ergostik (Geratherm Respiratory GmbH).

Zur Beurteilung des Schweregrads der Funktionseinschränkungen dienten Schemata von Kroidl (Sauerstoffaufnahme⁹⁶) und Haber (Leistung⁹⁷).

Folgende Parameter wurden für die Auswertung herangezogen:

Gasaustauschrate

Die Gasaustauschrate (RER = Respiratory Exchange Ratio) beschreibt das Verhältnis aus eingeatmetem O₂ zu ausgeatmetem CO₂. Mit steigender Anstrengung steigt auch der Anteil des ausgeatmeten CO₂. Ab einem Quotienten von 1,05–1,15 kann von Ausbelastung ausgegangen werden, bei Werten unter 1,0 von unvollständiger Ausbelastung.⁹⁶

Maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max)

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) beschreibt die (kardiopulmonal und metabolisch bedingt) maximal aufnehmbare Sauerstoffmenge pro Zeit. Sie ist nur bei Ausbelastung bestimmbar und von guter Mitarbeit des Patienten abhängig. Ob ein Patient tatsächlich ausbelastet war, beurteilte ein Spiroergometrie-erfahrener Pädiater anhand einer Kombination des Hauptkriteriums Plateaubildung der VO₂max sowie Nebenkriterien (maximale Herzfrequenz > 85 % des Solls bzw. Gasaustauschrate VO₂/VCO₂ > 1,05). Bei nicht ausbelasteten Patienten wurde stattdessen die bei höchster Belastung erzielte Sauerstoffaufnahme (VO₂peak) zur Auswertung (mit eingeschränkter Aussagekraft) verwendet.

Als Sollwerte der VO₂max dienten für Kinder die Regressionsgleichungen von Cooper/Weiler-

Ravell, für die beiden erwachsenen Patienten jene von Wasserman/Hansen.^{98,99} Alle verwendeten Sollwerte wurden mittels Fahrrad-Spiroergometrie bestimmt, wobei der Erwachsenen-Sollwert eine optionale Anpassung an die Laufband-Spiroergometrie um den Faktor 1,11 vorsieht um die physiologisch beim Laufen leicht höhere $VO_2\text{max}$ zu berücksichtigen.⁹⁹

Sauerstoffaufnahme an der aeroben Schwelle (VO_2VT1)

Die Sauerstoffaufnahme an der aeroben Schwelle (Ventilatory Threshold 1 = $VT1$) im Verhältnis zum *Sollwert* der *maximalen* Sauerstoffaufnahme ($VO_2VT1/VO_2\text{max Soll}$) ermöglicht auch bei fehlender Ausbelastung eine Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit und kann somit auch bei eingeschränkter Mitarbeit/Motivation des Patienten erhoben werden. Die $VT1$ stellt den Beginn der aerob-anaeroben Phase dar, in welchem die gesteigerte Laktatproduktion noch durch vergleichbar gesteigerte Laktatelimination beantwortet werden kann.

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz bei maximaler Belastung wurde mit der beim Ruhe-EKG gemessenen Herzfrequenz verglichen. Eine maximale Herzfrequenz von 190–200 gilt altersunabhängig im Alter unter 20 Jahren als normal.⁹⁶

Maximale Leistung

Die maximale Leistung lässt sich zuverlässig mit der Fahrrad-Spiroergometrie bestimmen. Als Referenzwerte dienen: Ten Harkel (für Kinder¹⁰⁰); ACSM (für Erwachsene⁹⁶). Da die mittels Laufband-Spiroergometrie ermittelte Leistung erheblichen Messungenauigkeiten unterliegt,⁹⁶ ging sie nicht in die Auswertung ein.

Atemeffizienz (VE/VCO_2 -Slope)

Der VE/VCO_2 -Slope (VE/VCO_2 -Anstieg) beschreibt das benötigte Atemvolumen um eine bestimmte Menge CO_2 abzuatmen und ist ein Maß für die Atemeffizienz. Auch ohne Ausbelastung ist dieser Parameter prognostisch wertvoll.¹⁰¹ Für die Berechnung des Parameters wurde der Zeitraum von Beginn bis Ende der Belastungsphase betrachtet. Die Angaben erfolgten als z-Score (vgl. S. 32), wobei ein höherer z-Score einer geringeren Atemeffizienz entspricht. Referenzwerte: Ten Harkel (für Kinder¹⁰⁰); Chua (für Erwachsene¹⁰²).

2.3.6 Laborparameter: NT-proBNP

Der Laborparameter NT-proBNP stellt die inaktive Vorstufe des BNP dar (vgl. S. 14). Es bietet gegenüber dem BNP eine höhere Probenstabilität und eignet sich im klinischen Alltag gut als Verlaufsparemeter der Herzinsuffizienz.³⁰ Bei 14 der 17 Follow-up-Untersuchungen wurde das NT-proBNP bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte in Ruhe vor der Durchführung einer etwaigen Spiroergometrie. Wie auch in der Echokardiographie-Auswertung wurden zusätzlich zum Follow-up vier Messzeitpunkte vom Klinikaufenthalt der EXCOR[®]-Unterstützung als Vergleichspunkte definiert. Diese Zeitpunkte entsprechen denjenigen bei der Echokardiographie mit Ausnahme des Pumpenstopps. Mangels Messwerten zu diesem Zeitpunkt wurde stattdessen der Zeitpunkt "prä explant" definiert als letzter Messwert vor Explantation des EXCOR[®]. Berücksichtigt wurde ein Wert nur dann, wenn er *nach* Implantation und weniger als drei Wochen *vor* Explantation des VAD erhoben wurde.

Da die Normwerte des NT-proBNP physiologischerweise im Laufe der Kindheit deutlich absinken, wurden alle Messwerte in das Vielfache der Obergrenze des altersspezifischen Referenzbereichs umgerechnet (VoR). Dies ermöglicht die Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen. Als Obergrenze diente jeweils die 97,5. Perzentile einer gesunden Population in Deutschland.¹⁰³ Um Erhöhungen des NT-proBNP aufgrund einer Verschlechterung der Nierenfunktion ausschließen zu können, wurde ferner das Kreatinin bestimmt und entsprechend altersspezifischer Referenzwerte beurteilt.¹⁰⁴

2.4 Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz-Klassifikation nach NYHA ist hinsichtlich der Anwendung bei Kindern von eingeschränkter Aussagekraft.⁶ Daher verwendeten wir die für minderjährige Patienten entwickelte Ross-Klassifikation in der 2012 revidierten Fassung, um das Ausmaß der Herzinsuffizienz der Studienpatienten nach der Entwöhnung vom EXCOR[®] beim Follow-up zu beschreiben.³³ Im Gegensatz zu älteren Fassungen beinhaltet die revidierte Version auch die Parameter Ejektionsfraktion, NT-proBNP und ab dem Alter von neun Jahren die maximale Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie.

Je nach Schwere der Symptome erhält der Patient zwischen 0 Punkte (asymptomatisch) und 20 Punkte (schwere Symptome), anhand derer eine Einteilung in vier Schweregrade (Ross-Klasse I bis IV) erfolgt.³³

Die Punktevergabe der Ross-Klassifikation erfolgt je nach Patientenalter anhand unterschiedli-

cher Kriterien. Hierzu existieren je nach Alter fünf Ausführungen mit je zehn Kriterien, von denen aufgrund der Alterszusammensetzung der Patienten unserer Studie (kein Patient beim Follow-up jünger als 12 Monate) drei Ausführungen zur Anwendung kamen (Tab. 5).

Tab. 5: Herzinsuffizienz-Klassifikation: Ross-Score (Teilauszug übersetzt n. Ross, R.³³)

Altersgruppe: 1-3 Jahre										
Punkte	Essverhalten	Wachstum	Atmung	AF/min	HF/min	Perfusion	Hepatomegalie [cm]	NT-proBNP [pg/ml]	EF [%]	AV-Insuffizienz
0	normal	normal	normal	< 30	< 110	normal	< 2	< 450	> 50	keine
1	vermindert	Gewichtsverlust	Tachypnoe	30-40	110-120	reduziert	2-3	450-1700	30-50	mild
2	künstl. Ernährung	Kachexie	Retraktionen	> 40	> 120	Schock	> 3	> 1700	< 30	moderat/schwer
Altersgruppe: 4-8 Jahre										
Punkte	Übelkeit/ Erbrechen	Wachstum	Atmung	AF/min	HF/min	Perfusion	Hepatomegalie [cm]	NT-proBNP [pg/ml]	EF [%]	AV-Insuffizienz
0	keine	normal	normal	< 25	< 90	normal	< 2	< 300	> 50	keine
1	intermittierend	Gewichtsverlust	Tachypnoe	25-35	90-100	reduziert	2-3	300-1500	30-50	mild
2	häufig	Kachexie	Retraktionen	> 35	> 100	Schock	> 3	> 1500	< 30	moderat/schwer
Altersgruppe: 9-18 Jahre										
Punkte	Übelkeit/ Erbrechen	VO ₂ max [%]	Atmung	AF/min	HF/min	Perfusion	Hepatomegalie [cm]	NT-proBNP [pg/ml]	EF [%]	AV-Insuffizienz
0	keine	> 80	normal	< 20	< 90	normal	< 2	< 300	> 50	keine
1	intermittierend	60-80	Tachypnoe	20-30	90-100	reduziert	2-3	300-1500	30-50	mild
2	häufig	< 60	Retraktionen	> 30	> 100	Schock	> 3	> 1500	< 30	moderat/schwer

AF = Atemfrequenz; HF = Herzfrequenz; EF = Ejektionsfraktion; AV-Insuffizienz = atrioventrikuläre Insuffizienz; VO₂max = maximale Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie.

Die Anwendung der Ross-Klassifikation erfolgte anhand der Befunde der Follow-up-Untersuchungen. Da die Ross-Klassifikation unter anderem für 18-Jährige konzipiert ist, wendeten wir sie aus Gründen der Vergleichbarkeit auch bei den beiden Patienten an, die zum Zeitpunkt des Follow-ups 21 und 26 Jahre alt waren. Die beiden Patienten wurden zusätzlich auch nach der NYHA-Klassifikation eingeteilt. Um die Ross-Klasse auch dann bestimmen zu können, wenn vereinzelte Werte nicht zu erheben waren, wurden diese unter Zuhilfenahme des arithmetischen Mittels imputiert, weshalb nicht alle Patienten ganzzahlige Punktwerte aufweisen. Beispielsweise konnte eine Patientin wegen einer körperlichen Behinderung keine Spiroergometrie-Untersuchung wahrnehmen.

2.5 Lebensqualität und Entwicklung

Zur Beurteilung der Lebensqualität (LQ) kamen in den Follow-up-Untersuchungen aufgrund der heterogenen Alterszusammensetzung der Patienten unterschiedliche Instrumente zum Einsatz. Kinder ab 4 Jahren und Jugendliche erhielten den KINDL^R-Fragebogen, mittlerweile volljährige Patienten den SF-36-Fragebogen. Für Kinder unter 4 Jahren existiert kein etabliertes Instrument zur Einschätzung der Lebensqualität. Bei diesen Patienten ist jedoch die psychomotorische Ent-

wicklung von besonderem Interesse. Diese wurde mithilfe des BAYLEY II-Entwicklungstests untersucht.

Im Folgenden werden die Instrumente kurz charakterisiert.

2.5.1 KINDL^R

Der KINDL^R-Fragebogen kam bei den acht Patienten im Alter zwischen 4 und 17 Jahren zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Einsatz. Es handelt sich um ein validiertes Messinstrument und ermöglicht die Bestimmung eines allgemeinen Summenscores, der sich aus sechs Subskalen zusammensetzt. Diese Subskalen umfassen die Bereiche Körper, Psyche, Selbstwert, Familie, Freunde und Schule/Ausbildung. Bei den Summenscores wie auch den Subskalen können zwischen 0 Punkte (schlechtestmögliche LQ) und 100 Punkte (bestmögliche LQ) erreicht werden.

Je nach Patientenalter zum Zeitpunkt des Follow-ups wurde eine der drei Versionen des KINDL^R verwendet, die sich in den Formulierungen und der Zahl der Fragen leicht unterscheiden:

- Kiddy-KINDL^R für 4-6-Jährige
- Kid-KINDL^R für 7-13-Jährige
- Kiddo-KINDL^R für 14-17-Jährige

Jede dieser drei Versionen existiert in zwei Varianten, bei denen die Fragen des Kindes einerseits vom Kind selbst (Selbsteinschätzung), andererseits von einem oder beiden Elternteilen (Fremdeinschätzung) beantwortet werden. Befand sich ein Kind noch im Vorschulalter, wurden ihm die Fragen zur Selbsteinschätzung vorgelesen.

Um die Vergleichbarkeit zwischen den drei Altersversionen des KINDL^R zu ermöglichen, wurden die Summenscores und Subskalen sowohl der Selbst- als auch der Fremdeinschätzung in z-Scores umgerechnet. Diese wurden aus dem erzielten Messwert sowie dem Mittelwert und der Standardabweichung der Referenzpopulation gebildet. Als alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte dienten hierbei Messdaten von in Deutschland lebenden Kindern und deren Eltern.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Die Kinder und Jugendlichen stammten hierbei aus der (mehrheitlich gesunden) Normalbevölkerung.

Für das Beispiel eines KINDL^R-Fragebogens: siehe Anhang (S. 106).

2.5.2 SF-36

Da der KINDL^R-Fragebogen nicht für Volljährige Patienten konzipiert ist, verwendeten wir für die zwei zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung erwachsenen Patienten den Fragebogen Short Form Health Survey (SF-36) in der deutschen Standardversion. Bei dieser beziehen sich einige Fragen auf den Zeitraum der letzten vier Wochen.

Die 36 Fragen des Instruments lassen sich acht Subskalen zuordnen, welche folgende Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität repräsentieren: allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Schmerzen, körperliche sowie soziale Funktionsfähigkeit, körperliche sowie emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, Vitalität.

Wie beim KINDL^R können bei diesen Subskalen zwischen 0 und 100 Punkte als Ausdruck der schlechtest- bzw. bestmöglichen Lebensqualität erreicht werden. Die Subskalen werden anders als beim KINDL^R jedoch nicht in Form eines einzelnen Gesamtscores zusammengefasst. Stattdessen kann durch gewichtete Zuordnung der Subskalen je eine Summenskala für die körperliche sowie die psychische Lebensqualität gebildet werden. Wir verwendeten hierfür die vom Robert Koch-Institut vorgeschlagenen Wichtungen.¹⁰⁸ Als Referenz diente eine deutsche Normstichprobe der Altersgruppe 20–29 Jahre.¹⁰⁹ Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Lebensqualität der minderjährigen Patienten erfolgte die Darstellung als z-Scores nach Umrechnung anhand dieser Referenzwerte.

2.5.3 BAYLEY II

Die psychomotorische Entwicklung wurde bei drei Kindern anhand des Bayley Scales of Infant Development-Tests (BAYLEY II) durch zwei erfahrene Psychologinnen durchgeführt. Der Test kann bei Kindern im Alter zwischen 1 und 42 Monaten durchgeführt werden und ermöglicht das Erkennen von Entwicklungsverzögerungen.

Den Kindern werden spielerisch Aufgaben gestellt und die Reaktionen darauf vom Untersucher anhand einer motorischen sowie einer kognitiven Skala beurteilt. Zu den motorischen Aufgaben gehören beispielsweise das Gehen auf einer Linie oder gezielte Greifbewegungen, zu den kognitiven Aufgaben das Benennen von Gegenständen oder die Reaktion auf das eigene Spiegelbild. Zusätzlich wird das Verhalten der Kinder beurteilt. Die Ergebnisse der motorischen und kognitiven Skala werden in Form eines Entwicklungsindex angegeben (Mittelwert = 100; Standardabweichung = 15), dessen Referenzwerte einer US-amerikanischen Normalpopulation entstammen.¹¹⁰

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software IBM SPSS Statistics 22 für Windows. Mediane wurden ggf. mit der zugehörigen Spannweite angegeben. In den Ergebnissen kamen Boxplots zur Anwendung. Deren Box beschreibt den Median sowie die 25. und 75. Perzentile. Die untere Antenne zeigt den geringsten Wert an, welcher innerhalb von 1,5 Box-Längen unter der 25. Perzentile liegt. Die obere Antenne verhält sich analog dazu. Milde Ausreißer (Kreis) liegen 1,5–3 Box-Längen von der Box entfernt, extreme Ausreißer (Stern) mehr als 3 Box-Längen.

Schätzer für das ereignisfreie Überleben wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt, bei Subgruppenvergleichen kam (falls anwendbar) der Log-Rang-Test zum Einsatz.

Vor der Auswahl geeigneter Tests auf Lageunterschiede der diagnostischen Parameter (Echokardiographie, NT-proBNP) wurde mittels Q-Q-Diagramm, Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors-Test und Shapiro-Wilk-Test das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft.

Der zeitliche Verlauf der Gesamtkohorte und ihrer Subgruppen (Krankheitsgruppen) wurde mithilfe des verteilungsfreien Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben untersucht. Hierbei wurden alle fünf Messzeitpunkte (vgl. S. 32) untereinander verglichen (paarweiser Fallausschluss bei fehlenden Messwerten). Um hierbei die Gefahr der α -Fehler-Kumulierung durch multiples Testen zu verhindern, wurden die resultierenden p-Werte nach Bonferroni-Holm korrigiert (BHK). Dadurch ergab sich für jeden p-Wert ein eigenes, sogenanntes lokales Signifikanzniveau α' , welches unter Berücksichtigung des übergeordneten, multiplen Signifikanzniveaus $\alpha = 0,05$ berechnet wurde. Hieraus folgt, dass ggf. auch p-Werte $< 0,05$ als nicht signifikant gewertet wurden, falls sie größer als das jeweils eigene Signifikanzniveau α' waren. Auch bei allen anderen (nicht nach Bonferroni-Holm korrigierten) Tests dieser Studie entschieden wir uns für ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. P-Werte $< 0,01$ wurden als hoch signifikant gewertet.

In den Abbildungen wurden alle p-Werte $< 0,05$ mit eckigen Klammern gekennzeichnet und nur im Falle von Signifikanz (*nach* Bonferroni-Holm-Korrektur) zusätzlich mit Stern (*) versehen. Daraus folgt, dass alle Vergleiche ohne Klammer einen p-Wert $\geq 0,05$ aufwiesen. Diese wurden zur besseren Übersicht nicht optisch gekennzeichnet.

Für den Vergleich von mehr als zwei unverbundenen Gruppen verwendeten wir bei metrisch skalierten Parametern den Kruskal-Wallis-Test. Als Post-hoc-Test dienten hierbei paarweise Mann-Whitney-U-Tests mit Bonferroni-Holm-Korrektur.

Bei der Korrelationsanalyse wurde entsprechend der Verteilungsannahme der Korrelationskoeffi-

zient nach Pearson oder der (Rang-)Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Im Falle von Korrelationen zwischen einem metrischen und einem natürlichen dichotomen Parameter erfolgte eine punktbiseriale Korrelationsanalyse. Der hierbei ermittelte Korrelationskoeffizient r_{pb} entspricht in der Interpretation dem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson.

Dichotome Merkmale jeweils zweier Gruppen wurden mittels Exaktem Fisher-Test untersucht. Zudem wurde mittels ROC-Analyse der Zusammenhang zwischen zwei Parametern ermittelt.

Die Korrelationsanalyse und alle Hypothesentests wurden zweiseitig durchgeführt. Jedem Patienten wurde eine Kennung (ID) entsprechend der zeitlichen Reihenfolge der VAD-Implantation zugeordnet.

Nicht zuvor publizierte Daten des Berlin Heart EXCOR[®] Registers (vgl. S. 27) standen nach Auskunft der Berlin Heart GmbH nicht für diese Publikation zur Verfügung.

3 Ergebnisse

3.1 Verlauf des Primäraufenthalts

3.1.1 Vor Implantation des EXCOR®

Im Erhebungszeitraum von der ersten pädiatrischen Implantation des EXCOR® 1990 bis November 2015 wurden am DHZB insgesamt 20 minderjährige Patienten entwöhnt. Von den Patienten waren 13 weiblich und 7 männlich (Tab. 6, S. 44). Das mediane Alter bei Implantation betrug 0,7 Jahre (Spannweite: 3 Wochen–14 Jahre). Die Herzinsuffizienz war zuvor im Median seit 6 Wochen (4 Tage–4,6 Jahre) bekannt bzw. symptomatisch gewesen. 12 der 20 Patienten mussten unmittelbar oder in den Tagen vor der Implantation reanimiert werden.

Die ersten elf (von 1994 bis 2005) entwöhnten Patienten befanden sich vor Implantation im Intermacs-Profil 1 (Tab. 6, S. 44). Von den neun nach 2005 Entwöhnten befanden sich zwei im Intermacs-Profil 1, sechs im Profil 2 und einer im Profil 3.

Die Hauptdiagnosen lassen sich drei Gruppen zuordnen (vgl. Tab. 6, S. 44):

Gruppe 1: Myokarditis

Sieben Patienten erhielten das Herzunterstützungssystem im Kontext einer akuten Myokarditis. Sechs von ihnen mussten im Rahmen des Herzversagens reanimiert werden. Bei zwei Patienten konnte die Ätiologie festgestellt werden: ein Fall ging auf eine Infektion mit Parvovirus B19, ein Fall auf Enteroviren zurück.

Gruppe 2: Kardiomyopathie (CMP)

Bei sieben Patienten stellte eine Kardiomyopathie die Hauptdiagnose dar, davon sechs Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCMP) und einer mit Non-Compaction-Kardiomyopathie (NCCM).

In zwei Fällen (ID 4, 19) trat die DCMP infolge einer abgelaufenen Myokarditis auf. Die Kardiomyopathie einer Patientin (ID 13) stellte sich im Nachhinein als Manifestation einer Mukopolysaccharidose Typ 1 (Morbus Hurler) heraus.

Gruppe 3: Angeborene Herzfehler (AHF)

Fünf Patienten litten an einem angeborenen Herzfehler. Darunter eine Patientin (ID 6) mit Ebstein-Anomalie (Fehlbildung und Verlagerung der Trikuspidalklappe): im Monat vor Implantation des EXCOR[®] war sie im Rahmen einer Herzkatheter-Untersuchung ins Kammerflimmern geraten und musste reanimiert werden (dabei pH-Wert 7,1). Nach erneuter prolongierter Reanimation vier Wochen später aufgrund von Herzrhythmusstörungen erhielt sie das VAD.

Zwei Patienten litten am Bland-White-Garland-Syndrom (Fehlfgang einer Koronararterie aus dem Truncus pulmonalis). Sie erhielten ein EXCOR[®] in Folge der primären Korrektur-Operation. Eine Patientin mit komplettem atrioventrikulären Septumdefekt entwickelte die terminale Herzinsuffizienz in den Wochen vor, eine Patientin mit Aortenisthmusstenose in den Wochen nach der Korrektur-Operation.

Sonderfall: Zustand nach Herztransplantation

Eine Patientin (ID 11) hatte aufgrund einer nicht obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie unklarer Genese eine Herztransplantation erhalten. Wegen intraoperativen Rechtsherzversagens wurde zuerst eine va-ECMO und fünf Tage später ein RVAD implantiert.

Da es sich hierbei um einen Sonderfall der Entwöhnung eines transplantierten Fremdorgans handelte und die Patientin zudem die Diagnostik im Rahmen der Studienteilnahme ablehnte, ging er – auch aus Gründen der Vergleichbarkeit – nicht in die quantitative Auswertung der Follow-up-Untersuchungen ein.

Verteilung der EXCOR[®]-Typen

Insgesamt erhielten 14 Patienten ein LVAD, 5 Patienten ein BVAD und eine Patientin ein RVAD. Alle Patienten wurden mit der pädiatrischen Ausführung des Berlin Heart EXCOR[®] versorgt, ausgenommen ein 14-Jähriger (ID 10), welcher das Berlin Heart EXCOR[®] Adult mit einem Pumpenvolumen von 80 ml erhielt.

Drei Patienten (ID 7, 10, 11) hatten bereits vor der Implantation des EXCOR[®] seit 4–13 Tagen mechanische Herzunterstützung mittels va-ECMO erhalten. Zwei von diesen (ID 7, 10) waren aus einem externen Krankenhaus ins DHZB verlegt worden.

3.1.2 Zeitstrahl der Patienten

Abb. 3 (S. 45) veranschaulicht den zeitlichen Verlauf zwischen Implantation des EXCOR[®] und den darauffolgenden Ereignissen der Patienten.

Tab. 6: Patientencharakteristika beim Primäraufenthalt

Gruppe	ID	Diagnose	Ätiologie	Geschlecht	Alter bei Implant. [Jahre]	HI-Symptome vor Implant. seit [Wochen]	Reanimation vor Implant.	Inter-macs-Profil	VAD Typ	Pumpengröße [ml]	Anzahl VAD-Revisionen ¹	Tage am VAD	Neurol. Kompl. am VAD	Neurol. Defizit ³ vorh. bei Entlassung	Infektion am VAD	Blutung am VAD	Alter bei Follow-up [Jahre]	Outcome am Studienende
Myokarditis	1	Myokarditis	Unbekannt	m	4,8	2	ja	1	BVAD	30/25	0	9	ja	ja	nein	ja	–	† 2010
	2	Myokarditis	Unbekannt	w	5,9	0,6	ja	1	BVAD	30/25	0	10	nein	nein	ja	ja	8	† 1998
	3	Myokarditis	Unbekannt	m	1,3	1	ja	1	BVAD	30/25	0	11	nein	nein	nein	nein	16	lebend
	5	Myokarditis	Unbekannt	w	0,9	1	ja	1	LVAD	25	0	10	potentiell ²	ja	nein	ja	13	lebend
	12	Myokarditis	Unbekannt	w	0,5	8	ja	2	LVAD	10	3	41	nein	nein	ja	nein	7	lebend
	15	Myokarditis	Enteroviren	m	0,1	3	ja	2	LVAD	10	0	35	nein	nein	nein	nein	4	lebend
	16	Myokarditis	Parvovirus B19	w	1,3	3	nein	1	LVAD	10	0	42	ja	ja	ja	nein	3	lebend
Kardiomyopathie	4	DCMP	Z.n. Myokarditis	m	14,3	1	nein	1	LVAD	60	1	22	ja	nein	ja	nein	26	lebend
	10	DCMP	Unbekannt	m	14,0	48	ja	1	LVAD	80	0	124	nein	nein	ja	nein	21	lebend
	13	DCMP	Morbus Hurler	w	0,4	4	nein	2	LVAD	10	2	29	nein	nein	nein	nein	5	lebend
	14	NCCM	Hereditär	m	0,3	17	nein	3	LVAD	10	2	62	ja	ja	ja	nein	3	† 2011
	18	DCMP	Unbekannt	w	1,4	73	ja	2	BVAD	30/25(10)	3	90	ja	ja	nein	nein	2	lebend
	19	DCMP	Z.n. Myokarditis	w	0,5	24	ja	1	LVAD	10	6	65	nein	nein	nein	nein	2	lebend
	20	DCMP	Unbekannt	w	0,4	0,9	ja	2	LVAD	15	2	71	nein	nein	nein	nein	1	lebend
Angeborene HF	6	Ebstein	Hereditär	w	4,6	240	ja	1	BVAD	30/25	0	17	nein	nein	nein	nein	15	lebend
	7	CAVSD	Hereditär	w	0,3	14	nein	1	LVAD	10	0	6	ja	– ⁴	nein	nein	–	HTx 2003 († 2012)
	8	BWG	Hereditär	w	0,3	15	nein	1	LVAD	10	0	11	nein	nein	nein	nein	9	lebend
	9	BWG	Hereditär	m	0,2	10	nein	1	LVAD	10	0	12	ja	nein	nein	nein	9	lebend
	17	ISTA	Hereditär	w	0,3	13	ja	2	LVAD	10	3	64	ja	nein	ja	nein	2	lebend
Z.n. HTx	11	Z.n. HTx	Graft-Versagen	w	16,4	0,7	nein	1	RVAD	50	0	77	nein	nein	nein	nein	abgelehnt	lebend

¹ Revision = VAD-Wechsel oder Thrombus-Entfernung
² Eintrittszeitpunkt unbekannt. Nach Reanimation u. passagerer EXCOR®-Unterstützung (partiell im Koma) wurde ein hypoxischer Hirnschaden festgestellt. Bei der Korrelationsanalyse wurde dies als "ja" gewertet.
³ Schwerwiegendes neurologisches Defizit (z.B. Parese, hypoxische Hirnschädigung, Koma)
⁴ Pat. erhielt vor Entlassung Herztransplantation (= Studien-Endpunkt)

DCMP = Dilatative Kardiomyopathie; NCCM = Non-Compaction-Kardiomyopathie; Ebstein = Ebstein-Anomalie; CAVSD = Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt; BWG: Bland-White-Garland-Syndrom; ISTA = Aortenisthmusstenose; HI = Herzinsuffizienz; Rea. = Reanimation; Implant. = VAD-Implantation; VAD = Ventricular Assist Device; HTx = Herztransplantation; † = verstorben

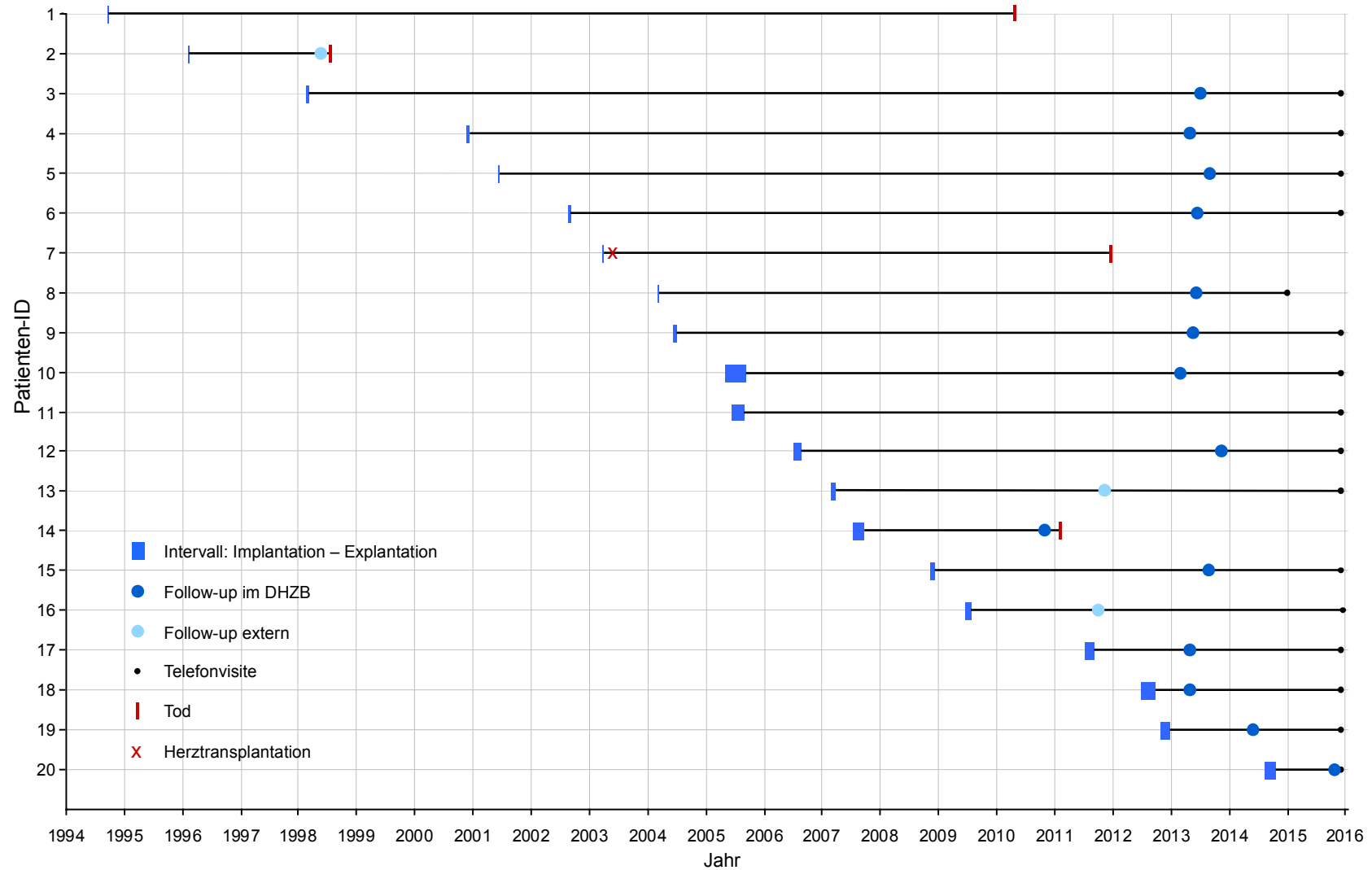


Abb. 3: Zeitstrahl: Implantation, Follow-up, Outcome. Der linke Rand des blauen Rechtecks/Striches spiegelt den Zeitpunkt der Implantation wider, der rechte den der Explantation. Pat. ID 11 lehnte die Follow-up-Untersuchung ab. Bei einer telefonischen Nacherhebung konnten zusätzliche Informationen eruiert werden.

3.1.3 Verlauf am EXCOR®

Dauer der mechanischen Herzunterstützung

Die mediane Unterstützungszeit am EXCOR® betrug 32 (6–124) Tage.

Die Verweildauer der drei Krankheitsgruppen am VAD war signifikant unterschiedlich ($p = 0,014$; Kruskal-Wallis-Test; Abb. 4). In den Post-hoc-Tests unterschied sich die Kardiomyopathie-Gruppe aufgrund des lokalen Signifikanzniveaus α' weder von der Myokarditis-Gruppe ($p = 0,017$; $\alpha' = 0,0167$) noch von der Herzfehler-Gruppe signifikant ($p = 0,018$; $\alpha' = 0,0167$).

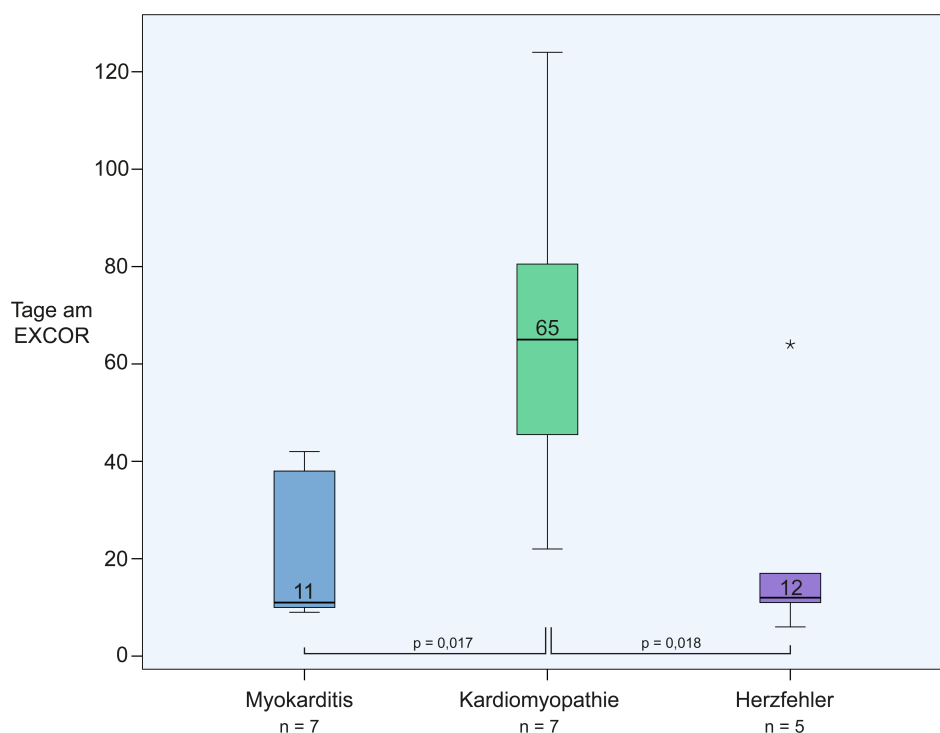


Abb. 4: Verweildauer am EXCOR®. Bei signifikantem Kruskal-Wallis-Test erfolgten Post-hoc-Tests (Mann-Whitney-U-Test). Die resultierenden p-Werte waren nach Bonferroni-Holm-Korrektur nicht mehr signifikant.

Bei den ersten beiden am DHZB entwöhnten Patienten (ID 1, 2) fand bei Explantation des EXCOR® übergangsweise noch eine Umkanülierung zur va-ECMO statt. Diese wiederum wurde über einen Zeitraum von zwölf bzw. vier Tagen schrittweise reduziert und schließlich beendet.

Komplikationen und sonstige Ereignisse

9 von 20 Patienten (45 %) erlitten im Zusammenhang mit der Herzunterstützung eine teils schwerwiegende neurologische Komplikation (hauptsächlich thrombembolische Insulte), wobei in einen Fall (ID 5) die hypoxische Hirnschädigung mutmaßlich während der zehnmütigen

Reanimation vor der VAD-Implantation aufgetreten war. Bei fünf von ihnen (s. Tab. 6, S. 44) bestand auch bei Entlassung nach Explantation noch eine schwere neurologische Funktionsstörung (v. a. Paresen).

Bei zwei Patienten (ID 14 u. 18) war die Indikationsstellung zur Entwöhnung vom VAD vorgezeichnet durch die Schwere des neurologischen Defizits und damit einhergehend einer Kontraindikation zur Herztransplantation.

Drei Patienten litten unter einem Blutungsereignis, darunter ein Patient (ID 1) mit Perikardtamponade am 12. postoperativen Tag, die nach Rethorakotomie und Revision der Kanülierungsstellen behoben wurde. Bei einer Patientin (ID 5) trat eine mehrtägige diffuse Nachblutung nach LVAD-Implantation auf, die eine operative Revision nach sich zog. Eine Patientin (ID 2) erlitt eine diffuse abdominelle Blutung während der viertägigen va-ECMO-Versorgung (im direkten Anschluss an die EXCOR[®]-Unterstützung), die im Rahmen einer Laparotomie gestillt wurde.

Bei sechs Patienten wurde aufgrund von thrombotischen Ablagerungen die Pumpkammer des EXCOR[®] (bis zu sechs Mal) ausgetauscht, hierbei erhielt auch eine Patientin mit BVAD (ID 18) eine kleinere rechtsventrikuläre Pumpe als die zuvor verwendete. Zwei Patienten erhielten wegen Thrombosierung eine interventionelle Revision ohne Pumpenaustausch.

Bei einer Patientin (ID 12) kam es wenige Stunden nach positiv verlaufenem Pumpenstopp zu einem Pumpenstillstand unklarer Ursache mit nachfolgender Thrombosierung des Schlauchsystems. Daher wurde die Explantation des VAD in diesem Falle notfallmäßig durchgeführt.

Bei der Patientin mit Ebstein-Anomalie (ID 6) wurde im Rahmen der Explantation außerdem eine Trikuspidalklappenrekonstruktion sowie die Anlage einer bidirektionalen Glenn-Anastomose vorgenommen und ein DDD-Schrittmacher implantiert.

Bei sieben Patienten trat eine Infektion während der VAD-Unterstützung auf. Dazu zählten zwei Pneumonien (ID 4 u. 10), darunter eine Enterokokken-Pneumonie bei Komplettatelektase nach Extubation nach VAD-Implantation (ID 10), eine Sepsis mit *Staphylococcus aureus* (ID 10), eine Candida-Peritonitis (ID 2) sowie bei vier Patienten eine Infektkonstellation mit unklarem Fokus (vgl. Tab. 6, S. 44). Bei einer Patientin (ID 2) trat in der 3. Woche nach Explantation eine Wundinfektion mit Nekrosebildung an einer der Kanülierungs-Wunden auf, die chirurgisch revidiert wurde.

3.2 Ereignisfreies Überleben nach Entwöhnung

Im Folgenden soll nun der Verlauf nach Entwöhnung vom EXCOR[®] beleuchtet werden:

3.2.1 Gesamtgruppe

Zwischen Explantation des EXCOR[®] und Endpunkt der Kaplan-Meier-Analyse vergingen im Median 9,0 Jahre (2 Monate–17,7 Jahre). In der Gesamtgruppe zeigte sich 5, 10 und 15 Jahre nach Explantation ein Rate für ereignisfreies Überleben von jeweils 83,7 % (95 %-Konfidenzintervall: 57,4–94,5 %; Abb. 5). Von allen Patienten mit mindestens 5-Jahres-Follow-up überlebten somit 93 % (13 von 14).

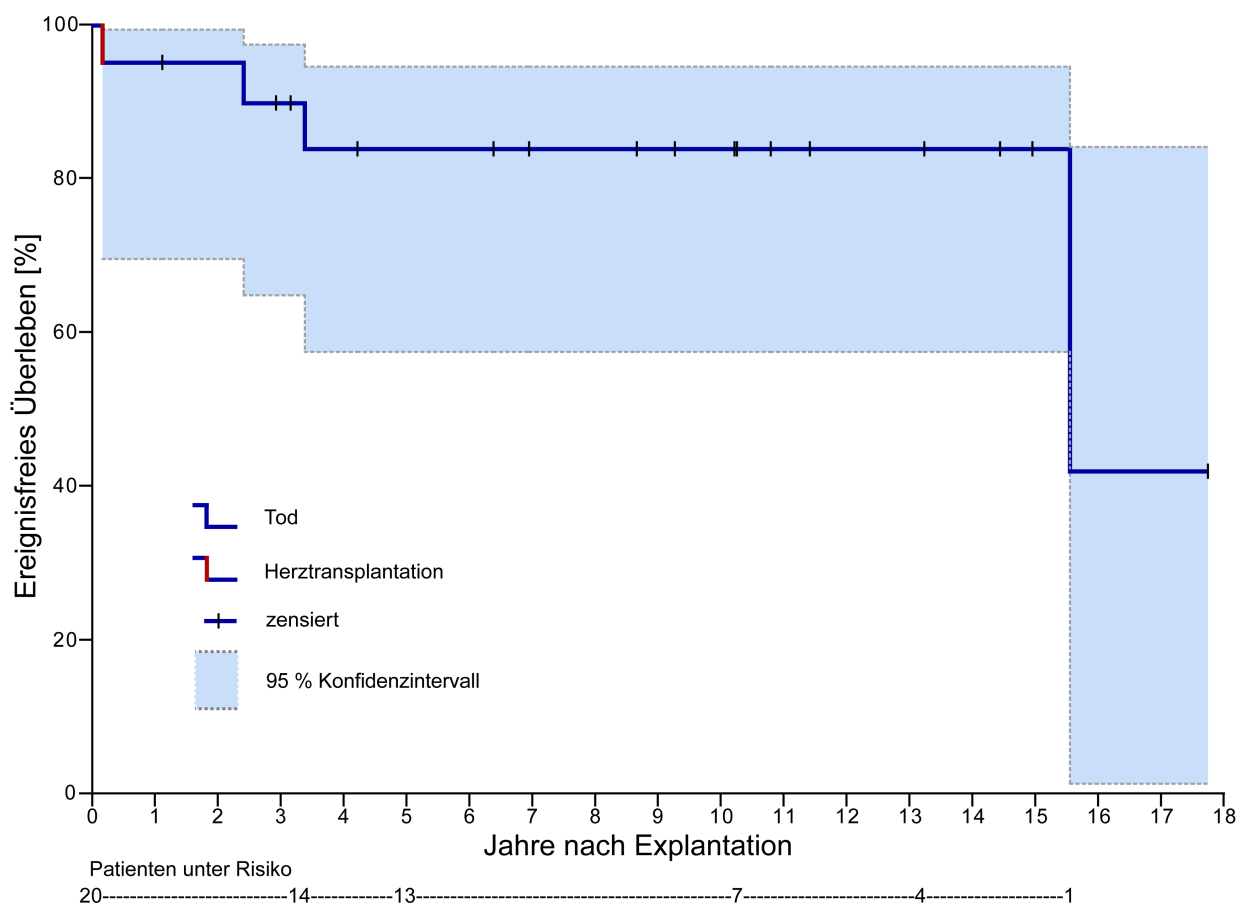


Abb. 5: Kaplan-Meier-Schätzer für ereignisfreies Überleben nach EXCOR[®]-Explantation. "Ereignis" ist definiert als Tod oder Herztransplantation. Zensierte Punkte entsprechen dem Follow-up-Zeitpunkt. Patienten unter Risiko = Zahl der ereignisfreien unzensierten Patienten.

Drei der vier Ereignisse (Tod oder Herztransplantation) ereigneten sich innerhalb der ersten vier Jahre nach Explantation des EXCOR[®]. Im Zeitraum 4–15 Jahre nach Explantation kam es zu

keinem Ereignis. Der einzige Fall einer nach Entwöhnung aufgetretenen Herztransplantation trat zwei Monate nach Explantation vom VAD auf.

3.2.2 Krankheitsgruppen

Beim Vergleich der drei Krankheitsgruppen Myokarditis, Kardiomyopathie und Angeborene Herzfehler zeigte sich, dass der Kaplan-Meier-Schätzer der Myokarditis-Gruppe 5, 10 und 15 Jahre nach Explantation höher lag als bei den anderen beiden Krankheitsgruppen (Abb. 6). Der Log-Rang-Test zur Beurteilung der Signifikanz kam hier nicht zur Anwendung, da sich die Verläufe der Kaplan-Meier-Schätzer überschneiden und somit nicht von proportionalen Ereignisrisiken (Hazards) ausgegangen werden konnte, die eine Bedingung für diesen Test darstellen.

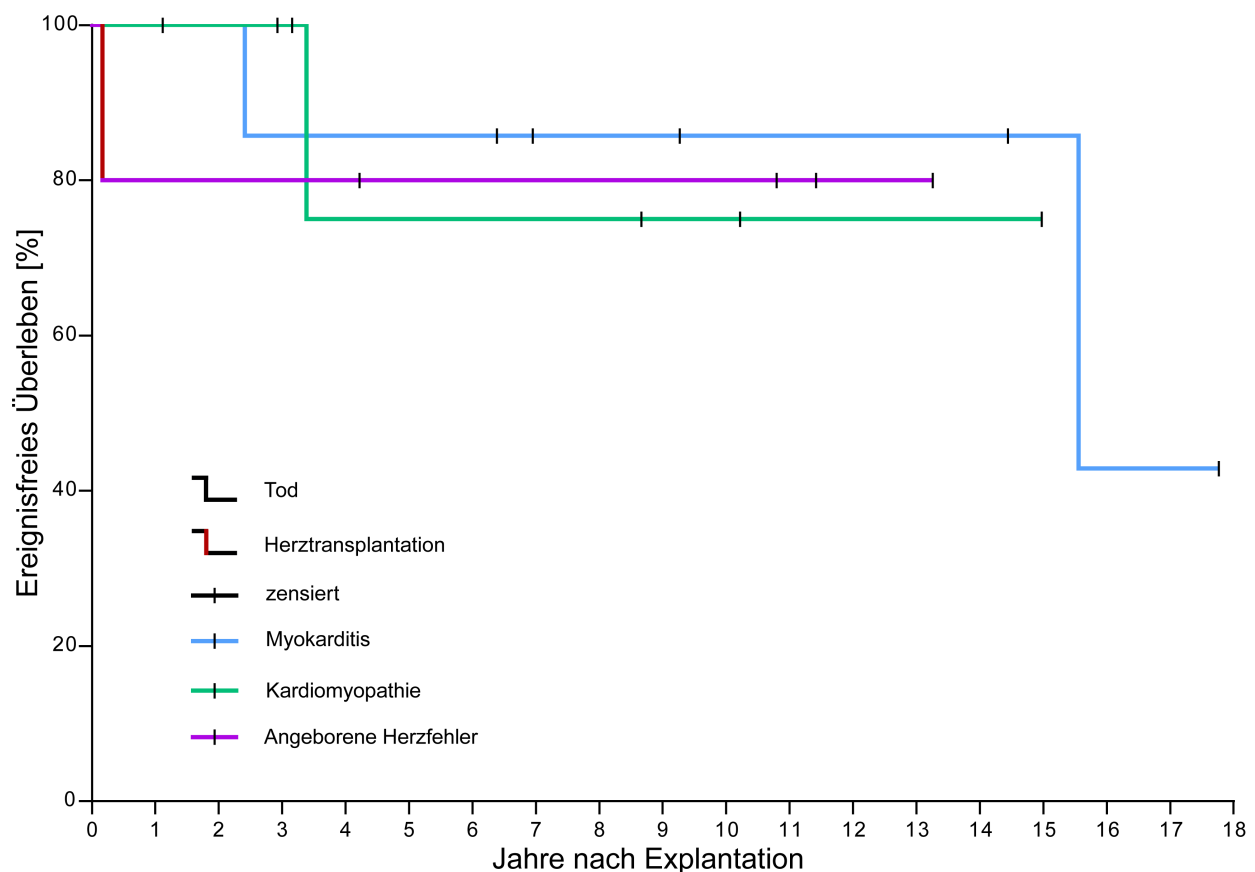


Abb. 6: Kaplan-Meier-Schätzer für ereignisfreies Überleben der drei Krankheitsgruppen. "Ereignis" ist definiert als Tod oder Herztransplantation. Zensierte Punkte entsprechen dem Follow-up-Zeitpunkt.

3.2.3 Ereignisse: Tod/Herztransplantation

Drei Patienten verstarben in den Jahren nach VAD-Explantation.

Ein 1994 im Alter von vier Jahren entwöhnter Patient aus Frankreich mit Myokarditis (ID 1)

verstarb 2010 aus ungeklärter Ursache (im Bett liegend vorgefunden). Eine Autopsie erbrachte keine weiterführende Erkenntnis.

Nachdem er 1994 in komatösem Zustand bei schwerer diffuser Hirnfunktionsstörung in ein externes Krankenhaus verlegt worden war, kam es nachfolgend zu weitestgehender Genesung ohne relevante körperliche Einschränkungen. Aufgrund sehr guter kardiologischer Untersuchungsergebnisse im Alter von 12 Jahren war er nachfolgend nicht mehr kardiologisch untersucht worden. Seit 2009 waren sporadisch epileptische Anfälle aufgetreten. Im Jahr vor seinem Tod war er rund 800 km weit gepilgert.

Eine 1996 als 5-Jährige entwöhnte Myokarditis-Patientin (ID 2) verstarb 1998 nach Reanimation bei hypoxisch bedingtem Kreislaufstillstand unklarer Ursache. Im Rahmen des Primäraufenthalts 1996 bei schwerer Myokarditis mit ausgedehnten Nekrosen war sie prolongiert beatmet und aufgrund subglottischer Granulationen und Dyspnoe zeitweise mit einem Tracheostoma versorgt worden. Zwei Wochen vor ihrem Tod hatte sie eine Trachealplastik erhalten. Die Ursache der zur Reanimation führenden Asphyxie war mutmaßlich eine Aspiration. Das bei Intubation noch vorhandene Hindernis ließ sich bei der nachfolgenden Tracheoskopie nicht mehr darstellen.

Ein 2007 im Alter von fünf Monaten entwöhnter Patient (ID 14) mit Non-Compaction-Kardiomyopathie sowie schwerer psychomotorischer Retardierung aufgrund zweier thromboembolischer Hirninfarkte während der EXCOR[®]-Unterstützung verstarb im Januar 2011 an einer RSV-Pneumonie bei dekompensierter Herzinsuffizienz. In den Monaten zuvor war es bereits sukzessive zu einer Verschlechterung der kardialen Situation gekommen.

Eine 2003 im Alter von drei Monaten entwöhnte Patientin (ID 7) erhielt zwei Monate später eine Herztransplantation. Sie hatte zuvor an einem kompletten atrioventrikulären Septumdefekt gelitten, bei dessen Korrekturoperation es zu einer epimyokardialen Einblutung gekommen war. Nach Verlegung ins DHZB und nachfolgender VAD-Unterstützung zeigten sich im Pumpenstopp echokardiographisch eine Ejektionsfraktion von rund 60 % und eine milde bis mittelschwere Mitralinsuffizienz. Nach der Explantation des VAD kam es noch während des stationären Aufenthalts zu einer kardialen Dekompensation, die bis zum Kammerflimmern führte, zudem traten generalisierte Krampfanfälle auf. Es erfolgte die high-urgent-Listung zur HTx und kurz darauf die Herztransplantation. Die Patientin verstarb acht Jahre später nach respiratorischer Partialinsuffizienz bei Totalatelektase der linken Lunge.

3.3 Anamnese und Untersuchung

Anamnese

Nach Entwöhnung vom EXCOR[®] kam es bei 18 der 20 Patienten (90 %) zu keiner kardialen Dekompensation oder Listung zur Herztransplantation. Der im letzten Kapitel genannte Patient ID 14 verstarb Monate nach erneuter kardialer Dekompensation (s. S. 50), die Patientin ID 7 wurde wie erwähnt herztransplantiert (S. 50).

Von den fünf Patienten (ID 1, 5, 14, 16, 18), welche bei Entlassung des Primäraufenthalts ein gravierendes neurologisches Defizit aufwiesen (s. S. 44), bestand dieses bei vier Patienten in Form einer hochgradigen Schwerbehinderung auch beim Follow-up in ähnlicher Ausprägung. Bei Patient ID 1 hatte sich die neurologische Symptomatik nach dem Primäraufenthalt zurückgebildet (s. S. 49). Die Schwerbehinderung von Patientin ID 13 war auf die Grunderkrankung der Mukopolysaccharidose (M. Hurler) zurückzuführen.

Tab. 7: Patientencharakteristika der bei Studienende lebenden Patienten (Follow-up u. Telefonvisite; s. S. 45)

Gruppe	ID	Dia- gnose	Alter bei Implant. [Jahre]	Neurol. Defizit ¹ vorh. bei Entlassung	Alter Follow-up [Jahre]	Körperliche Einschränkung im Alltag bei Follow-up	Neurologisches Defizit bei Follow-up	Grad der Behinderung ²	Ausbildung/Schule ²
Myokarditis	3	Myokard.	1,3	nein	16	nein	nein	–	betriebliche Berufsausbildung
	5	Myokard.	0,9	ja	13	schwer	spastische Tetraparese	– ³	(privat versorgt)
	12	Myokard.	0,5	nein	7	nein	nein	–	Grundschule
	15	Myokard.	0,1	nein	4	nein	nein	–	Grundschule
	16	Myokard.	1,3	ja	3	schwer	spastische Tetraparese	100	(privat versorgt)
Kardiomyopathie	4	DCMP	14,3	nein	26	leicht	dezente Parese linkes Bein	30	Förderschulabschluss
	10	DCMP	14,0	nein	21	nein	nein	–	Hauptschulabschluss
	13	DCMP	0,4	nein	5	schwer	Retardierung u. Gangstörung	100	Förderschule
	18	DCMP	1,4	ja	2	schwer	spastische Tetraparese	100	(privat versorgt)
	19	DCMP	0,5	nein	2	nein	nein	–	Kindergarten
	20	DCMP	0,4	nein	1	nein	nein	–	(Kleinkind)
Angeborene HF	6	Ebstein	4,6	nein	15	leicht	nein	60 ⁴	Gesamtschule (Ziel: Abitur)
	8	BWG	0,3	nein	9	nein	nein	–	Grundschule
	9	BWG	0,2	nein	9	nein	nein	–	Grundschule
	17	ISTA	0,3	nein	2	nein	nein	80 ⁵	Kindergarten (Integrationskind)

¹ Schwerwiegendes neurologisches Defizit bei Entlassung des Primäraufenthalts (z.B. Parese, hypoxische Hirnschädigung, Koma)
² Follow-up-Nacherhebung per Telefonvisite (außer Patient ID 8: normales Follow-up, da nachfolgend nicht kontaktierbar)
³ Pat. aus Niederlande: vergleichbare Gradeinteilung der seit dem Primäraufenthalt bestehenden Schwerbehinderung dort nicht vorhanden
⁴ Zustand nach Trikuspidalklappenersatz mit Heterograft
⁵ Patientin zeigte bei Telefonvisite eingeschränkte sprachliche Ausdrucksfähigkeit, erhielt Logopädie

DCMP = Dilatative Kardiomyopathie; Ebstein = Ebstein-Anomalie; BWG: Bland-White-Garland-Syndrom; ISTA = Aortenisthmusstenose; Implant. = VAD-Implantation

Bei einer Patientin (ID 17) zeigte sich erst längere Zeit nach dem Primäraufenthalt eine verzögerte Sprachentwicklung, weswegen sie als Integrationskind den Kindergarten besuchte. Ursächlich könnte der beim Primäraufenthalts erlittene ischämische Insult frontoparietal rechts gewesen

sein (Händigkeit nicht bekannt), welcher mit Krampfanfällen einherging, die vor Entlassung sistierten.

Bei zwei der lebenden Patienten (ID 4, 6) ohne hochgradige Schwerbehinderung bestand im Follow-up eine leichte Einschränkung bei Alltagsbelastungen (s. Tab. 7).

Drei Patientinnen hatten zum Zeitpunkt des Follow-ups einen leichten Atemwegsinfekt (ID 12, 13, 17), der bei letzterer antibiotisch behandelt wurde. Ein 16-Jähriger Patient (ID 3) gab an, rund 10 Zigaretten pro Tag zu rauchen.

Die zwei erwachsenen Patienten kamen beide einer beruflichen Tätigkeit nach: Patient ID 4 war als Busbegleiter für Menschen mit Behinderung tätig. Patient ID 10 arbeitete als Koch und berichtete zudem, regelmäßig schwimmen zu gehen.

59 % (10 von 17) der Patienten im Follow-up hatten ACE-Hemmer in der Dauermedikation. 47 % standen unter Beta-Blockade. 53 % nahmen Diuretika, 24 % Digoxin ein. Drei Patienten nahmen keine Medikamente ein (ID 3, 5, 12).

Untersuchung

Das Gewicht der 15 Patienten unter 18 Jahren im Follow-up entsprach im Median -1,2 z-Scores, die mediane Körpergröße -0,6-Scores (s. Abb. 7). Die drei Krankheitsgruppen unterschieden sich signifikant in der Körpergröße ($p = 0,048$; Kruskal-Wallis-Test): In den Post-hoc-Tests (Mann-Whitney-U-Test) wies der Paarvergleich "Kardiomyopathie" vs. "Angeborene Herzfehler" den geringsten p-Wert (0,03) auf. Dieser war *nach* der Bonferroni-Holm-Korrektur jedoch nicht signifikant ($\alpha' = 0,02$). Beim Körpergewicht bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Krankheitsgruppen ($p = 0,08$).

Zeichen einer Perfusionsminderung wie Zyanose traten nicht auf. Auch Aszites oder Ödeme wurden nicht beobachtet. Eine Patientin (ID 13/M. Hurler) hatte einen geringgradigen einseitigen Pleuraerguss (6 mm). Bei einer Patientin (ID 18) bestand eine leichtgradige Tachypnoe. Eine Hepatomegalie wurde bei vier Patienten festgestellt (ID 6, 13, 14, 18).

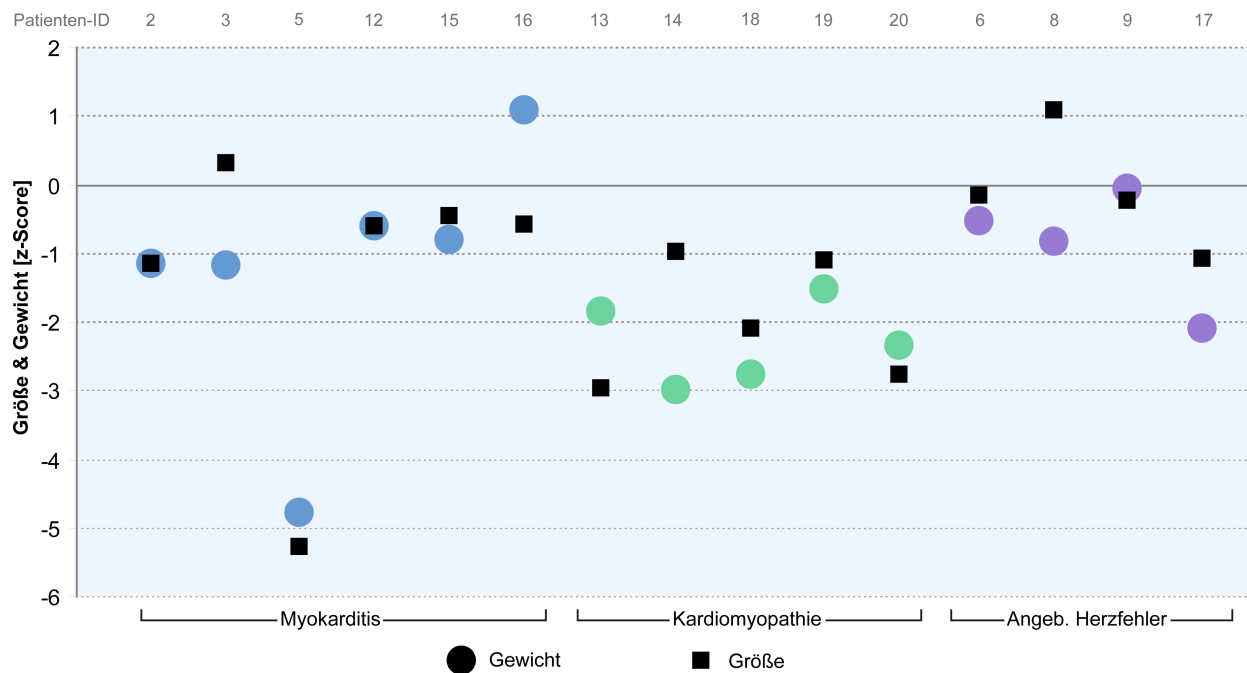


Abb. 7: Größe und Gewicht der 15 beim Follow-up minderjährigen Patienten. Angabe als altersspezifischer z-Score. Die zugrunde liegenden Perzentilen reichen bis zum Alter von 18 Jahren, weswegen die beiden beim Follow-up erwachsenen Patienten nicht enthalten sind (beide waren von normaler Größe und Statur).

Bei einem Patienten (ID 4) zeigte sich im Follow-up eine nicht vorbeschriebene dezente spastische Parese und Hypästhesie des linken Beins bei unauffälliger grober Kraft, die subjektiv keine relevante Einschränkung darstellte. Beim Primäraufenthalt war bei ihm ein kleiner lakunärer Insult links mit Hemiparese rechts aufgetreten, der bei Entlassung nicht mehr symptomatisch war.

3.4 Echokardiographie

Alle Patienten mit erfolgtem Follow-up erhielten eine echokardiographische Untersuchung. Die Messergebnisse folgten in den Verteilungstests (vgl. S. 40) bei keinem der beiden Parameter EF und LVEDD zu allen fünf Messzeitpunkten (vgl. S. 32) einer Normalverteilung. Daher kamen ausschließlich verteilungsfreie Tests zur Anwendung (Wilcoxon-/Kruskal-Wallis-/Mann-Whitney-U-Test).

Die Größe der Teilstichproben unterschied sich bei den einzelnen verglichenen Zeitpunkten (vgl. Anhang, S. 104). Beispielsweise wurden Messparameter vor Implantation des EXCOR[®] seltener erhoben, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten binnen kurzer Zeit rapide verschlechterte und somit ausführlichere Diagnostik unangebracht war.

3.4.1 Ejektionsfraktion

Gesamtgruppe

Die Ejektionsfraktion (EF) der Gesamtkohorte vor Implantation des VAD betrug im Median 20 % und verbesserte sich gegenüber dem Pumpenstopp signifikant ($p < 0,001$) auf 55 % (Abb. 8). Nach der auf den Pumpenstopp folgenden Explantation des VAD fiel sie nicht signifikant ($p = 0,26$) auf 40 %, und stieg zur Entlassung hin wiederum auf 49 % an ($p = 0,72$), wobei sich beide p-Werte auf den jeweiligen Vergleich mit dem vorherigen Zeitpunkt beziehen.

Die Ejektionsfraktion beim Follow-up unterschied sich nicht signifikant von derjenigen beim Pumpenstopp ($p = 0,42$) sowie bei Entlassung ($p = 0,25$).

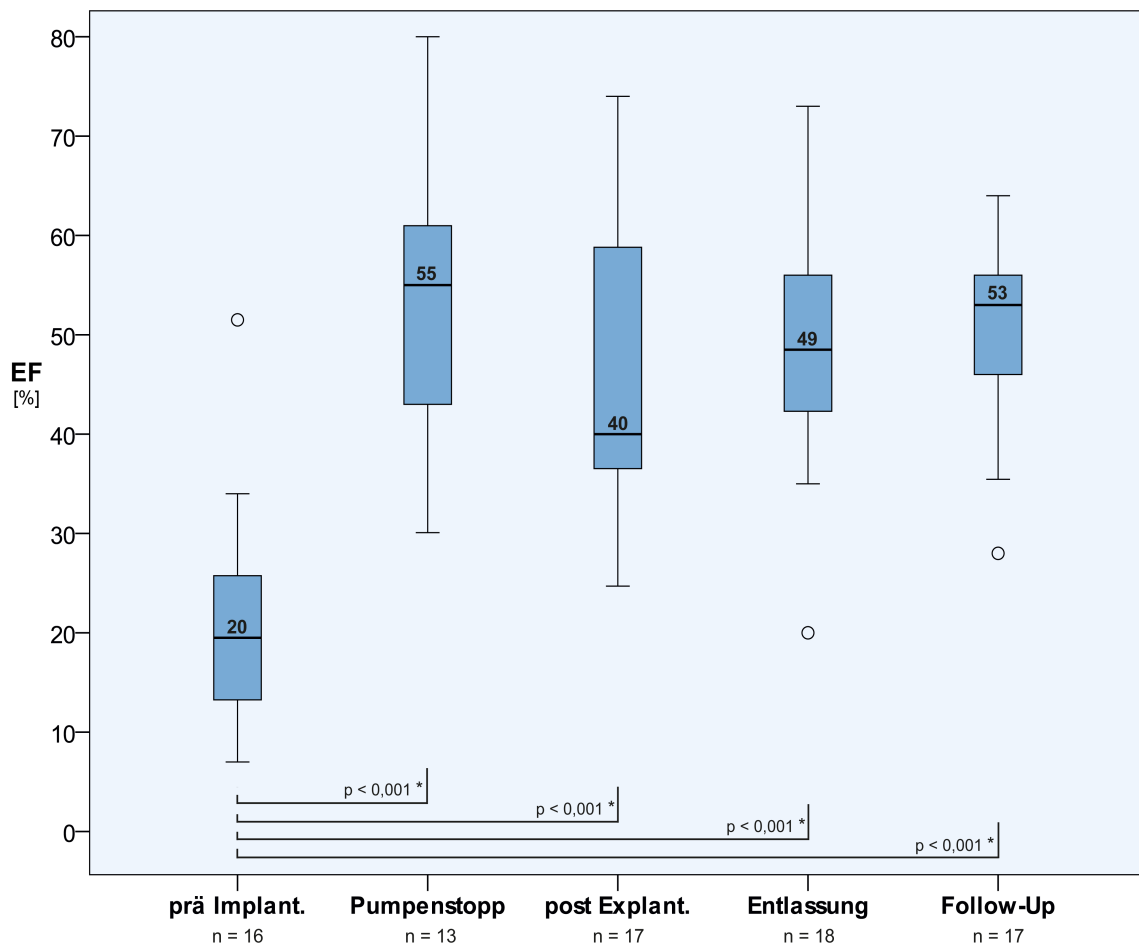


Abb. 8: Ejektionsfraktion (EF) der Gesamtgruppe im zeitlichen Verlauf. Alle Zeitpunkte wurden untereinander mittels Wilcoxon-Test verglichen. Signifikante Paarvergleiche sind mit Stern versehen.

Allgemein betrachtet war die EF zu den Zeitpunkten 2–5 (Pumpenstopp, post Explant., Entlassung, Follow-up) paarweise untereinander verglichen nicht signifikant unterschiedlich.

Die niedrigste Ejektionsfraktion prä Implant. von 7 % wies der Patient mit Non-Compaction-Kardiomyopathie auf (ID 14). Die höchste EF prä Implant. von 55 % wurde bei einer Patientin

mit Myokarditis gemessen (ID 2), bevor sich ihr Zustand akut verschlechterte und in eine Reanimationssituation mit der EXCOR[®]-Implantation mündete. Der Ausreißer nach unten bei Entlassung (Abb. 8) stellt den Patienten ID 14 dar, dessen EF sich in den nachfolgenden zweieinhalb Jahren zunächst bis auf 51 % erholte, dann aber in den Monaten vor seinem Tode wieder sank auf zuletzt 35 % (vgl. S. 50). Der milde Ausreißer nach unten beim Zeitpunkt Follow-up (Abb. 8) entspricht der Patientin ID 17 mit Aortenisthmusstenose: Sie fiel durch eine besonders niedrige EF von 28 % auf, was eine leichte Verschlechterungstendenz gegenüber vorangegangenen Untersuchungen darstellte (vgl. Abb. 9). Klinisch bestand bei ihr jedoch wie bei vorangegangenen Kontrolluntersuchungen eine für eine 2-Jährige normale Belastbarkeit.

Bei der intraindividuellen Betrachtung des langfristigen Verlaufs einzelner Patienten (prä Implant–Entlassung–Follow-up) fiel auf, dass die Ejektionsfraktion im Follow-up bei 11 von 16 betrachteten Patienten höher und bei 5 Patienten niedriger lag als bei Entlassung (Abb. 9). Dabei lag das maximale Absinken der EF bei den dargestellten Patienten bei 8 %. Nicht in Abb. 9 dargestellt ist das Absinken der EF um 9 % bei der Patientin ID 6 von 73 auf 64 %, da bei dieser keine Echokardiographie zum Zeitpunkt "prä Implant." vorlag (vgl. Anhang, S. 104).

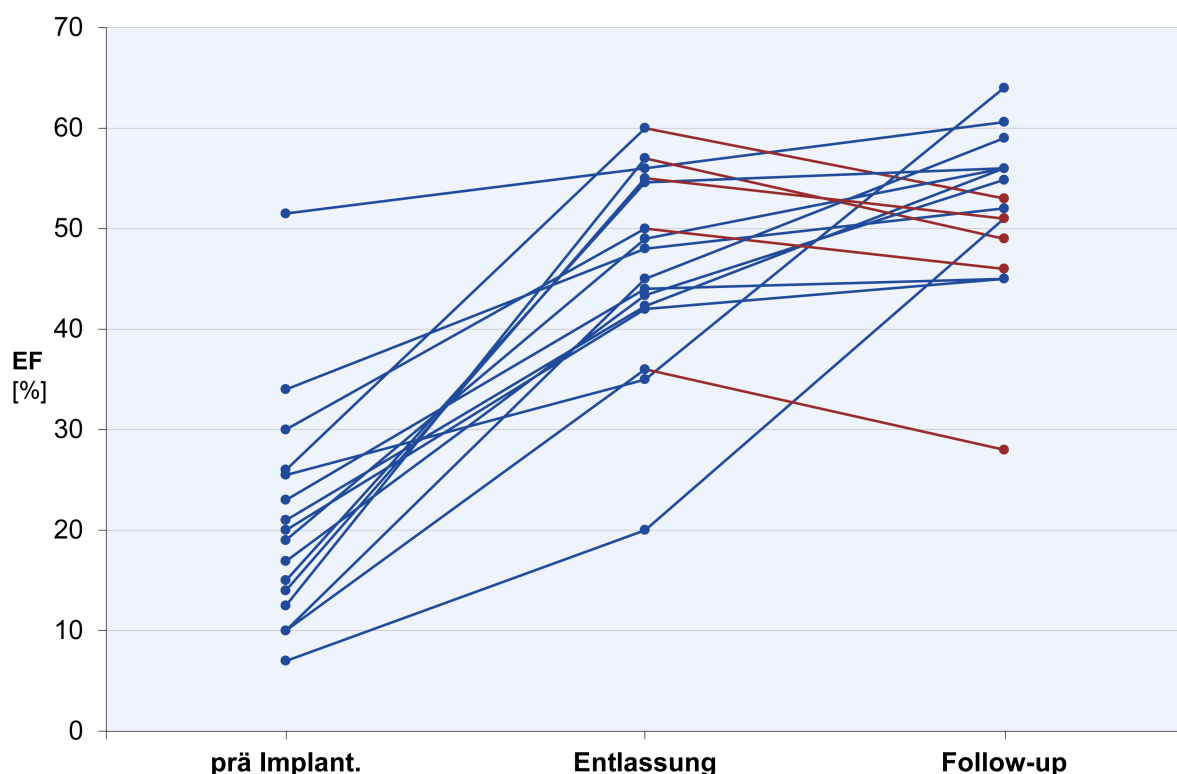


Abb. 9: Individueller Verlauf der Ejektionsfraktion von 16 der 17 Patienten mit Follow-up. Blaue Linien entsprechen einer im Verlauf gestiegenen, rote Linien einer im Verlauf gesunkenen Ejektionsfraktion.

Subgruppenanalyse

Zwischen den drei Krankheitsgruppen untereinander bestand zu keinem der fünf Zeitpunkte eine signifikant unterschiedliche Ejektionsfraktion (p-Werte im Kruskal-Wallis-Test zwischen minimal 0,09 bei Follow-up und maximal 0,70 bei Entlassung).

Bei der separaten Betrachtung der einzelnen Krankheitsgruppen im zeitlichen Längsschnitt zeigten sich bei der Myokarditis- sowie der Kardiomyopathie-Gruppe p-Werte $< 0,05$ (vgl. Abb. 10). Diese waren jedoch nicht signifikant, da *nach* der Bonferroni-Holm-Korrektur (BHK) ihr lokales Signifikanzniveau jeweils darunter lag.

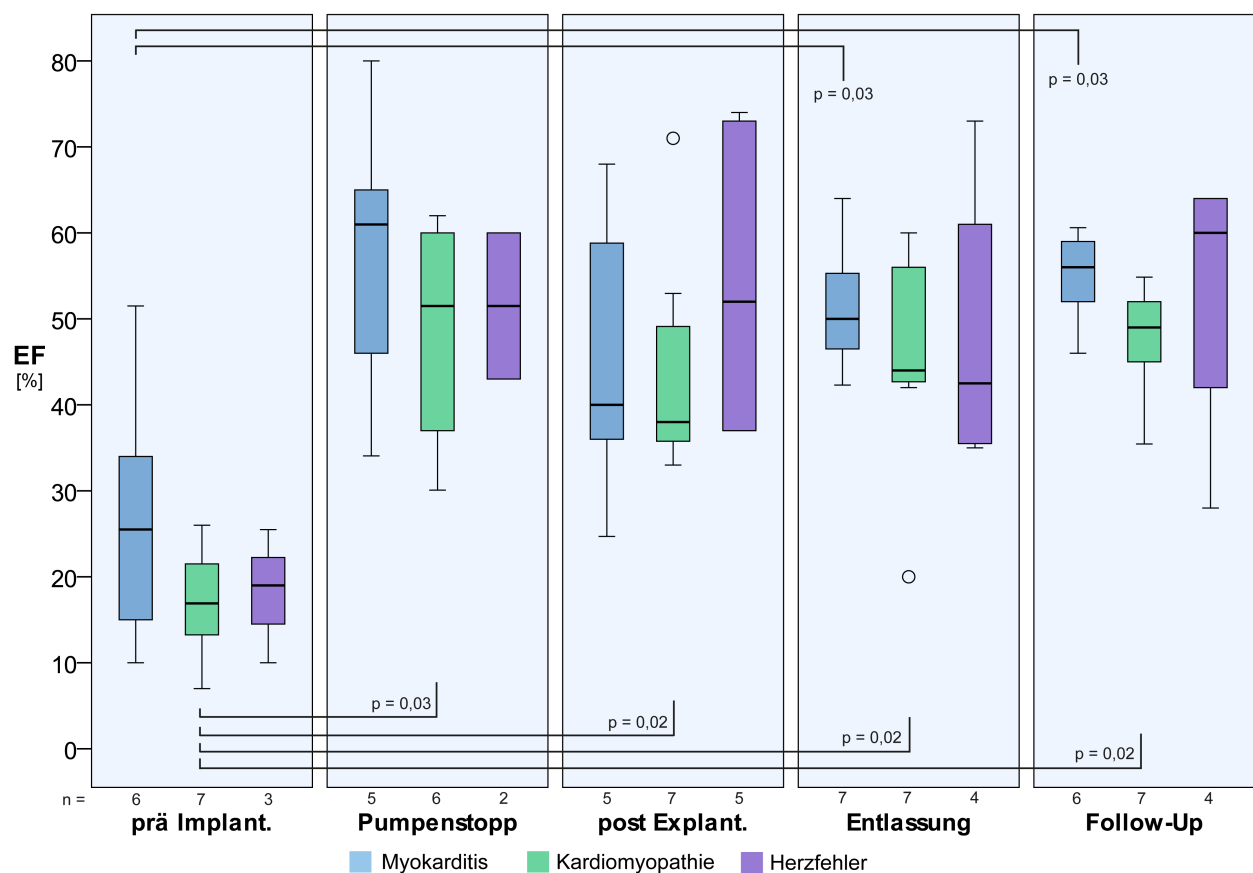


Abb. 10: Ejektionsfraktion der Krankheitsgruppen im zeitlichen Quer- und Längsschnitt. Verglichen wurden einerseits alle drei Gruppen untereinander an fünf Zeitpunkten (Kruskal-Wallis-T.), andererseits jede einzelne Gruppe separat im zeitlichen Längsschnitt (Wilcoxon-T.). Alle p-Werte $< 0,05$ sind aufgeführt; n = Teilstichprobenzahl, also die Zahl der Patienten, von welchen der jeweilige Parameter erhoben wurde.

3.4.2 LVEDD

Gesamtgruppe

Der mediane linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) der Patienten lag vor Implantation des VAD bei 9,0 z-Scores. Er fiel gegenüber dem Pumpenstopp signifikant auf 0,5 ($p < 0,01$) und stieg im Anschluss kontinuierlich bis zum Follow-up auf 2,0 z-Scores an. Zwischen den vier Zeitpunkten Pumpenstopp bis Follow-up bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Der LVEDD beim Follow-up unterschied sich nicht signifikant von demjenigen bei Pumpenstopp ($p = 0,18$) sowie bei Entlassung ($p = 0,38$).

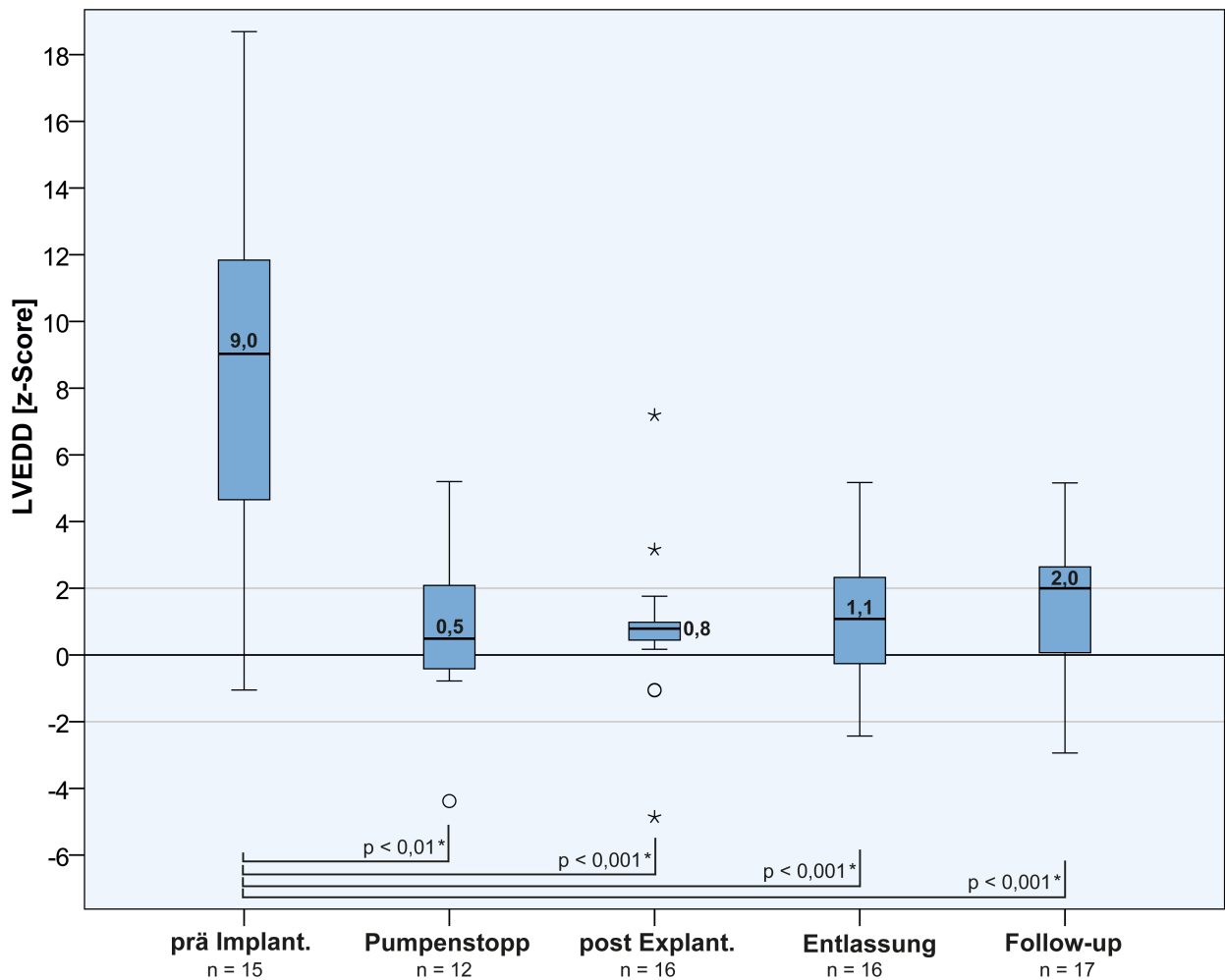


Abb. 11: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser der Gesamtgruppe. Paarweise Vergleiche mittels Wilcoxon-Test u. Bonferroni-H.-Korrektur. Alle p-Werte $< 0,05$ sind abgebildet. \circ = milde Ausreißer. * = extreme Ausreißer. Der Bereich ± 2 z-Scores (entsprechend 2 Standardabweichungen) ist grau markiert.

Subgruppenanalyse

Der LVEDD der drei Krankheitsgruppen war ausschließlich zum Zeitpunkt "prä Implant." signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,03$): bei den drei dies klärenden Post-hoc-Tests (Mann-Whitney-U-Test) waren alleinig die Durchmesser der Kardiomyopathie-Gruppe und der Myokarditis-Gruppe signifikant unterschiedlich: 11,8 gegenüber 2,8 z-Scores ($p = 0,015$; Bonferroni-Holm-Korrektur: $\alpha' = 0,017$; vgl. Abb. 12).

Im zeitlichen Längsschnitt jeder einzelnen Krankheitsgruppe zeigten sich nur bei der Kardiomyopathie-Gruppe p-Werte $< 0,05$, die jedoch (nach BHK) nicht signifikant waren.

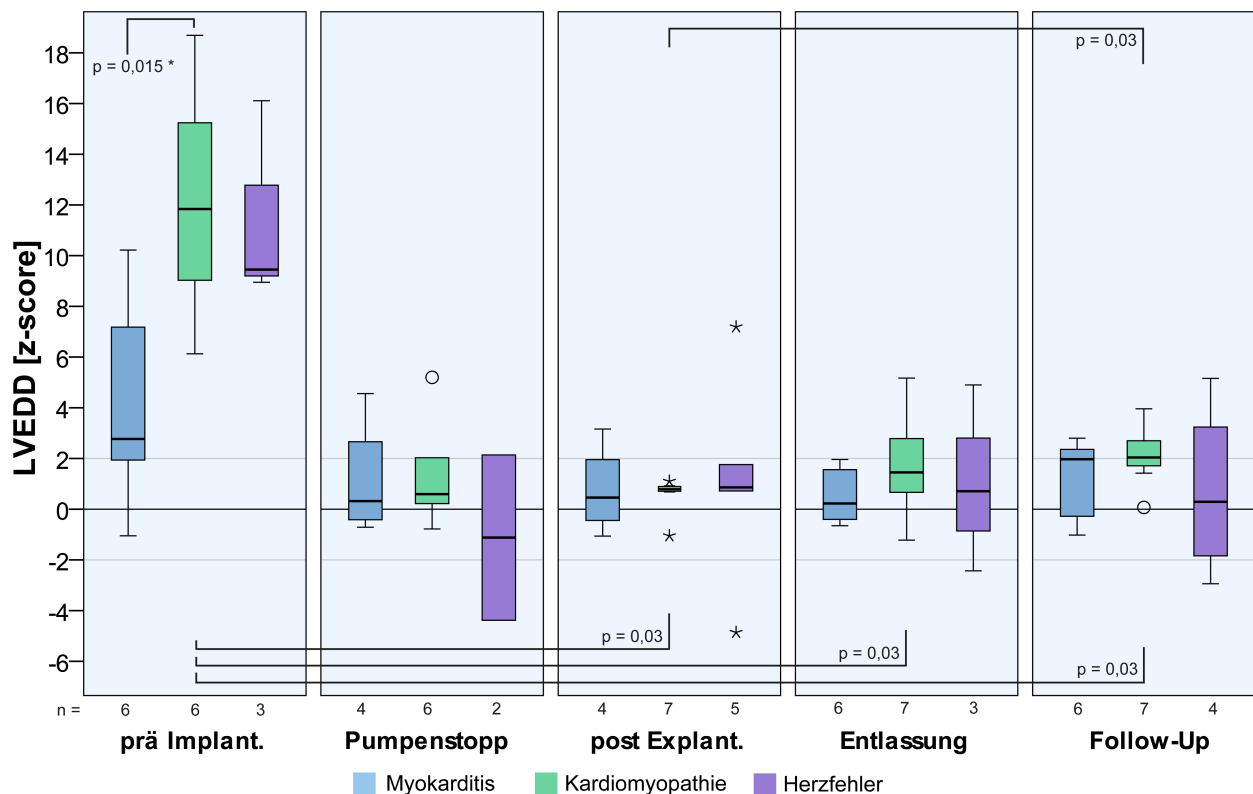


Abb. 12: LVEDD der Krankheitsgruppen im zeitlichen Quer- und Längsschnitt. Verglichen wurden einerseits alle drei Gruppen untereinander an fünf Zeitpunkten (Kruskal-Wallis-T.), andererseits jede einzelne Gruppe separat im zeitlichen Längsschnitt (Wilcoxon-T.). Alle p-Werte $< 0,05$ sind aufgeführt, signifikante p-Werte zusätzlich mit Stern versehen. \circ = milde Ausreißer. * = extreme Ausreißer; n = Teilstichprobenzahl, also die Zahl der Patienten, von welchen der jeweilige Parameter erhoben wurde.

3.5 Weitere Diagnostik

3.5.1 NT-proBNP

Von 13 der 14 Patienten mit Follow-up im DHZB und einem der drei Patienten mit externem Follow-up konnte im Zuge des Follow-ups das NT-proBNP bestimmt werden. Das Kreatinin lag

bei allen Patienten im altersspezifischen Normbereich.

Bei der Analyse der fünf Messzeitpunkte kamen nicht-parametrische Tests zur Anwendung, da keine konsistente Normalverteilung der Messdaten vorlag.

Die mediane NT-proBNP-Konzentration im Serum lag vor der Implantation beim 94-fachen des oberen altersspezifischen Referenzwertes (VoR) und fiel vor Explantation auf 5,5 VoR ab (vgl. Abb. 13).

Nach Explantation stieg sie auf das 41-fache an und sank dann noch vor Entlassung signifikant auf 8,8 VoR ab ($p=0,002$). Im Follow-up betrug die mediane NT-proBNP-Konzentration schließlich 0,8 VoR, hierbei lagen zwei Patienten oberhalb von 2,0 VoR. Zum einen Patient ID 14 (welcher im Folgejahr verstarb): 3,7 VoR; zum anderen Patient ID 17 (Aortenisthmusstenose): 2,4 VoR.

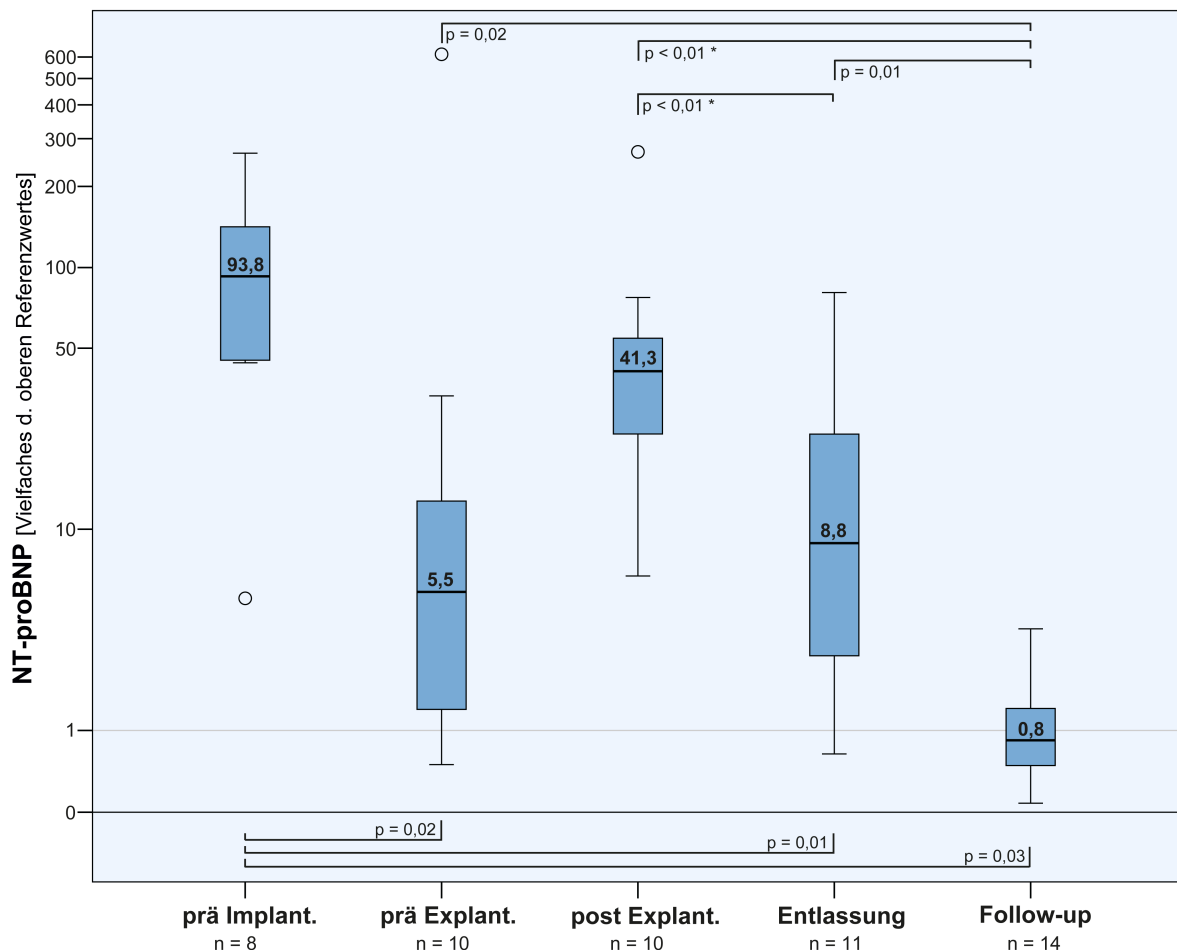


Abb. 13: NT-proBNP der Gesamtgruppe im zeitlichen Verlauf. Logarithmische Skala. Alle Zeitpunkte wurden untereinander mittels Wilcoxon-Test verglichen. Nach Post-hoc-Test signifikante Paarvergleiche sind zusätzlich mit Stern versehen; n = Teilstichprobenzahl, also die Zahl der Patienten, von welchen der jeweilige Parameter erhoben wurde.

Beim paarweisen Vergleich der fünf Zeitpunkte führte die Bonferroni-Holm-Korrektur in fünf Fällen zu nichtsignifikanten p-Werten $< 0,05$ (siehe Abb. 13). Beispiel „prä Implant.“ gegenüber „Follow-up“: verglichen wurden hier alle sechs Patienten, bei welchen NT-proBNP-Werte von diesen beiden Zeitpunkten vorlagen: $p = 0,03$; $\alpha' = 0,01$ (vgl. Anhang, S. 105).

3.5.2 Ruhe- und Langzeit-EKG

Ruhe-EKG

16 der 17 Patienten beim Follow-up befanden sich im Sinusrhythmus. Ein Patient (ID 14) hatte einen bradykarden AV-Knoten-Ersatzrhythmus (Frequenz 52/min).

Die Herzfrequenz (HF) lag bei drei Patienten unterhalb der 10. Perzentile (darunter Patient ID 14 mit Ersatzrhythmus), bei drei zwischen der 10. und 25. Perzentile, bei einer Patientin (ID 5) im Bereich der 80. Perzentile. Die übrigen lagen im Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile. Die Frequenzen der beiden erwachsenen Patienten waren normwertig.

Die Patientin ID 17 (kritische Aortenisthmusstenose) hatte einen Rechtstyp und Rechtshypertrophiezeichen. Drei Patienten hatten einen überdrehten Linkstyp (ID 4, 14, 15), teilweise mit zusätzlichen Linkshypertrophiezeichen (ID 4). Die übrigen Patienten hatten einen physiologischen Lagetyp. Ein Patient zeigte Linkshypertrophiezeichen (ID 3), Rechtshypertrophiezeichen zwei weitere Patienten (ID 9, 15), biventrikuläre Hypertrophiezeichen eine Patientin mit DCMP (ID 18). Zwei Patienten (ID 6, 17) hatten einen Rechtsschenkelblock.

Die QTc-Zeit war teilweise deutlich verlängert: bei Patient ID 14 (mit Ersatzrhythmus) auf 560 ms sowie bei Patientin ID 6 (mit Ebstein-Anomalie) auf 480 ms. Diese Patientin hatte auch einen DDD-Herzschrittmacher, der aufgrund der dislozierten atrialen Elektrode im VVI-Modus eingestellt war (darunter durchgängiger Eigenrhythmus). In den sechs Monaten vor Follow-up waren bei ihr an zwei Tagen kurze Episoden ventrikulärer Tachykardien aufgetreten.

Langzeit-EKG

Die mittlere Herzfrequenz der 10 Patienten mit Langzeit-EKG bewegte sich zwischen 66/min (Patient ID 4) und 104/min (Patient ID 13). Eine Patientin (ID 17) zeigte eine geringe ventrikuläre Extrasystolie (ca. 100 VES). Höhergradige Herzrhythmusstörungen, ein pathologisches Frequenzprofil oder Pausen wurden nicht beobachtet. Ein Langzeit-EKG (ID 6) war wegen Artefakten nicht adäquat auszuwerten.

3.5.3 MRT

Globale Herzfunktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der sieben im MRT untersuchten Patienten betrug im Median 53,0 % (Abb. 14 D). Sie unterschied sich nicht signifikant von der mittels Echokardiographie bestimmten LVEF ($p = 0,72$) derselben Patienten und wies zudem eine größere Streubreite auf.

Die im MRT gemessene LVEF lag in der Myokarditis-Gruppe (max. 11 %) unterhalb, in der Herzfehler-Gruppe (max. 13 %) oberhalb der im Echo ermittelten LVEF (Abb. 14 A).

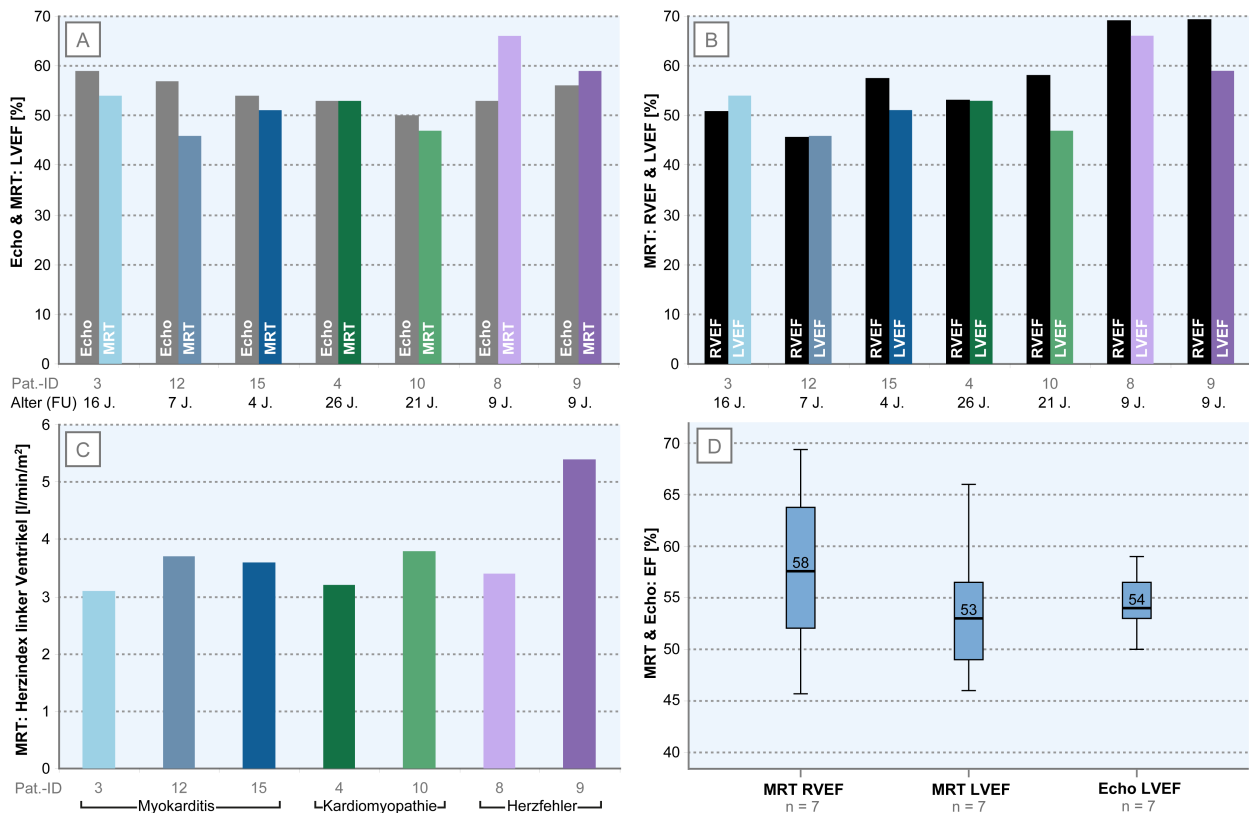


Abb. 14: Globale Herzfunktion – Vergleich MRT und Echokardiographie. Betrachtet wurden die linksventrikuläre (LVEF) und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) sowie der Herzindex. FU = Follow-up.

Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) im MRT betrug 58 % im Median und lag bei fünf der sieben Patienten oberhalb der LVEF. RVEF und LVEF unterschieden sich hierbei nicht signifikant ($p = 0,16$, Abb. 14 B/D).

Der mediane linksventrikuläre Herzindex lag bei 3,6 l/min/m² (Abb. 14 C).

Narben und regionale Herzfunktion

Bei allen sieben Patienten zeigten sich Narben in Form von Kontrastmittelenhancement. Bei fünf von ihnen apikal im Bereich der Kanülierungsstelle, bei drei Patienten auch außerhalb dessen.

Regionale Wandbewegungsstörungen wiesen sechs der sieben Patienten auf. Diese bestanden schwerpunktmäßig im Bereich der apikalen Narbe des jeweils kanülierten Ventrikels (meist in Form einer Akinesie, teils auch Dyskinesie) sowie bei vier Patienten im basalen anterioren Segment des linken Ventrikels.

3.5.4 Spiroergometrie

Bei fünf der sieben Patienten konnte in der Spiroergometrie Ausbelastung festgestellt werden. Ein Patient (ID 3) war mangels Motivation nicht vollständig ausbelastet, die Gasaustauschrate (RER) betrug dabei 0,90. Eine Patientin war trotz einer RER von 1,01 knapp nicht ausbelastet (ID 6). Die RER der fünf ausbelasteten Patienten betrug im Mittel $1,06 \pm 0,08$.

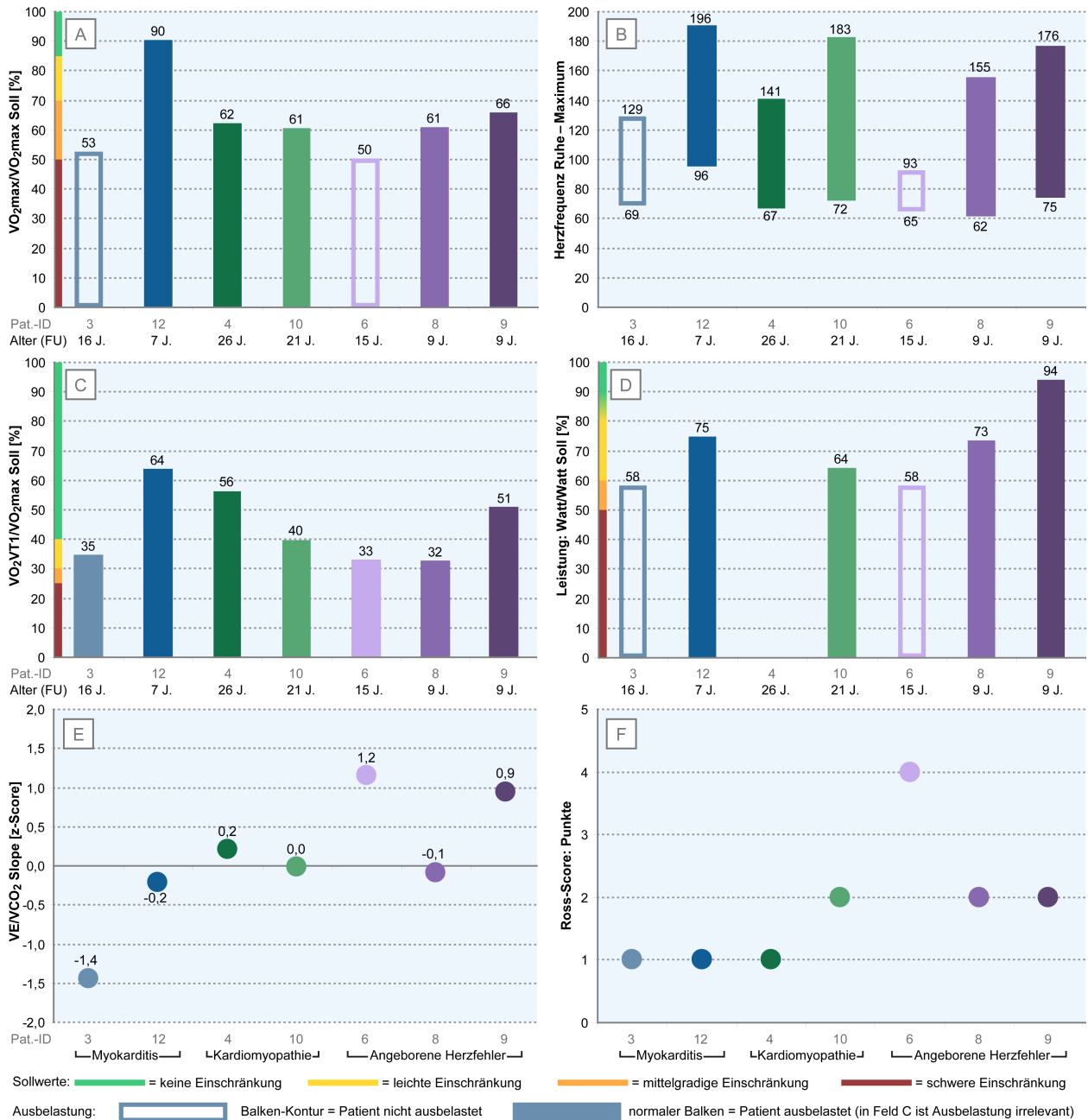


Abb. 15: Spiroergometrie der sieben Patienten. **Feld A:** Maximale Sauerstoffaufnahme vom Soll; **Feld B:** Herzfrequenz (Maximalbelastung vs. Ruhe-EKG); **Feld C:** Sauerstoffaufnahme an der aeroben Schwelle; **Feld D:** Maximale Leistung (Patient ID 4: keine Leistung bestimmt wegen Laufband-Messung); **Feld E:** Atemeffizienz; **Feld F:** Ross-Score beim Follow-up; dieser ist zu Vergleichszwecken zusätzlich angegeben (vgl. S. 64): 0–5 Punkte entsprechen Ross-Klasse I. Krankheitsgruppen: blau = Myokarditis; grün = Kardiomyopathie; violett = Angeborene Herzfehler.

Als Abbruchgrund trat vorwiegend muskuläre Erschöpfung, mitunter als Mischbild mit Dyspnoe, auf: So hatte die 15-jährige Patientin ID 6 im Rahmen ihres operierten Herzfehlers (Ebstein-Anomalie mit Glenn-Anastomose) bei Belastungsbeginn eine Sauerstoffsättigung von 95 %, die im Verlauf der Belastung bis auf 74 % abfiel, bei einer erreichten Leistung von 100 Watt.

Pathologische EKG-Veränderungen bzw. Herzrhythmusstörungen oder Brustschmerz traten nicht als Abbruchgrund auf.

Die mediane $VO_2\max$ der fünf ausbelasteten Patienten betrug 62 % des altersspezifischen Sollwerts. Vier von fünf zeigten eine mittelgradige Einschränkung der $VO_2\max$ (Abb. 15 A).

Die Ausbelastungs-unabhängige Sauerstoffaufnahme an der aeroben Schwelle (VO_2VT1) betrug im Median 40 % vom Soll der maximalen Sauerstoffaufnahme. Damit lagen drei der sieben Patienten im Bereich ohne Einschränkung, vier im Bereich leichter Einschränkung (Abb. 15 B).

Die fünf ausbelasteten Patienten steigerten ihre Herzfrequenz während der Belastung auf $169 \pm 20/\text{min}$ (Abb. 15 B). Drei hatten Betablocker in ihrer Dauermedikation (ID 4, 10, 6). Bei der Patientin mit Ebstein-Anomalie (ID 6) und Zwei-Kammer-Schrittmacher (s. S. 60) zeigte sich eine chronotrope Inkompetenz unter Medikation mit Bisoprolol und Flecainid.

Drei der vier auf dem Fahrrad ausbelasteten Patienten zeigten eine leichte Einschränkung der Leistung (Abb. 15 D). Die höchste Leistung erreichte Patient ID 9 mit 94 % vom alters- und geschlechtsspezifischen Soll. Dabei brach er die Belastungsphase zum spätesten Zeitpunkt aller Patienten ab, nach 9 Minuten und 10 Sekunden.

Der VE/VCO_2 -Slope aller sieben Patienten lag im Bereich $\pm 1,5$ z-Scores (Abb. 15 E). Die drei Krankheitsgruppen (Myokarditis, Kardiomyopathie, Herzfehler) unterschieden sich hierbei nicht signifikant ($p = 0,18$; Kruskal-Wallis-Test). Die beiden erwachsenen Patienten (ID 4, 10) wiesen einen VE/VCO_2 -Slope von 26 bzw. 27 auf (vgl. S. 85).

3.6 Ross-Klassifikation

Die 17 Patienten des Follow-ups hatten auf der Ross-Skala von 0–20 einen medianen Score von 2,0 Punkten (Spannweite 0–6,7; Abb. 16). 14 befanden sich in Ross-Klasse I (0–5 Punkte).

Von den drei Patienten in Ross-Klasse II hatten die beiden Kardiomyopathie-Patienten (ID 14, 18) einen Ross-Score von 6,7. Eine Patientin mit angeborenem Herzfehler (Z.n. Aortenisthmusstenosen-OP) lag bei 6,0 Punkten (ID 17). Diese drei hatten eine reduzierte Ejektionsfraktion (jeweils 35 %, 28 %, 45 %) sowie erstgradige Mitralinsuffizienz gemeinsam. Anders

als Patientin ID 18 hatten die anderen beiden (ID 14, 17) auch ein pathologisches NT-proBNP beim Follow-up in Höhe vom 3,7- bzw. 2,4-Fachen des oberen altersspezifischen Referenzwerts. Der Patient ID 14 verstarb drei Monate nach der (retrospektiven) Follow-up-Untersuchung (siehe S. 50).

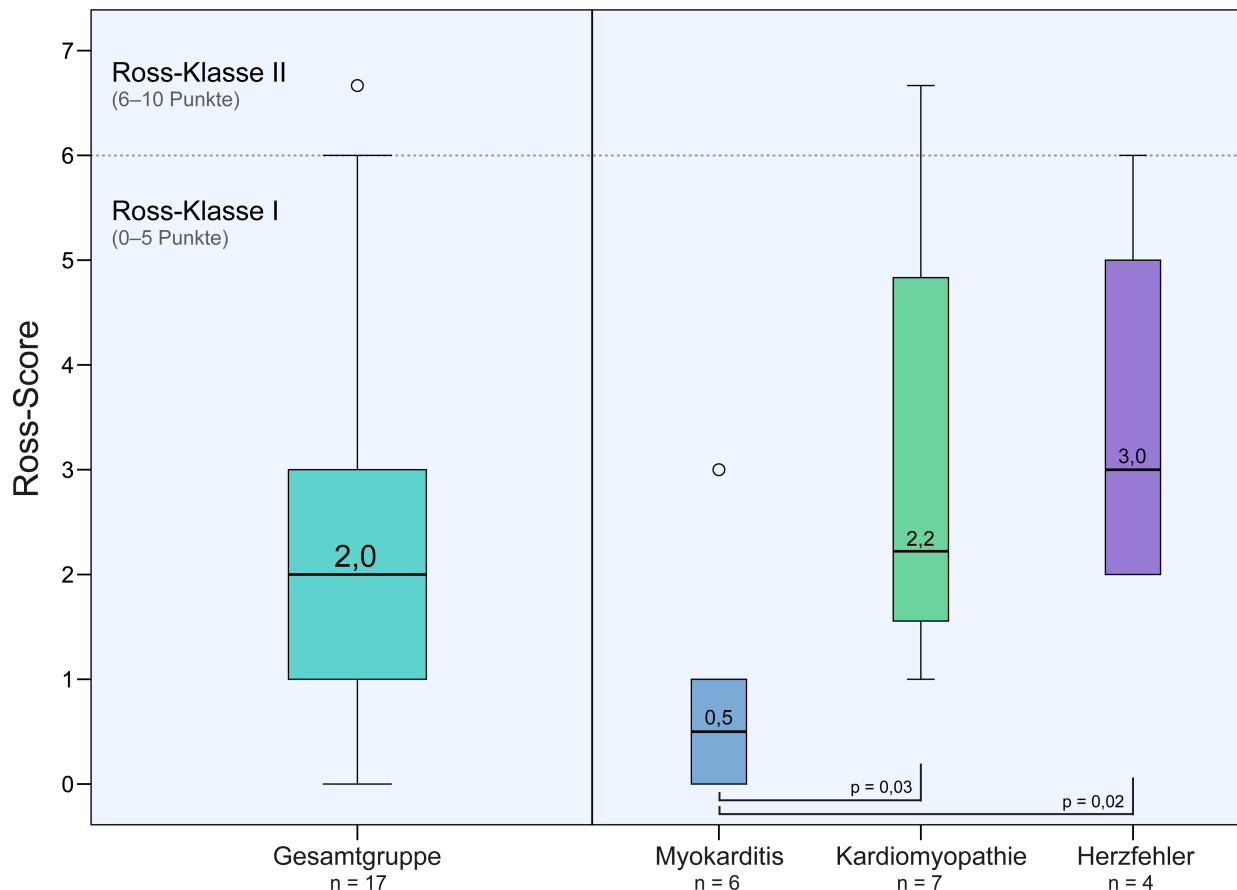


Abb. 16: Ross-Score der Gesamtgruppe und der drei Krankheitsgruppen im Follow-up. Die obere Antenne der Kardiomyopathie-Gruppe entspricht zwei Patienten mit gleichem Ross-Score, analog dazu der Ausreißer-Kreis der Gesamtgruppe.

Die drei Krankheitsgruppen hatten im Kruskal-Wallis-Test einen signifikant unterschiedlichen Ross-Score ($p = 0,03$). Bei den paarweisen Post-hoc-Tests waren die p-Werte der Myokarditis-Gruppe *nach* der Bonferroni-Holm-Korrektur jedoch nicht mehr signifikant: Vergleich mit der Kardiomyopathie-Gruppe: $p = 0,03$; $\alpha' = 0,017$. Vergleich mit der Herzfehler-Gruppe: $p = 0,02$; $\alpha' = 0,017$.

Zur Einteilung der beiden beim Follow-up erwachsenen (Kardiomyopathie-)Patienten nach NYHA: Der 21-Jährige (ID 10) gab an, sich körperlich uneingeschränkt belastbar zu fühlen, entsprechend NYHA-Klasse I. Sein Ross-Score betrug 2 Punkte. Der 26-Jährige (ID 4) gab

leicht verminderte Belastbarkeit bei größerer Anstrengung an, entsprechend NYHA II. Drei bis vier Etagen könne er ohne Pause steigen. Sein Ross-Score betrug 1 Punkt (aufgrund eingeschränkter VO₂max).

3.7 Korrelationen/ROC-Analyse

Follow-up-Parameter: EF, NT-proBNP, Ross-Score: Spearman-Korrelation

Anhand einer Korrelationsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen (metrischen) Parametern untersucht, die vor Entlassung des Primäraufenthalts erhoben wurden, und drei Surrogatparametern beim Follow-up, welche ein Maß für die kardiale Gesundheit darstellen. Da die Surrogatparameter nicht normalverteilt waren, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient r_s berechnet. Um klinisch potentiell relevante Zusammenhänge nicht zu übersehen (β -Fehler), wurde auf Post-hoc-Tests verzichtet.

Die Ejektionsfraktion beim Follow-up (EF 5) korrelierte hierbei signifikant negativ mit der Anzahl der VAD-Revisionen (Pumpen-Wechsel oder Thrombus-Entfernung) sowie der Dauer der VAD-Unterstützung (s. Tab. 8). Die NT-proBNP-Konzentration beim Follow-up korrelierte signifikant negativ mit der Ejektionsfraktion beim Pumpenstopp. Der Ross-Score beim Follow-up korrelierte signifikant positiv mit der Dauer der Herzinsuffizienz-Symptome vor Implantation sowie mit der Dauer der VAD-Unterstützung.

Tab. 8: Korrelationsanalyse von drei Follow-up-Parametern: Spearman-Korrelation

	Ejektionsfraktion bei FU			NT-proBNP bei FU			Ross-Score bei FU		
	r_s	p-Wert	n	r_s	p-Wert	n	r_s	p-Wert	n
Dauer HI-Symptome vor Implant.	-0,24	0,36	17	0,35	0,22	14	0,76	<0,001	17
Alter bei Implantation	0,25	0,33	17	-0,42	0,13	14	-0,37	0,14	17
Revisionen	-0,61	0,01	17	-0,04	0,89	14	0,46	0,07	17
Tage am VAD	-0,67	<0,01	17	0,27	0,35	14	0,51	0,04	17
EF prä Implantation	0,32	0,22	16	-0,47	0,11	13	-0,32	0,23	16
EF Pumpenstopp	0,23	0,47	12	-0,67	0,03	10	-0,31	0,32	12
EF post Explantation	0,25	0,37	15	0,14	0,65	13	-0,03	0,90	15
EF bei Entlassung	0,34	0,18	17	-0,05	0,85	14	-0,36	0,15	17
NT-proBNP prä Implantation	-0,17	0,69	8	0,31	0,54	6	-0,05	0,91	8
NT-proBNP prä Explantation	0,23	0,53	10	0,52	0,18	8	-0,06	0,88	10
NT-proBNP post Explantation	0,24	0,50	10	0,55	0,12	9	-0,27	0,45	10
NT-proBNP bei Entlassung	-0,11	0,74	11	0,40	0,29	9	0,26	0,44	11

HI = Herzinsuffizienz; Revisionen = VAD-Wechsel oder Thrombus-Entfernung; VAD = Ventricular Assist Device; EF = Ejektionsfraktion; FU = Follow-up; r_s = Spearman-Korrelationskoeffizient; n = Teilstichprobenzahl

Follow-up-Parameter: EF, NT-proBNP, Ross-Score: Punktbiseriale Korrelation

Der Zusammenhang zwischen den Surrogatparametern EF, NT-proBNP sowie Ross-Score jeweils bei Follow-up und vier dichotomen Merkmalen wurde mithilfe punktbiserialer Korrelationsanalyse überprüft. Dabei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (s. Tab. 9).

Tab. 9: Korrelationsanalyse von drei Follow-up-Parametern: Punktbiseriale Korrelation

	Ejektionsfraktion bei FU			NT-proBNP bei FU			Ross-Score bei FU		
	r_{pb}	p-Wert	n	r_{pb}	p-Wert	n	r_{pb}	p-Wert	n
Geschlecht	-0,18	0,50	17	0,23	0,44	14	0,06	0,83	17
Reanimation vor Implantation	-0,18	0,49	17	-0,26	0,37	14	0,05	0,86	17
Infektion am VAD	-0,25	0,34	17	0,52	0,06	14	-0,03	0,92	17
Neurologische Komplikation	-0,41	0,10	17	0,22	0,44	14	0,29	0,26	17

VAD = Ventricular Assist Device; Infektion: VAD- oder nicht VAD-assoziiert; Neurologische Komplikation: Hirninfarkt/Krampfanfall etc.; FU = Follow-up; r_{pb} = punktbiserialer Korrelationskoeffizient; n = Teilstichprobenzahl

Ereignisse: Todesfälle/Herztransplantation

Mittels punktbiserialer Korrelationsanalyse wurde zudem der Zusammenhang zwischen dem Eintreten eines unerwünschten Ereignisses nach Entwöhnung (Tod oder HTx) und folgenden (metrischen) Parametern untersucht (vgl. Tab. 6, S. 44): Dauer der Herzinsuffizienz-Symptome vor Implantation, Alter bei Implantation, Dauer der EXCOR[®]-Unterstützung, Anzahl der VAD-Revisionen (Pumpen-Wechsel oder Thrombus-Entfernung). Dabei zeigte sich keine signifikante Korrelation (p-Werte jeweils 0,51; 0,96; 0,27; 0,39).

Außerdem wurde mithilfe dreier exakter Tests nach Fisher der Zusammenhang zwischen dem Ereignis Tod bzw. HTx und den Parametern Reanimation vor Implantation, Infektionsereignis am EXCOR[®] sowie schwerwiegende neurologische Komplikation (Hirninfarkt/Krampfanfall etc.) bestimmt. Dabei zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang (p-Werte jeweils 0,60; 0,60; 0,30).

ROC-Analyse: EF bei Entlassung – Ross-Klasse I vs. II

Anhand einer Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) wurde ermittelt, inwieweit mithilfe der Ejektionsfraktion bei Entlassung die Ross-Klasse I bzw. II bei Follow-up theoretisch abschätzbar wäre (die Ross-Klassen III und IV traten beim Follow-up nicht auf).

Es zeigte sich eine signifikant von 0,5 (= Münzwurf) abweichende Area under the Curve (AUC) in Höhe von 0,88 ($p = 0,04$; 95 % Konfidenzintervall: 0,70–1,0; s. Abb. 17).

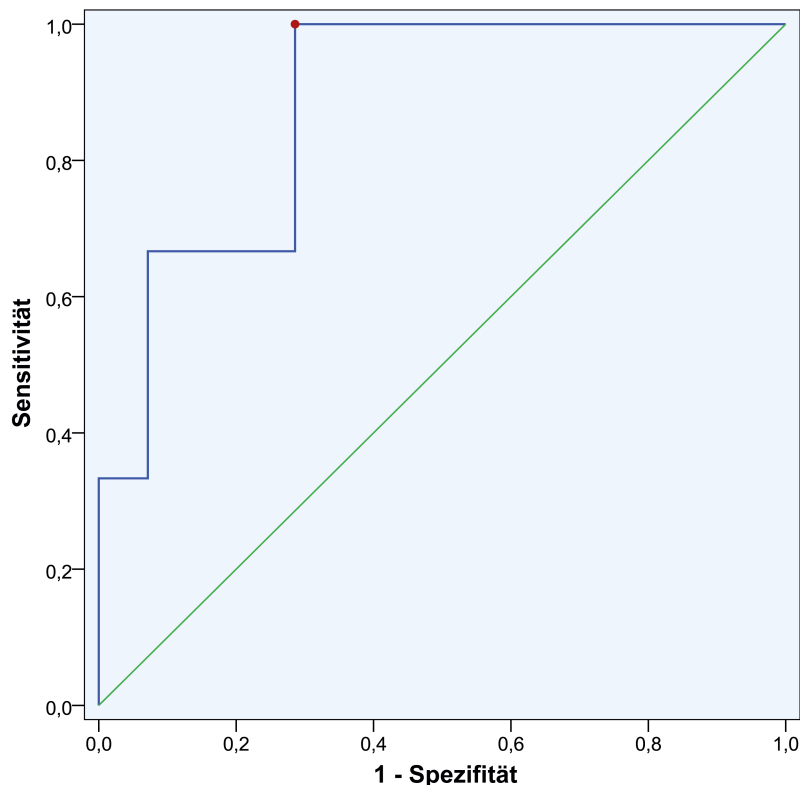


Abb. 17: ROC-Kurve für Vorhersage der Ross-Klasse 2 bei Follow-up anhand der Ejektionsfraktion bei Entlassung. Die blaue Linie repräsentiert das Verhältnis von Richtig-Positiv- zu Falsch-Positiv-Rate. Der rote Punkt entspricht dem optimalen Trennpunkt (Cut-off), die grüne Linie der Ratewahrscheinlichkeit.

Als optimaler Trennpunkt wurde eine Ejektionsfraktion von 44,5 % bestimmt (Sensitivität: 1,0; Spezifität: 0,71). Alle drei Patienten mit Ross-Klasse II hatten zuvor bei Entlassung eine EF < 44,5 % gehabt. Demgegenüber hatten 71 % der (vierzehn) Patienten mit Ross-Klasse I zuvor eine Ejektionsfraktion > 44,5 %.

Umgekehrt betrachtet: alle zehn Patienten mit einer EF bei Entlassung > 44,5 % lagen beim Follow-up in Ross-Klasse I.

Bei der ergänzenden Korrelationsanalyse zwischen EF bei Entlassung und Ross-Klasse I vs. II zeigte sich eine signifikante punktbiseriale Korrelation: $r_{pb} = -0,58$ ($p = 0,02$).

3.8 Lebensqualität und Entwicklung

3.8.1 KINDL^R

Bei allen acht altersbedingt in Frage kommenden Patienten wurde im Rahmen des Follow-ups die Lebensqualität anhand des KINDL^R-Fragebogens bestimmt. Zwei von ihnen (ID 5, 13) konnten aufgrund geistiger Behinderung keine Selbsteinschätzung vornehmen. Bei allen acht gaben die anwesenden Eltern/der anwesende Elternteil die Fremdeinschätzung ab.

Summenscore

Rund 83 % der Patienten (fünf von sechs) erreichten positive z-Scores, schätzten also ihre Lebensqualität insgesamt besser ein als der Durchschnitt gleichaltriger (Vor-)Schulkinder (vgl. Abb. 18). 75 % der Eltern schätzten die Lebensqualität ihrer Kinder höher ein als die Eltern der zuvor genannten Referenzgruppe.

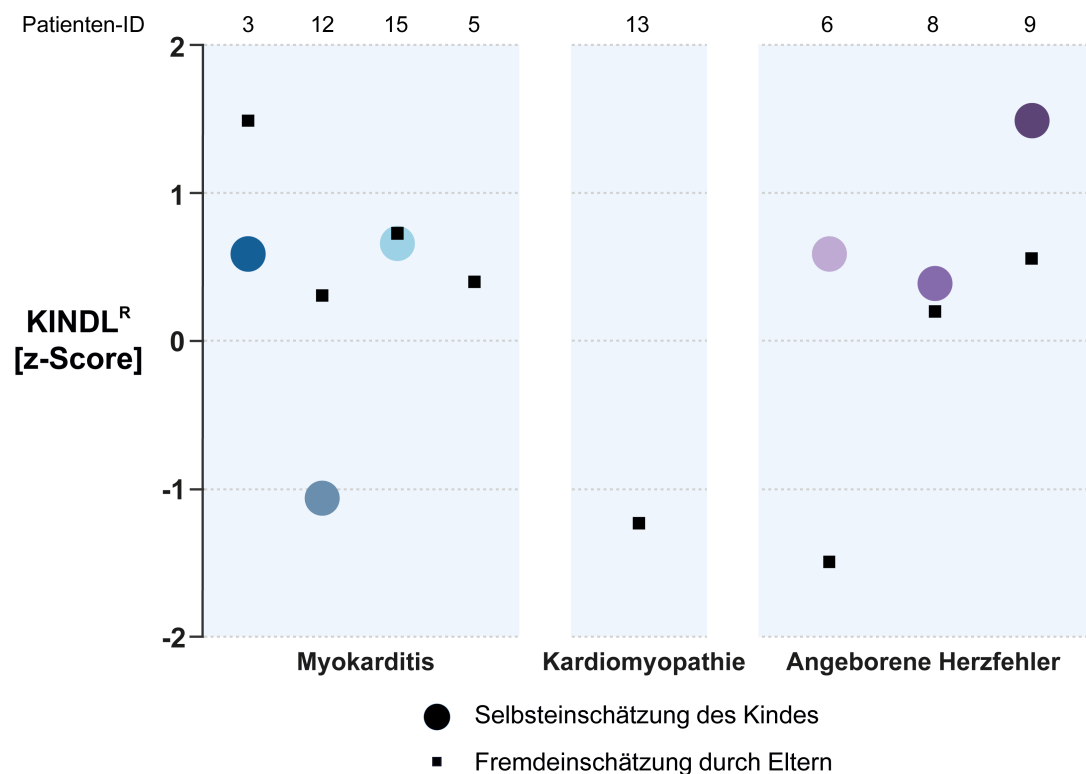


Abb. 18: KINDL^R Summenscore: Selbst- und Fremdeinschätzung. Darstellung der Summenscores umgerechnet als altersspezifische z-Scores. Da sich die z-Scores der Kinder und der Eltern jeweils separat auf deren Referenzgruppe beziehen, lassen sie sich nicht direkt ins Verhältnis setzen.

Subskalen

Der mediane Summenscores aller fünf Patienten betrug 0,6 z-Scores. Als Subskala mit dem höchsten Median erwies sich "Körperliches Wohlbefinden" (1,3 z-Scores), die Subskala mit dem niedrigsten Median war "Psychisches Wohlbefinden": 0,2 z-Scores (Abb. 19).

Eine Patientin (ID 12) zeigte im Test eine deutlich unterdurchschnittliche Lebensqualität. Sie gab im Follow-up allgemeines Wohlbefinden an. Anamnestisch habe in der vergangenen Woche ein leichter Atemwegsinfekt vorgelegen (die Fragen des KINDL^R beziehen sich auf den Zeitraum der letzten Woche).

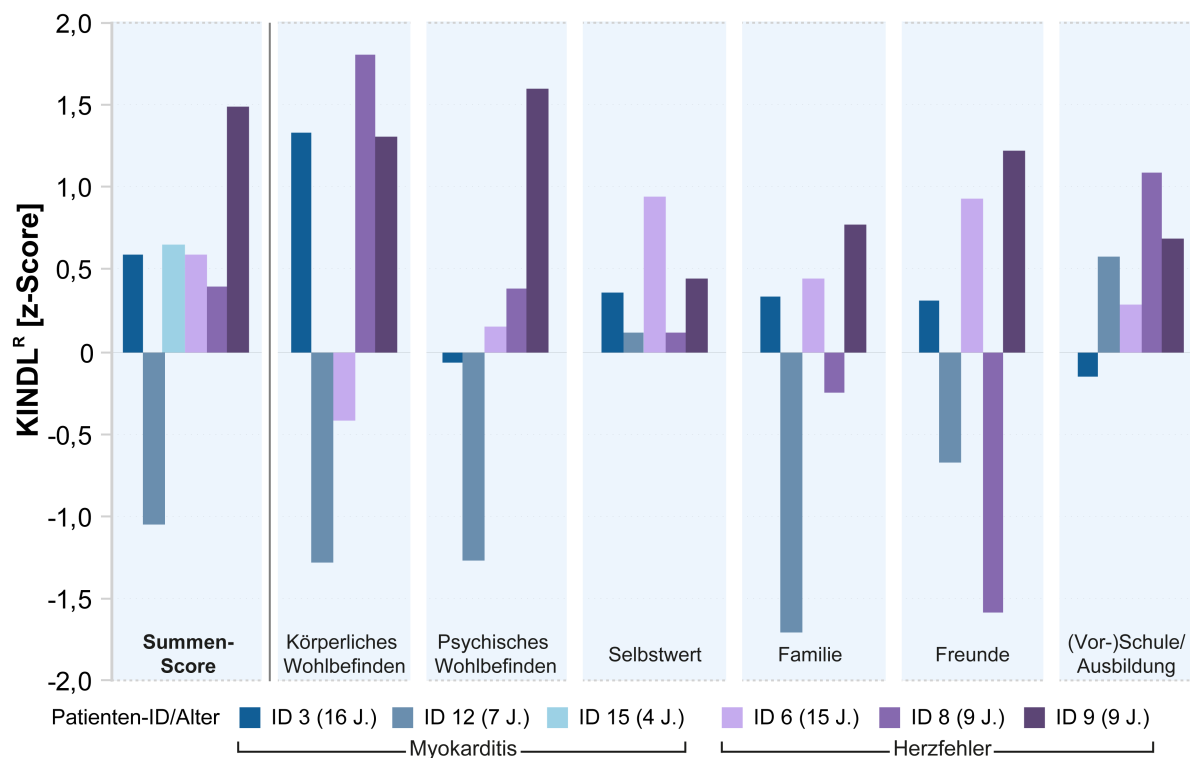


Abb. 19: KINDL^R Summenscore und Subskalen: Selbsteinschätzung der sechs Patienten. Darstellung als altersspezifische z-Scores. Die KINDL^R-Variante für 4-Jährige beinhaltet keine Subskalen, nur einen Summenscore.

3.8.2 SF-36

Die Lebensqualität der zwei bei Follow-up erwachsenen Patienten wurde mittels SF-36-Fragebogen bestimmt. Die beiden zeigten bei der körperlichen Summenskala unterschiedliche Werte (z-Scores: -1,7 bzw. 0,5), bei der psychischen Summenskala lagen beide im überdurchschnittlichen Bereich (z-Scores: 0,9 bzw. 1,2; s. Abb. 20). Beide Patienten schätzten ihren Gesundheitszustand verglichen mit einem Jahr zuvor als "in etwa gleich" ein.

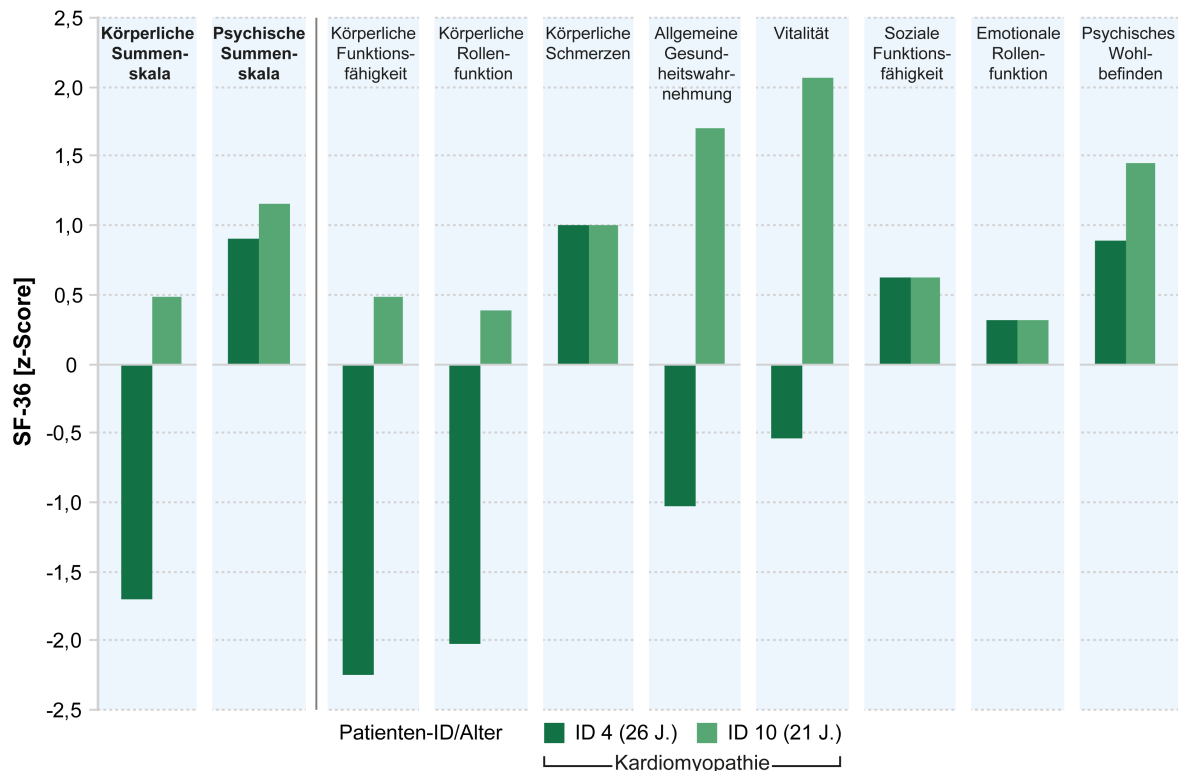


Abb. 20: SF-36 Summenskalen und Subskalen der zwei bei Follow-up erwachsenen Patienten. Darstellung als z-Scores. Die Subskalen gehen mit unterschiedlichen Wichtungen in beide Summenskalen ein.

3.8.3 BAYLEY II

Bei drei Patienten wurde die motorische und kognitive Entwicklung mittels BAYLEY II-Test untersucht. Die Patientin ID 18 hatte anders als beide anderen Patientinnen ein seit dem Primäraufenthalt bestehendes schweres neurologisches Defizit nach embolischem Hirninfarkt mit spastischer Tetraparese und mentaler Retardierung. Dementsprechend zeigte sie weit unterdurchschnittliche Entwicklungsindizes. Die beiden anderen Patientinnen befanden sich sowohl bei der motorischen als auch der kognitiven Entwicklung im altersgerechten Bereich, konnten einzelne verständliche Wörter sprechen bzw. 2-3-Wort-Sätze (Patientin ID 17) und waren bewegungsfreudig (s. Tab. 10).

Tab. 10: Chronologisches bzw. Entwicklungsalter der drei Patienten im BAYLEY II-Test

	Grunderkrankung	Alter bei BAYLEY II-Untersuchung	Entwicklungsalter		Entwicklungsindex	
			motorisch	kognitiv	motorisch	kognitiv
Patientin ID 17	ISTA	24 Monate	26 Monate	23 Monate	106	90
Patientin ID 18	DCMP	26 Monate	< 1 Monat	3 Monate	< 50	< 50
Patientin ID 19	DCMP	21 Monate	18 Monate	20 Monate	89	96

ISTA = Aortenisthmusstenose; DCMP = Dilatative Kardiomyopathie; Entwicklungsindex: der zugehörige Referenzwert ist transformiert auf den Mittelwert = 100 mit Standardabweichung = 15

Auch in der Verhaltensbeurteilung zeigten beide ein altersgerechtes Bild, waren interessiert und kooperativ, wobei jedoch anamnestisch Patientin ID 19 zeitweise aggressives Verhalten (Beißen) gegenüber dem Bruder aufwies.

Bei Patientin ID 18 war aufgrund der Schwerstbehinderung nur eine eingeschränkte Verhaltensbeobachtung möglich. Sie war freundlich zugewandt, reagierte mit Lauten auf die Stimme der Mutter und verfolgte interessiert ihr angebotene Gegenstände mit dem Blick, ohne diese jedoch greifen zu können.

4 Diskussion

In dieser Studie wurden die Ergebnisse der Follow-up-Untersuchungen sowie einiger zuvor erhobener Befunde derjenigen Patienten geschildert, welche im Kindesalter vom Berlin Heart EXCOR[®] entwöhnt wurden.

Die Studienkohorte des DHZB stellt nach unserer Kenntnis die weltweit umfangreichste publizierte Kohorte ihrer Art dar. Zum einen was die Anzahl an monozentrisch vom EXCOR[®] entwöhnten pädiatrischen Patienten betrifft, zum anderen die Zahl der mittels Follow-up nachuntersuchten Patienten.

4.1 Verlauf des Primäraufenthalts

Bei Betrachtung des Patientenverlaufs während des Primäraufenthalts vor Entwöhnung fällt Folgendes auf: Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Implantation relativ jung bei einem medianen Alter von 0,7 Jahren (vgl. Tab. 6, S. 44). Dazu tragen mehrere Gründe bei: Erstens liegt der Altersgipfel der Herzinsuffizienz im Kindesalter per se bereits im ersten Lebensjahr (vgl. Kap. 1.1). Zweitens haben sich in den letzten Jahren CF-VAD bei älteren Kindern und Jugendlichen gegenüber dem EXCOR[®] zunehmend durchgesetzt.⁵⁸ Dies wirkt sich auch auf die Altersverteilung aus, wobei der Effekt in unserer Kohorte (mit Entwöhnungen seit 1994) eher gering sein dürfte. Drittens ist die Wahrscheinlichkeit für eine Entwöhnung vom VAD bei Kindern < 2 Jahren auf das 5,6-fache gegenüber 2–17-Jährigen erhöht.⁸⁸

18 der 20 Studienpatienten (90 %) wurden vor der Implantation entweder reanimiert (60 %) oder befanden sich im Intermacs-Profil 1 (oder beides), also im kardiogenen Schock (vgl. Tab. 6, S. 44). Dies ist Ausdruck der Krankheitsschwere sowie der Dringlichkeit für die VAD-Implantation und zeigt, dass auch bei diesen Patienten eine Entwöhnung möglich ist.

Die Wahrscheinlichkeit, vom VAD entwöhnt zu werden, hing bei der Betrachtung der gesamten pädiatrischen VAD-Kohorte des DHZB nicht signifikant vom Intermacs-Profil ab, wie wir in einer Publikation 2018 von Miera et al. (mit insg. 149 Patienten) zeigen konnten.⁸⁸

Die Verteilung der Intermacs-Profile 1, 2 und 3 unserer Kohorte lag bei respektive 65 %, 30 % und 5 %. Demgegenüber lag jene bei der Paedi-EUROMACS-Kohorte (vgl. S. 27) bei respektive 21 %, 50 % und 19 %.⁶³ Hierbei ist zu beachten, dass unsere Kohorte ausschließlich entwöhnte Patienten beinhaltet, während bei Paedi-EUROMACS die Gesamtkohorte betrachtet wird, die zusätzlich auch HTx und Tod als Studienendpunkt hatte. Außerdem erhielten in der Paedi-

EUROMACS-Kohorte nur 52 % der Patienten ein Berlin Heart EXCOR[®], die übrigen überwiegend ein CF-VAD.⁶³

Das Intermacs-Profil-Verteilungsmuster zeigt, dass unsere Patienten tendenziell zu einem späteren Zeitpunkt innerhalb des Krankheitsverlaufs das VAD erhielten. Dies ist historisch begründet: Während sich alle elf vor 2006 entwöhnten Patienten im Intermacs-Profil 1 befanden, waren es ab 2006 nur noch zwei von neun. Dies spiegelt das veränderte Vorgehen am DHZB durch den Erkenntnisgewinn im Laufe der Jahre wider, da sich herausstellte, dass eine tendenziell frühere Implantation bessere Verläufe mit sich brachte.⁵² Das liegt u. a. daran, dass Organschäden durch frühere VAD-Versorgung reduziert werden können.⁵² Außerdem erleichtert eine frühere Implantation durch die mechanische Entlastung des Herzens das "Reverse Remodeling" (vgl. S. 25).

Bei der Verteilung der zugrunde liegenden Krankheiten der entwöhnten Patienten fiel auf, dass die Gruppe der Kardiomyopathien mit sieben Patienten gleich groß war wie die Myokarditis-Gruppe, gefolgt von fünf Patienten mit angeborenem Herzfehler (s. S. 44). Dies bedeutet nicht, dass beide erst genannten Krankheitsgruppen ähnliche Entwöhnungswahrscheinlichkeiten aufweisen, sondern ist Ausdruck der unterschiedlichen Entwöhnungswahrscheinlichkeit in Bezug auf die Grundgesamtheit: Am DHZB lag diese Wahrscheinlichkeit zuletzt bei rund 57 % innerhalb der Gruppe der Myokarditiden und 7 % bei den dilatativen Kardiomyopathien (Herzfehler: 13,5 %).⁸⁸ Demgegenüber machten Kardiomyopathien rund 65 % und Myokarditiden 9 % der Grunderkrankungen dieser Patienten aus.

Die 20 entwöhnten Patienten dieser Studie machten 15,8 % der 126 am DHZB mit dem EXCOR[®] versorgten Patienten zum Ende des Erhebungszeitraums aus. Diese Entwöhnungsrate liegt oberhalb derjenigen der Paedi-EUROMACS-Kohorte, welche eine Rate von 9,9 % (24 Monate nach Implantation) aufwies.⁶³

Rohde et al. publizierten 2019 das bisher umfangreichste systematische Review zur EXCOR[®]-Unterstützung bei pädiatrischen Patienten, dessen 13 analysierte Studien insgesamt 991 Patienten umfassten.¹¹¹ Die Entwöhnungsrate lag hier bei 8,3 %. Es stellt sich daher die Frage, weshalb am DHZB prozentual häufiger eine Entwöhnung stattfand als in den beiden genannten Quellen. Wenngleich der Zufall als Ursache bei einer Fallzahl von 20 Entwöhnten am DHZB nicht ausgeschlossen werden kann, so gibt es doch Hinweise, womit dies zusammenhängen könnte: Die DHZB-Kohorte war bei Implantation mit medianen 0,7 Jahren jünger als die von Rohde et al. betrachteten Patienten, welche in den Einzelstudien im Median zwischen 15 Monate und 11 Jahre alt waren.¹¹¹ Dies bringt wie oben erwähnt eine höhere Entwöhnungswahrscheinlichkeit

mit sich. Auch bei der Paedi-EUROMACS-Kohorte lag das Durchschnittsalter im Vergleich höher mit 8,9 (\pm 6,4) Jahren (kein Median bekannt).

Des Weiteren sind Entwöhnungen bei Myokarditiden häufiger möglich als bei anderen Ätiologien, wie oben erwähnt. Der Myokarditis-Anteil lag in der Paedi-EUROMACS-Kohorte bei 16,1 %, was somit nicht die prozentuale Entwöhnungs-Differenz gegenüber dem DHZB mit 9 % erklärt. Bei Rohde et al. war der Myokarditis-Anteil nicht adäquat bestimmbar, da auf Einzelstudienbene die Diagnosen teilweise nur gruppiert erwähnt wurden.⁴⁹

Die Entwöhnungsrate hängt darüber hinaus mit einer Reihe verschiedener weiterer Faktoren zusammen. Dazu gehören die regional unterschiedliche Verfügbarkeit von Spenderorganen,⁸⁸ aber auch unterschiedliche Strategien zur Bestimmung der kardialen Erholung (Weaning-Protokolle): Hier finden sich beispielsweise Unterschiede im Ablauf der Pumpenstopps: Während das Weaning-Protokoll des DHZB auf Inotropika verzichtet, sieht ein in den USA verwendetes die Gabe von Noradrenalin am Ende einer Reihe mehrfacher Pumpenstopps vor.¹¹²

Ein Faktor, der die Entwöhnungsrate ebenfalls beeinflusst, ist die Dauer der VAD-Versorgung. Die 20 entwöhnten Patienten dieser Studie wurden im Median 32 Tage vom EXCOR[®] unterstützt, die Kardiomyopathie-Gruppe mit medianen 65 Tagen deutlich länger als die Myokarditis- sowie die Herzfehler-Gruppe (s. S. 46). Dies ist wenig überraschend da Entwöhnung von mechanischer Herzunterstützung bei Kindern bekanntermaßen bei akuten Ätiologien früher zu erwarten ist als bei chronischen, wie der Kardiomyopathie.^{85,87}

Die Diskrepanz, dass sich die Unterstützungsdauer der drei Krankheitsgruppen dieser Studie insgesamt signifikant voneinander unterschied, nicht jedoch die Einzelgruppen untereinander nach Anwendung der Post-hoc-Tests, lässt sich neben der geringen Fallzahl wie folgt begründen: Als Post-hoc-Tests verwendeten wir die Bonferroni-Holm-Korrektur (BHK) um zu verhindern, durch multiples Testen hervorgerufene vermeintliche Unterschiede zu erkennen, die nicht existieren. Wenngleich die BHK bereits eine Weiterentwicklung der noch konservativeren bzw. strengeren Bonferroni-Korrektur ist, so ist sie immer noch relativ streng¹¹³ und erklärt damit die knapp nicht-signifikanten Post-hoc-Tests bei signifikantem Kruskal-Wallis-Test.

Allgemein ist festzustellen, dass die Dauer von mechanischer Herzunterstützung bei Kindern im Laufe der Jahre aufgrund des Mangels an Spenderherzen angestiegen ist.⁴⁵ Gemäß dem Berlin Heart EXCOR[®] Register (BHER) stieg die mittlere Unterstützungsdauer der 1089 im Zeitraum 2000–2012 weltweit versorgten Patienten von 89 ± 128 Tagen um ein Drittel auf 119 ± 139 Tage

bei den 743 im Zeitraum 2013–2017 mit dem EXCOR[®] versorgten Patienten.⁹³ Dies zeigt sich auch in der steigenden Unterstützungsdauer der entwöhnten Studienpatienten (Abb. 3, S. 45).

Durch die längere Zeit am VAD wird dem Herzen zwar mehr Gelegenheit zur Erholung gegeben,¹¹⁴ allerdings steigt damit auch das Risiko für Komplikationen.¹¹⁵

Eine der häufigsten Komplikationen bei Kindern am EXCOR[®] und gleichzeitig die für die langfristige Lebensqualität relevanteste sind Thrombosierungen bzw. Thrombembolien und damit oft einhergehend neurologische Folgeschäden.⁵²

Die Tatsache, dass 9 der 20 Patienten (45 %) im Zuge der EXCOR[®]-Versorgung eine neurologische Komplikation (vorwiegend thrombembolische Hirninsulte) erlitten, unterstreicht die Bedeutung des Gerinnungsmanagements. Weinstein et al. publizierten 2014 prospektive, multizentrisch erhobene Studienergebnisse der (bei Veröffentlichung) größten nordamerikanischen pädiatrischen Kohorte von mit dem EXCOR[®] versorgten Patienten.¹¹⁶ Es wurden (neben 26 Patienten mit univentrikulärem Herzen) 255 Patienten mit biventrikulärem Herzen betrachtet. Von letzteren erlitten 17 % eine neurologische Komplikation. Die Differenz zu den in unserer Kohorte 45 % Betroffenen könnte verschiedene Ursachen haben: Die Komplikationen der Patienten unserer Studie traten in allen drei betrachteten Dekaden auf (vgl. S. 44-45), ein Zusammenhang mit dem über die Jahre veränderten Gerinnungs-Regime am DHZB (s. S. 23) lässt sich unter diesem Aspekt nicht ausmachen. Neben möglichen zufälligen Effekten aufgrund unserer geringen Fallzahl von 20 Patienten könnte eine Rolle spielen, dass bei der amerikanischen Studie auf jahrelang entstandenen Erkenntnissen europäischer Zentren aufgebaut werden konnte. Dies dürfte die Erstellung des standardisierten Gerinnungsmanagement-Protokolls (Edmonton-Protokoll) der amerikanischen Studie beeinflusst haben, was wiederum in Summe vorteilhaft für die Komplikationsrate gewesen sein könnte.

Andererseits bieten (je nach Zentrum) individualisierte und damit unterschiedliche Vorgehensweisen auch den Vorteil, erwünschte Effekte zu entdecken, die bei standardisiertem Vorgehen verborgen bleiben könnten. Eine multizentrische Studie von Miera et al. untersuchte 2018 Unterschiede im Gerinnungsmanagement von 18 europäischen Zentren, die das EXCOR[®] bei pädiatrischen Patienten anwendeten. Im Kontext des Umstands, dass zerebrale Ischämien häufiger auftreten als zerebrale Blutungen, zeigte sich, dass die meisten Zentren ein gegenüber dem Edmonton-Protokoll aggressiveres antithrombotisches Vorgehen praktizierten.⁷⁶

Infektiologische Komplikationen traten bei sieben der 20 Studienpatienten (35 %) während der VAD-Unterstützung auf (s. S. 47). Dies ähnelt mit einer Rate von 34 % dem Auftreten von schwerwiegenden Infektionen in der oben genannten Studie von Weinstein et alii.¹¹⁶

Blutungen traten lediglich bei drei Patienten (15 %) auf. Die Tatsache, dass hiervon die ersten beiden am DHZB vom EXCOR[®] entwöhnten Kinder betroffen waren; deckt sich mit der Beobachtung, dass Blutungskomplikationen in der Anfangszeit der EXCOR[®]-Versorgung am DHZB häufiger auftraten (s. S. 24). Die Rate schwerwiegender Blutungskomplikationen lag demgegenüber in der Studie von Weinstein et al. bei 43 %.¹¹⁶ Der Grund, weshalb die Häufigkeiten von Blutungs- bzw. Thrombosierungskomplikationen (s. o.) zwischen unseren Patienten und denen bei Weinstein et al. mit jeweils entgegengesetzter Häufigkeit auftreten, bleibt letztlich unklar. Die Veränderung des Gerinnungs-Regimes am DHZB im Laufe der Jahre schränkt hier die Vergleichbarkeit ein.

Kürzlich publizierten Zafar et al. Ergebnisse der größten nordamerikanischen Kohorte von pädiatrischen Patienten mit EXCOR[®]-Unterstützung.⁷⁵ Dabei sank die Komplikationsrate der Patienten, die zwischen April 2018 und 2020 das EXCOR[®] erhielten, teilweise stark und signifikant gegenüber Patienten, die zwischen 2007 und 2017 am EXCOR[®] waren: Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungen fiel von 43 auf 13 %, die der Infektionen von 35 % auf 18 %.

Neben verbessertem Erfahrungsaustausch aufgrund von Netzwerkeffekten der einzelnen teilnehmenden Zentren führten die Autoren die Unterschiede auch auf die geringere Anzahl von Patienten im Intermacs-Profil 1 sowie potentiell die häufigere Verwendung von Bivalirudin zurück.

4.2 Ereignisfreies Überleben

Bisher noch wenig erforscht ist die Frage, wie lange pädiatrische Patienten nach Entwöhnung vom EXCOR[®] überleben. Bei Betrachtung des Verlaufs der 20 Patienten zeigte sich, dass die Rate für das ereignisfreie Überleben bei 83,7 % für jeweils 5, 10 sowie 15 Jahre lag (s. S. 48). In Anbetracht der Krankheitsschwere, die vor der Implantation des EXCOR[®] bei den Patienten vorgelegen hat (60 % von ihnen waren bereits reanimiert worden), ist dieses Ergebnis als ausgesprochen positiv zu werten.

Ein Unterschied in den Überlebensraten der drei Krankheitsgruppen ließ sich aufgrund der geringen Fallzahl, die zu einer fehlenden Voraussetzung für einen Signifikanztest führte, nicht überprüfen (s. S. 49).

Zu den Überlebensraten von entwöhnten pädiatrischen EXCOR[®]-Patienten existieren in der Literatur nur wenige Angaben. Eine schwedische Studie von Bartfay et al. schilderte das Überleben von 21 pädiatrischen Patienten, die im medianen Alter von 5 Jahren ein EXCOR[®] erhielten.¹¹⁷ Von diesen wurden 8 Patienten (38 %) entwöhnt, was eine hohe Entwöhnungsrate darstellt. Die häufigsten Grunderkrankungen der 21 Kinder waren DCMP (43 %), Herzfehler (29 %) und Myokarditis (10 %), wobei keine Zuordnung zu den Entwöhnten angegeben wurde. Eine Überlebensrate wurde für die 21 Patienten gemeinsam (nicht jedoch separat für die 9 Entwöhnten) berichtet und lag bei 90 % nach einem sowie nach fünf Jahren. Von den 8 Entwöhnten kam es bei 7 zu keiner kardialen Dekompensation mehr; ein Kind entwickelte eine restriktive Herzfunktionsstörung und verstarb drei Monate nach Entwöhnung.

Eine Studie aus Arizona von Zimmerman et al. von 2010 beinhaltet Überlebenszeiten von acht Patienten mit DCMP im Alter von (bei Implantation) 0,08–6 Jahren (medianes Alter: 0,8 Jahre).¹¹⁸ Von diesen wurden drei mit dem EXCOR[®] versorgt, zwei mit einem parakorporalen pulsatilen Langzeit-LVAD von MEDOS[®] und drei mit einem Kurzzeitsystem von Jostra[®]. Die EXCOR[®]-Patienten erhielten das letzte Follow-up nach 2,7–4,5 Jahren, die MEDOS[®]-Patienten nach 4 bzw. 6 Jahren und die Jostra[®]-Patienten nach 0,6–1,5 Jahren. In dieser Studie verstarb keiner der entwöhnten Patienten. Auch hier könnte das junge Alter der Patienten mitverantwortlich für die hohe Überlebensrate gewesen sein. Zu dieser Kohorte existieren auch echokardiographische Daten: vgl. dazu Kapitel 4.4 (S. 81).

Von einem besonders langen überlebenden Patienten berichteten 2019 Bhatia et al. aus Hong Kong:¹¹⁹ Von sieben pädiatrischen Patienten mit EXCOR[®]-Versorgung wurden zwei entwöhnt. Bei einem von diesen (mit Myokarditis) wurde im Alter von sieben Jahren das VAD nach 15 Tagen explantiert. Der Patient war rund 14 Jahre später weiterhin am Leben.

Vergleicht man die Überlebensrate unserer Kohorte mit derjenigen von Patienten nach einer Herztransplantation zeigt sich: Die 12654 herztransplantierten pädiatrischen Patienten im ISHLT-Register von 2019 hatten in der Kaplan-Meier-Analyse eine Überlebensrate nach 5, 10 bzw. 15 Jahren von 77 %, 66 % bzw. 56 % und lagen damit jeweils unterhalb der Patienten unserer Kohorte.¹²⁰ Da potentiell eine VAD-Versorgung im Vorfeld einer HTx das Überleben beeinflussen könnte, verglichen Bryant et al. 358 pädiatrische Patienten, die vor HTx ein EXCOR[®] erhalten hatten, mit 358 "gematchten" Patienten, die keine Herzunterstützung vor HTx erhalten hatten.¹²¹ Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im kurz- und mittelfristigen Überleben: Die

5-Jahres-Überlebensrate nach HTx lag bei 72 % (EXCOR[®]-Gruppe) vs. 77 % (ohne VAD; p = 0,16).

In der Literatur beschriebene unerwünschte Ereignisse bei Entwöhnten traten beispielweise in einer größeren Studie von Cassidy et al. auf:¹²² Von den 102 pädiatrischen EXCOR[®]-Patienten wurden nach medianen 44 Tagen Unterstützung 11 entwöhnt, davon 5 mit DCMP und 4 mit Myokarditis. Von diesen 11 Patienten starben 2 (einer im Multiorganversagen und einer als Folge multipler Thrombembolien am EXCOR[®]). Weitere 3 Patienten erhielten eine HTx. Angaben zur Überlebenszeit/Follow-up-Zeit der 11 Pat. lagen nicht vor.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse (Tod/HTx) unserer Kohorte ist zu erwähnen: Der Patient ID 14 mit Non-Compaction-Kardiomyopathie verstarb im 4. Jahr nach Entwöhnung nach allmählicher kardialer Verschlechterung an einer RSV-Pneumonie. Hier könnte sich die Frage stellen, ob eine Herztransplantation beim Primäraufenthalt womöglich eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit mit sich gebracht hätte. Diese Alternative zur Entwöhnung stand jedoch aufgrund der schweren neurologischen Schädigung (= HTx-Kontraindikation) nicht mehr zur Debatte.

Der Patient ID 1 verstarb 15 Jahre nach Entwöhnung im Alter von 20 Jahren (S. 49). Auch wenn die Todesursache unklar war: Die Tatsache, dass er bei zuvor sehr guter kardialer Belastbarkeit in den acht Jahren vor seinem Tod nicht mehr kardiologisch untersucht worden war, zeigt, wie wichtig auch bei Beschwerdefreiheit regelmäßige kardiologische Kontrollen sind.

4.3 Anamnese und Untersuchung

Die Tatsache, dass es bei 90 % der 20 Studienpatienten nach der EXCOR[®]-Entwöhnung nicht mehr zu einer kardialen Dekompensation oder Listung zur Herztransplantation kam, zeigt, dass eine kardiale Stabilität auch über Jahre möglich ist.

In der Literatur existieren wenige Berichte bezüglich dieser beiden kritischen Ereignisse nach Entwöhnung, von denen manche im vorigen Kapitel erwähnt wurden. Die zuvor genannte englische Studie von Cassidy et al. schilderte in diesem Zusammenhang auch den raren Fall eines Patienten mit DCMP, der innerhalb von 7 Jahren drei Mal eine EXCOR[®]-Unterstützung erhielt. Nach zwei Entwöhnungen mit einer Unterstützungsdauer von jeweils 50 bzw. 16 Tagen wurde im Zuge der dritten Episode eine Herztransplantation durchgeführt.¹²²

Bezüglich des Verlaufs von neurologischen Komplikationen unserer Studienkohorte zeigte sich, dass es im Rahmen des Primäraufenthalts bei drei Patienten (s. S. 44) und in der Zeit bis zum Follow-up bei einem Patienten zum Rückgang neurologischer Symptome kam (s. S. 51).

In der Literatur finden sich weitere Fälle von Besserungen eines neurologischen Defizits nach Entwöhnung: Sandica et al. berichteten in ihrer Studie (aus Bad Oeynhausen) über sechs entwöhnte von insgesamt 29 pädiatrischen Patienten am EXCOR[®]. Zwei dieser sechs Kinder erlitten ein neurologisches Defizit, welches sich bei beiden innerhalb des Follow-up-Zeitraums von im Median 27,5 Monaten (bezogen auf die 29 Patienten) besserte.¹²³ Beim Kind mit leichtem Defizit trat eine komplette Erholung auf, beim Kind mit Hemiparese und Sprachstörung wurde wieder die Fähigkeit zu gehen und kommunizieren erlangt.

Die körperliche Belastbarkeit im Alltag der beim Ende unserer Studie lebenden Patienten war beim Großteil (11 von 15, vgl. S. 51) nicht oder leicht eingeschränkt. Auch zeigte sich, dass bei diesen Patienten eine weitgehend normale Ausbildung bzw. berufliche Tätigkeit möglich war, sofern keine Einschränkung der geistigen Entwicklung (wie bei Patientin ID 17) bestand. Demgegenüber stellte die Versorgung der Patienten mit schwerer (neurologischer) Beeinträchtigung eine große Herausforderung für die Angehörigen dar.

Es existieren wenige publizierte Studien, welche sich mit Belangen des Alltags (körperliche Aktivität, Bildung etc.) von VAD-entwöhnten pädiatrischen Patienten befassen. Vereinzelt wurde von entwöhnten Patienten berichtet, denen es beim Follow-up "gut gehe".¹²⁴⁻¹²⁸ In diesem Kontext kann auch eine Verzerrung hinsichtlich geringerer Publikation von weniger erfolgreichen Verläufen (Publikationsbias) nicht ausgeschlossen werden.

Bei den meisten der minderjährigen Patienten unserer Studie fielen im Follow-up unterdurchschnittliche z-Scores für Gewicht und Körpergröße auf, also Werte unterhalb der 50. altersspezifischen Perzentile (S. 53). Somit zeigten viele der Patienten das typische Herzinsuffizienz-Symptom der Wachstumsverzögerung. Dabei lagen die beiden Parameter bei der Kardiomyopathie-Gruppe tendenziell (aber nicht signifikant) unterhalb der anderen beiden Gruppen (v.a. der Herzfehler-Gruppe). Dies überrascht auch nicht aufgrund des chronischen Krankheitsaspekts der Kardiomyopathien und den teilweise kurativen Therapieoptionen der Herzfehler-Gruppe.

4.4 Echokardiographie

Für die Beurteilung der myokardialen Erholung während der Phase der VAD-Unterstützung sind die wichtigsten echokardiographischen Kriterien die LVEF und der LVEDD.⁴⁵ Diese wurden beim Großteil der Patienten während vier Zeitpunkten des Primäraufenthalts bestimmt und im Verhältnis zum Follow-Up dargestellt.

Bei der Betrachtung der Ejektionsfraktion zeigte sich, dass der Großteil der Patienten (11 von 16) beim Follow-up eine gegenüber der Entlassung höhere Ejektionsfraktion aufwies (Abb. 9, S. 55): der Median stieg dabei von 49 auf 53 %, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war ($p = 0,25$; Abb. 8, S. 54).

Dieses Ergebnis stellt eine wichtige Erkenntnis dar, weil somit gezeigt werden konnte, dass die untersuchten Patienten nach Entlassung eine in der Tendenz stabile Herzfunktion aufweisen.

Auch die Tatsache, dass bei keinem Patienten die EF beim Follow-up um mehr als 9 % gegenüber der Entlassung gefallen war, ist positiv zu werten. Hierbei ist zu beachten, dass diese Betrachtung drei Patienten mangels Follow-up nicht umfasst: den verstorbenen Patienten ID 1 (s. S. 49), die zwei Monate nach Entwöhnung herztransplantierte Patientin ID 7 sowie Patientin ID 11 wegen Ablehnung des Follow-ups.

Wichtig ist ebenso die Erkenntnis, dass sich die EF weder zum Zeitpunkt "post Explant." noch "Follow-up" signifikant von der EF beim Pumpenstopp unterscheidet (Abb. 8, S. 54). Dies ist zwar kein statistischer Beweis aber zumindest ein Indiz für eine stabile Ejektionsfraktion der Kohorte und betont die Bedeutung des Pumpenstopps.

Beim Vergleich der drei Krankheitsgruppen untereinander waren (nach den Post-hoc-Tests) keine signifikanten Unterschiede der Ejektionsfraktion festzustellen, wenngleich die DCMP-Gruppe jeweils einen niedrigeren Median als die Myokarditis-Gruppe aufwies (Abb. 10, S. 56). Dies passt zur deutlich niedrigeren Wahrscheinlichkeit einer Entwöhnung vom VAD bei chronischen Ätiologien wie der DCMP.⁸⁵

In der Literatur finden sich sporadisch echokardiographische Angaben über vom EXCOR[®] entwöhnte pädiatrische Patienten. Ein Fallbericht aus Florida von Philip et al. schilderte den Verlauf von zwei Patienten mit operierter Aortenisthmusstenose bzw. DCMP, die im Alter von sechs bzw. neun Monaten ein BVAD erhielten.⁹⁰ Deren EF lag vor Implantation bei 8–10 % bzw. 5–7 % und besserte sich bis auf 55–60 % bzw. 60–65 % beim Pumpenstopp, der zur Explantation führte, was einer stärkeren Erholung der EF am VAD als bei allen Patienten unserer Kohorte entspricht.

Die Erholung ereignete sich innerhalb von sechs bzw. zwei Monaten am EXCOR[®]. Angaben zu einer im weiteren Verlauf bzw. Follow-up gemessenen EF existieren hierbei nicht, jedoch hatten die Patienten im letzten Follow-up nach 21 bzw. 18 Monaten eine "gute Herzfunktion" und über den Patienten mit Aortenisthmusstenose wurde berichtet, dass keine erneute Verengung auftrat.⁹⁰ In einem anderen Fallbericht wird der Verlauf eines 2-Jährigen mit fulminanter Myokarditis beschrieben, der erst nach 152 Tagen vom EXCOR[®] entwöhnt wurde.¹²⁹ Seine EF war beim Follow-up nach 3,5 Jahren mit 65 % normal. Herzinsuffizienzsymptome bestanden nur noch minimal (entspr. NYHA I) und die einzige Medikation stellte Losartan dar. Auch wenn hier durch die Ätiologie Myokarditis eine per se höhere Entwöhnungschance bestand, so zeigt dies, dass auch nach einer solch langen Unterstützungsdauer eine längerfristig erfolgreiche Entwöhnung mit gleichzeitig guter Herzfunktion möglich ist.

Von einer noch längeren Unterstützungszeit berichteten Cardarelli et al. in einem Fallbericht.¹³⁰ Ein 18 Monate altes Mädchen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom wurde nach Fontan-Operation schwerstgradig herzinsuffizient und erhielt ein EXCOR[®], welches nach 179 Tagen wieder explantiert werden konnte. Im Follow-up 6 Monate später bestand weiterhin eine gute systolische Funktion (ohne quantitative Angabe). Sie verstarb wenig später im Kontext eines dislozierten Tracheostomas.

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) kann dabei helfen, eine kardiale Dekompensation zu quantifizieren. Bei der Betrachtung des LVEDD der Gesamtgruppe (S. 57) fällt die starke Reduktion des Ventrikeldurchmessers beim Pumpenstopp gegenüber dem Zeitpunkt vor der Implantation des VAD auf. Dies unterstreicht dessen wichtige Funktion der mechanischen Entlastung. Analog zur Ejektionsfraktion bestand auch beim LVEDD kein signifikanter Unterschied zwischen dem Follow-up und den Zeitpunkten "Pumpenstopp" sowie "Entlassung". Wie bei der EF kann also auch beim LVEDD eine gewisse "Stabilität" über die Zeit festgestellt werden. Gleichzeitig fällt allerdings auch auf, dass der mediane LVEDD nach dem Pumpenstopp bis zum Follow-up immer weiter ansteigt bis ans obere Ende des Referenzbereichs. Wie zu erwarten, war bei der DCMP-Gruppe dieses Muster am offensichtlichsten ausgeprägt. Der mediane LVEDD der beiden anderen Krankheitsgruppen lag jedoch ebenfalls über dem Durchschnitt, repräsentiert durch einen positiven z-Score (S. 58). Dies könnte für den betreuenden (Kinder-)Kardiologen ein zusätzlicher Grund sein, den LVEDD eines Patienten regelmäßig zu kontrollieren um frühzeitig eine Verschlechterungstendenz zu erkennen.

In der Literatur finden sich vereinzelt Angaben zum LVEDD von VAD-entwöhnten Kindern.^{118,87,90,128} Die umfangreichsten stammen von der zuvor genannten Kohorte aus Arizona (s. S. 78). Inhat et al. berichteten ca. ein Jahr später erneut von diesen acht entwöhnten Patienten (ohne Angaben zu Überlebenszeiten).⁸⁷ Der LVEDD dieser Patienten fiel von im (arithm.) Mittel 4,8 (1,6–7,1) z-Scores zum Zeitpunkt vor VAD-Implantation signifikant auf 0,95 (0,1–2,2) z-Scores beim Follow-up. Diese LVEDD-Reduktion ist aufgrund der unterschiedlichen Lagemaße nur eingeschränkt mit unserer Kohorte vergleichbar (Reduktion im Median von 9,0 auf 2,0), ähnelt ihr aber.

4.5 Weitere Diagnostik/Analysen

MRT

Eine wichtige Erkenntnis über die sieben Patienten unserer Kohorte, die eine MRT-Untersuchung erhielten, war, dass sich die Ejektionsfraktion nicht signifikant von der mittels Echokardiographie gemessenen EF unterschied. Dies ist ein Indiz für die Verlässlichkeit der Echokardiographie gegenüber dem Goldstandard MRT.³⁹ Die Abweichung beider Modalitäten betrug maximal 13 % und könnte verschiedene Gründe haben, beispielsweise die Variabilität durch verschiedene Untersucher oder die Schwankungsbreite der Messmethode. Ebenfalls denkbar wäre ein Einfluss durch psychische Unruhe im engen MR-Tomographen, da die Ejektionsfraktion bei Adrenalin-Ausschüttung ansteigen kann.^{131,132}

Die bei manchen der Patienten festzustellende niedrig-normale bis leicht reduzierte Ejektionsfraktion im MRT um 50 % dürfte teilweise mit dem Vorhandensein der apikalen Kanülierungsnarbe und bei manchen Patienten auch regionalen Wandbewegungsstörungen zusammenhängen.

Der Herzindex der sieben Patienten, also das Herzzeitvolumen pro m² Körperoberfläche, lag im Median bei 3,6 l/min/m² (s. S. 61). Angaben zu altersabhängigen Normwerten finden sich in der Literatur mit Werten für 2- bzw. 5- bzw. 12-Jährige von 3,1 bzw. 3,7 bzw. 4,3 l/min/m² sowie für Erwachsene von 3,7 ± 0,3 l/min/m².¹³³ Somit lagen die Patienten teils eher oberhalb, teils eher unterhalb der Norm, jedoch alle oberhalb von 2,5 l/min/m² und damit dem Bereich, der einen wichtigen hämodynamischen Parameter des Weaning-Protokolls am DHZB darstellt (s. S. 26). Dies kann als Hinweis für die langfristige hämodynamische Stabilität dieser entwöhnten Patienten gewertet werden.

Laborparameter: NT-proBNP

Im klinischen Alltag leichter zu bestimmen als der Herzindex ist das NT-proBNP. Es eignet sich gut als Surrogatparameter, also als repräsentativer Wert für das Ausmaß der Herzinsuffizienz bei Kindern.¹³⁴ Das NT-proBNP unserer Studienpatienten fiel nach Implantation des EXCOR[®] stark ab (s. S. 59), was durch die effektive mechanische Entlastung des Ventrikels erklärt werden kann.¹³⁵ Die wegfallende Herzunterstützung nach der Explantation erklärt dementsprechend auch den Wiederanstieg des Wertes (Zeitpunkt "post Explant."). Interessant ist, dass noch vor Entlassung eine weitere Erholung eintrat (erkennbar am signifikant gesunkenen medianen NT-proBNP) und dass sich diese Erholung bis zum Follow-up noch deutlich steigerte, sodass das mediane NT-proBNP innerhalb des Referenzbereichs von gesunden Patienten lag (vgl. S. 36). Dennoch bestanden bei mehreren Patienten Werte > 1 VoR, also oberhalb der 97,5. Perzentile, was laborchemisch auf eine noch vorhandene Herzinsuffizienz hinweist. Der Parameter NT-proBNP ist für seinen hohen negativen prädiktiven Wert bekannt,¹³⁶ daher sind insbesondere Werte < 1 VoR wertvolle Hinweise zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz.

Die genannten Veränderungen des medianen Spiegels sind unter dem Vorbehalt zu betrachten, dass sie (auch aufgrund der Post-hoc-Tests) nur teilweise signifikant waren, was mit der geringen Teilstichprobenzahl zusammenhängt. Dies liegt daran, dass NT-proBNP erst um die Jahrtausendwende Einzug in den klinischen Alltag am DHZB hielt und erstmalig im Jahr 2004 bei einem der entwöhnten EXCOR[®]-Patienten bestimmt wurde.

Interessanterweise unterschied sich die NT-proBNP-Konzentration zum Zeitpunkt „prä Implant.“ im Gegensatz zu „post Explant.“ nicht signifikant von derjenigen bei „Follow-up“, obwohl ihr Median mehr als doppelt so hoch war. Dies kann ebenfalls auf die geringe übereinstimmende Teilstichprobenzahl beider Zeitpunkte (siehe Anhang, S. 105) von sechs Patienten (gegenüber neun beim Vergleich "post Explant." vs. "Follow-up") sowie die Bonferroni-Holm-Korrektur ($p = 0,03$; $\alpha' = 0,01$) zurückgeführt werden.

NT-proBNP- bzw. BNP-Werte von entwöhnten pädiatrischen VAD-Patienten wurden bisher nur wenige publiziert.^{65,135} Ein französischer Fallbericht von Beranger et al. schilderte den Fall eines 5-Jährigen mit hypertropher Kardiomyopathie, der nach zwei Monaten vom EXCOR[®] entwöhnt wurde.¹³⁵ Dabei fiel sein BNP-Wert von rund 3670 pg/ml im Rahmen der Implantation im Laufe der Wochen allmählich bis auf rund 185 pg/ml, stieg dann auf rund 780 pg/ml kurz nach Explantation und fiel eine Woche später auf rund 55 pg/ml (97,5. Perzentile für BNP: 132 pg/ml³⁰). Dieser Verlauf ähnelt dem NT-proBNP-Verlauf unserer Kohorte stark, wobei im Fallbericht ein

noch stärkerer Rückgang des natriuretischen Peptids nach Explantation stattfand. Beranger et al. betrachten BNP als hilfreichen Parameter um die myokardiale Erholung am EXCOR[®] zu verfolgen.¹³⁵

Ruhe-/Langzeit-EKG

Das Ruhe-EKG zeigte bei den meisten Patienten ein physiologisches Muster. Die bei Patient ID 14 mit Non-Compaction-Kardiomyopathie auffälligen EKG-Befunde mit AV-Ersatz-Rhythmus passten zu seinem kardial dekompensierten Zustand drei Monate vor seinem Tode.

Die rechtsventrikulären Hypertrophiezeichen mit Rechtsschenkelblock der Patientin ID 17 sind durch ihre operierte Grunderkrankung (kritische Aortenisthmusstenose) erklärbar. Auch der Rechtsschenkelblock bei Patientin ID 6 mit Ebstein-Anomalie ist typisch für diese Ätiologie.

In den Langzeit-EKGs fanden sich keine höhergradigen Herzrhythmusstörungen, pathologischen Frequenzprofile oder Pausen.

Spiroergometrie

Die Auswertung der Spiroergometrien der sieben Studienpatienten zeigte, dass die meisten eine leicht- bis mittelgradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit aufwiesen – verglichen mit der gesunden Normalbevölkerung (Abb. 15 A–D, S. 63). Dabei fiel auf: die maximale Leistungsfähigkeit, erkennbar an der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$) und der maximalen Leistung (Watt), war tendenziell stärker eingeschränkt als die Sauerstoffaufnahme an der aeroben Schwelle ($VO_2\text{VT1}$). Letztere repräsentiert die Leistungsfähigkeit, die längere Zeit unter aeroben Bedingungen erbracht werden kann⁹⁶ und war bei drei Patienten leicht, bei Vieren nicht eingeschränkt (Abb. 15 C). Für die allgemeine Lebensqualität erscheint diese besonders relevant, solange keine sportlichen Leistungen im anaeroben Bereich erbracht werden sollen.

Der Umstand, dass bei untrainierten Personen die auf dem Fahrrad erhobene $VO_2\text{max}$ aufgrund der Ermüdung der Oberschenkelmuskulatur etwas niedriger ausfällt als bei Messung auf dem Laufband,¹³⁷ fällt hier nicht ins Gewicht, da die altersspezifischen Sollwerte ebenfalls auf dem Fahrrad erhoben wurden.

Die Einnahme von Betablockern dreier Patienten (ID 4, 6, 10) erklärt teilweise die reduzierte maximale Herzfrequenz (ID 4, 6; Abb. 15 B), nicht jedoch die reduzierte $VO_2\text{max}$, da diese nicht relevant durch Beta-Blockade beeinflusst wird.⁹⁶

Die Atemeffizienz der sieben Patienten, gemessen anhand des VE/VCO_2 -Slope bewegte sich innerhalb von $\pm 1,5$ Standardabweichungen (z-Scores), was je nach Patient eine gute bis zufriede-

denstellende ventilatorische Effizienz darstellte. Ein erhöhter VE/VCO₂-Slope ($\hat{=}$ erhöhtem z-Score) ist ein typisches Symptom der Herzinsuffizienz und geht mit einer verschlechterten Prognose einher.^{138,139} Sinkt im Rahmen einer Herzinsuffizienz die Auswurfleistung und somit die Lungenperfusion, wird dies durch eine gesteigerte Ventilation zur CO₂-Elimination beantwortet und der VE/VCO₂-Slope steigt an.¹⁴⁰ Bei Patienten mit einem Slope oberhalb des Durchschnitts (also einer verminderten Atemeffizienz) sind daher regelmäßige Kontrollen umso wichtiger.

Arena et al.¹⁴¹ entwickelten bei 448 Erwachsenen mit Herzinsuffizienz eine Prognose-Einteilung mithilfe des VE/VCO₂-Slope, das Ventilatory Classification System. Unsere beiden im Follow-up erwachsenen Patienten befanden sich aufgrund ihres VE/VCO₂-Slope von 26 bzw. 27 in der gesündesten von vier Gruppen (Ventilatory Class I). Dieser Gruppe wird ein unerhebliches 2-Jahres-Risiko für schwere kardiale Ereignisse (HTx/Tod/LVAD-Implantation) zugeschrieben (< 5 %). Eine Anwendung des Ventilatory Classification Systems bei Minderjährigen ist aufgrund der in der Kindheit und Adoleszenz deutlich sinkenden Normalwerte des VE/VCO₂-Slope nicht sinnvoll.¹⁰⁰

Die Diskrepanz zwischen einerseits normwertiger Watt-Leistung und andererseits mittelgradig reduzierter maximaler Sauerstoffaufnahme sowie einem erhöhten z-Score als Zeichen einer verminderten Atemeffizienz bei Patient ID 9 könnte auf die hohe Motivation des Patienten zurückzuführen sein: Die Sauerstoffaufnahme an der aeroben Schwelle bewegte sich noch im normalen Bereich (Abb. 15 C), die maximale Sauerstoffaufnahme war dann deutlich reduziert (Abb. 15 A). Letztere kann ab einem bestimmten Punkt auch nicht durch erhöhte Motivation gesteigert werden, während die Leistung kurzfristig noch im anaeroben Bereich gesteigert werden kann (Endspurt), wobei vermehrt CO₂ anfällt.⁹⁶ Dazu passt auch, dass er mit rund 9 Minuten die längste Belastungsdauer der sieben Patienten aufwies.

Nach unserer Recherche wurden bisher noch keine Ergebnisse von Spiroergometrien bei entwöhnten pädiatrischen VAD-Patienten publiziert.

Ross-Klassifikation

Eine Einteilung der Herzinsuffizienz in die vier Schweregrade der Ross-Klassifikation (in revidierter Fassung 2012) ist einerseits als Momentaufnahme hilfreich, z. B. um die Therapienotwendigkeit zu klären, andererseits erleichtert die Skala von 0–20 das Erkennen von sukzessiven Veränderungen über längere Zeiträume.

Die meisten der Studienpatienten (14 von 17) befanden sich beim Follow-up in Ross-Klasse I, hatten also mehrheitlich nur geringe Herzinsuffizienz-Symptome (Abb. 16, S. 65). Von den beiden Patienten mit dem höchsten Ross-Score von 6,7 verstarb der eine (ID 14) drei Monate später. Dies spricht dafür, Patienten mit erhöhtem Ross-Score besonders engmaschig zu betreuen, wobei natürlich auch die bestmögliche Therapie eine Verschlechterung nicht unbedingt verhindern kann.

Auch wenn der Unterschied nach den Post-hoc-Tests nicht signifikant war, so hatte die Myokarditis-Gruppe einen niedrigeren Score von im Median 0,5 gegenüber 2,2 bei der Kardiomyopathie- und 3,0 bei der Herzfehler-Gruppe. Dieser Unterschied überrascht auch nicht und dürfte mit den potentiell reversiblen Schäden bei Myokarditiden zusammenhängen.

Beim erwachsenen Patienten ID 4 zeigte sich eine Diskrepanz zwischen dem Ross-Score von 1 (entsprechend Ross-Klasse I) und der NYHA-Klasse II. Abgesehen davon, dass die Ross-Klassifikation nur bis zum Alter von 18 Jahren ausgelegt ist (vgl. S. 37), hängt dies auch damit zusammen, dass verminderte Leistungsfähigkeit in der Ross-Klassifikation (mittels Spiroergometrie) nur mit einem Zehntel gewichtet wird, während sie das Hauptmerkmal der NYHA-Klassifikation ausmacht.

Korrelationsanalyse

Die Krankheitsschwere beim Follow-up, erkennbar an einer verminderten EF, einem erhöhtem NT-proBNP und einem erhöhten Ross-Score, korrelierte signifikant und mittelstark mit der Dauer der Herzinsuffizienz-Symptome vor Implantation sowie der Dauer der EXCOR[®]-Unterstützung (s. S. 66). Dies könnte damit zusammenhängen, dass chronische Ätiologien wie die Kardiomyopathien sowohl eine längere Krankheitsgeschichte mit sich brachten (s. S. 44) als auch eine längere Erholungszeit benötigten, bevor eine Explantation des EXCOR[®] möglich war (s. S. 46).

Ähnlich dürfte der Sachverhalt bei folgender Korrelation sein: eine längere Dauer der EXCOR[®]-Unterstützung sowie eine höhere Anzahl an Pumpen-Revisionen ging einher mit einer verminderten EF beim Follow-up. Dies könnte mit der Charakteristik der Krankheitsgruppen zusammenhängen: Die Kardiomyopathie-Patienten hatten sowohl vor Implantation als auch beim Follow-up die niedrigste mediane EF (s. S. 56). Gleichzeitig hatten sie die längste EXCOR[®]-Unterstützung, wodurch das Risiko für Thrombosierungen stieg, was häufigere Revisionen zur Folge hatte (s. S. 44).

Bei der Betrachtung des Pumpenstopps ist zudem interessant, dass die dabei gemessene EF signifikant negativ mit der NT-proBNP-Konzentration beim Follow-up korrelierte (s. S. 66). Hier wäre zukünftig an weiteren Patienten zu beobachten, ob sich dieser Zusammenhang bestätigt, wodurch die prognostische Bedeutung der beim Pumpenstopp gemessenen EF steigen würde.

Bei den genannten Korrelationen ist zu beachten, dass keine Korrektur auf multiples Testen stattfand. Daher sind Aussagen zu Signifikanz von geringerer Bedeutung. Ziel war, das Auffinden von potentiell klinisch relevanten Zusammenhängen zu erleichtern.

Ebenso wie die EF beim Pumpenstopp, zeigte sich bei der ROC-Analyse, dass auch die EF bei Entlassung ein möglicher Prädiktor für die längerfristige kardiale Stabilität (in Form der Ross-Klasse I) sein könnte (s. S. 68). Der ermittelte Cut-off der EF von 44,5 % ist aufgrund der Zahl von 17 betrachteten Patienten mit Vorsicht zu interpretieren, könnte aber einen Anhaltspunkt für zukünftige Untersuchungen darstellen.

4.6 Lebensqualität und Entwicklung

KINDL^R

Die Lebensqualität der acht mittels KINDL^R-Fragebogen beurteilten minderjährigen Patienten war mehrheitlich überdurchschnittlich gut, verglichen mit der Normalbevölkerung. Dies ist in Anbetracht der Krankheitsgeschichte der Patienten durchaus überraschend, wobei sich bei Betrachtung der einzelnen Patienten ein differenzierteres Bild ergibt.

Die meisten (5 von 6) Kinder schätzten ihre subjektive Lebensqualität überdurchschnittlich gut ein (s. S. 69). Die Einschätzung der Patientin ID 12 lag deutlich unter dem Durchschnitt, wobei hier der Nachteil des KINDL^R-Fragebogens zum Tragen kommt, dass sich die Fragen auf die abgelaufene Woche beziehen und die Patientin in dieser Zeit erkältet war (s. S. 70). Beispielsweise wird danach gefragt, ob sich das Kind in der vergangenen Woche krank gefühlt hat oder Kopfschmerzen hatte (siehe Anhang, S. 106). Daher lässt sich die primär interessierende langfristige und als "allgemein" empfundene Lebensqualität hier nur eingeschränkt beurteilen.

Die Tatsache, dass die Eltern von 6 der 8 Patienten die Lebensqualität ihres Kindes höher einschätzten als die Eltern der Normalbevölkerung, könnte damit zusammenhängen, dass sie nach der beschwerlichen Zeit der Herzunterstützung das Leben ihres Kindes aus einem anderen Blickwinkel betrachten.

SF-36

Von den beiden erwachsenen Patienten hatte im Follow-up einer eine sehr gute (ID 10) und einer eine gemischte Lebensqualität (ID 4; s. S. 71). Zur überdurchschnittlichen körperlichen und psychischen Summenskala dürften bei Patient ID 10 sein Hobby Schwimmen sowie seine Tätigkeit als Koch beigetragen haben. Somit ging die in der Spiroergometrie objektivierte reduzierte Leistungsfähigkeit (s. S. 63) nicht mit einer subjektiven Einschränkung der Lebensqualität einher.

Bei Patient ID 4 hingegen spiegelte sich die verminderte $VO_2\text{max}$ in der Spiroergometrie bei gleichzeitig deutlich eingeschränkter maximaler Herzfrequenz (unter Betablocker) von 141/min (s. S. 63) auch in einer deutlich unterdurchschnittlichen körperlichen Summenskala des SF-36 wider. Die Ejektionsfraktion war jedoch nicht relevant erniedrigt (s. S. 61).

In der Literatur existieren wenige Angaben zur Lebensqualität nach Entwöhnung von mechanischer Herzunterstützung.^{142,143} Fleck et al. untersuchten in einer Studie aus Freiburg die Lebensqualität nach Kurzzeit- sowie Langzeit-Herzunterstützung.¹⁴² Der Großteil dieser Patienten erhielt für wenige Tage eine va-ECMO. Bei sechs der Patienten wurde im Follow-up im medianen Alter von 6,1 Jahren der KINDL^R verwendet; von diesen hatten zuvor fünf Patienten im medianen Alter von 2,0 Jahren eine va-ECMO und einer eine veno-venöse ECMO (vv-ECMO = alleinige Lungenunterstützung) erhalten. Zu deren Grunderkrankungen zählten u. a. Transposition der großen Arterien, hypoplastisches Linksherzsyndrom und Acute Respiratory Distress Syndrome (vv-ECMO).

Der mediane Summenscore dieser KINDL^R-Gruppe wurde als Fremdeinschätzung der Eltern erhoben (außer bei den zwei Kindern > 7 Jahre: Selbsteinschätzung) und lag bei 50,5 Punkten (Skala 0–100). Anhand der Einzelangaben lässt sich zu Vergleichszwecken mithilfe der Referenzgruppen unserer Studie ein medianer z-Score von -3,7 errechnen (Spannweite: -4,1 bis +0,95). Dies stellt eine deutlich niedrigere gemessene Lebensqualität gegenüber der KINDL^R-Gruppe unserer Studie dar, deren medianer z-Score 0,6 betrug (vgl. S. 70). Zu diesem Unterschied könnten die Heterogenität der Grunderkrankungen (mit ihren nicht genau bekannten möglichen Folgen) der genannten Studie sowie die andere Modalität der Herzunterstützung (va-ECMO ggü. EXCOR[®]) beigetragen haben.

Bei weiteren fünf Patienten der genannten Studie wurde beim Follow-up im medianen Alter von 22 Jahren der SF-36 verwendet; diese hatten zuvor im medianen Alter von 16,5 Jahren ein Langzeit-LVAD erhalten, darunter auch das Berlin Heart EXCOR[®] (keine genaue Zuordnung be-

kannt). Zwei Patienten wurden entwöhnt, drei herztransplantiert. Die Grunderkrankungen waren DCMP sowie Myokarditiden. Ihre Lebensqualität war vergleichbar hoch wie die ihrer gesunden Referenzgruppe. Keine der einzelnen Subskalen unterschied sich signifikant von Gesunden.

In einer anderen Studie berichteten Seitz et al. von einer 3-Jährigen, die aufgrund von Rechts-herzversagen ihres transplantierten Herzens ein EXCOR[®] (RVAD) erhielt.¹⁴³ Eine Entwöhnung war nach sehr langer Unterstützungsdauer von rund 15 Monaten möglich und ihre Lebensqualität wurde im zweiten Jahr nach Explantation als "exzellent" beschrieben.

BAYLEY II

Dass die neurologischen Komplikationen am EXCOR[®] ein entscheidender Faktor für die Lebensqualität sind, zeigte sich auch bei der psychomotorischen Untersuchung von drei der jüngsten Patienten. Die Patientin ID 18 hatte im Rahmen ihrer spastischen Tetraparese und mentalen Retardierung eine dementsprechend eingeschränkte Entwicklung. Die beiden anderen Mädchen dagegen zeigten eine altersgerechte motorische und kognitive Entwicklung im BAYLEY II (s. S. 71). Bei Patientin ID 17 stellte sich in der Telefonvisite zweieinhalb Jahre nach Durchführung des BAYLEY II jedoch eine Einteilung als Integrationskind im Kindergarten und eine verzögerte Sprachentwicklung heraus (vgl. S. 51). Dies war im BAYLEY II noch nicht aufgefallen, wo sie 2-3-Wort-Sätze sprechen konnte.

4.7 Limitationen der Studie

Die kleine Fallzahl von 20 Patienten führt zu eingeschränkter Aussagekraft bei der statistischen Auswertung. Dementsprechend sind auch signifikante Ergebnisse stets im Kontext der Fallzahl zu betrachten. Signifikanz ist daher umso mehr als Indiz denn als Beweis für Relevanz anzusehen.

Um einen Fehler 2. Art (β -Fehler) zu vermeiden, verzichteten wir bei der Korrelationsanalyse wie erwähnt auf die Anwendung einer Bonferroni-Holm-Korrektur zur Anpassung des Signifikanzniveaus. Dadurch erhöht sich zwar die Wahrscheinlichkeit, dass vermeintliche Zusammenhänge dem Zufall geschuldet sind, gleichzeitig verringert sich jedoch die Gefahr, klinisch relevante Sachverhalte zu übersehen.

Des Weiteren stellt die Heterogenität unserer Studienpatienten eine Limitation dar. Diese besteht auf verschiedenen Ebenen: dazu zählen die unterschiedlichen Grunderkrankungen und deren

Verlauf (Reanimation etc.), die Altersverteilung, Änderungen im Entwöhnungs-Protokoll ab 2005 sowie die unterschiedliche Dauer zwischen Entwöhnung und Follow-up.

Neben der Heterogenität innerhalb unserer Studiengruppe existiert noch Heterogenität zwischen den Patienten unserer und denen anderer Studien, welche als Vergleich herangezogen wurden. Dies schränkt die Vergleichbarkeit ein.

Aus patientenspezifischen Gründen konnten bestimmte Untersuchungen nur von wenigen Patienten wahrgenommen werden (z.B. Spiroergometrie, MRT), wodurch die Vergleichbarkeit ebenfalls reduziert ist.

4.8 Zusammenfassung und Ausblick

Bei pädiatrischen Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz kann das Berlin Heart EXCOR[®] helfen, das Herzzeitvolumen über viele Monate aufrecht zu erhalten. Dadurch kann einerseits die Zeit bis zu einer möglichen Herztransplantation überbrückt werden, andererseits wird dem Herzen durch die mechanische Entlastung aber auch Gelegenheit zur Erholung gegeben, was (verbunden mit einer angemessenen Wiederbelastung des Herzens) in manchen Fällen eine Entwöhnung vom EXCOR[®] erlaubt. Über die langfristigen Verläufe dieser entwöhnten Patienten war bisher wenig bekannt. Die vorliegende Studie konnte diesbezüglich zur Klärung der wichtigsten Fragen beitragen.

Es zeigte sich, dass die 15-Jahres-Überlebensrate der 20 entwöhnten Studienpatienten mit 83,7 % deutlich höher lag als diejenige von Kindern nach Herztransplantation, welche im Jahr 2019 56 % betrug.¹²⁰ Diese herztransplantierten Kinder benötigen anders als entwöhnte VAD-Patienten zudem lebenslang Immunsuppressiva, welche durch ihr Nebenwirkungsspektrum die Lebensqualität einschränken können.

Dass die hohe Überlebensrate unserer Kohorte bei gleichzeitig kardialer Stabilität möglich war, belegt die geringe Zahl an Patienten, die nach Entwöhnung eine kardiale Dekompensation erlitten oder für eine Herztransplantation gelistet wurden (2 von 20).

Die Stabilität der Herzfunktion der Patienten zeigte sich auch echokardiographisch am Verlauf der Ejektionsfraktion und dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser. Dabei lag die mediane EF beim Follow-up bei 53 % und der mediane LVEDD z-Score bei 2,0; zudem unterschieden sie sich jeweils weder vom Wert bei Pumpenstopp noch bei Entlassung des Primäraufenthalts signifikant. Beim wichtigen Surrogatparameter NT-proBNP zeigte sich im Follow-up eine noch deutlichere Besserungstendenz gegenüber dem Primäraufenthalt.

Die Korrelations- und ROC-Analyse deuteten darauf hin, dass die Ejektionsfraktion beim Pumpenstopp wie auch bei Entlassung ein möglicher prädiktiver Faktor für eine längerfristige kardiale Stabilität sein könnte. Dies wäre im Rahmen zukünftiger Studien zu erforschen.

Bezüglich der Einteilung der Herzinsuffizienz zeigte sich bei unseren Studienpatienten ein medianer Ross-Score von 2, der sich im mittleren Bereich der Ross-Klasse I bewegte, wobei passend zur akuten Ätiologie die Myokarditis-Gruppe einen besseren Score aufwies. Die Kardiomyopathie-Gruppe befand sich mehrheitlich in Ross-Klasse I. Auch wenn sich bei dieser Krankheitsgruppe eine kardiale Verschlechterung und im Extremfall eine Herztransplantation womöglich nicht dauerhaft vermeiden lassen, so konnte die Entwöhnung vom EXCOR[®] eine HTx zumindest hinauszögern.

Die körperliche Belastbarkeit stellt einen wichtigen Aspekt der Lebensqualität der Patienten dar. Während der Großteil der Patienten (73 %) in der Anamnese berichtete, bei Alltagsbelastungen nicht bzw. nur leicht eingeschränkt zu sein, zeigte sich in der Spiroergometrie bei den meisten eine leicht- bis mittelgradige Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Dass die Mehrheit der Patienten ihre subjektive Belastbarkeit besser einschätzten, könnte damit zusammenhängen, dass sie ihre Alltagsbelastungen selten (wie bei der Spiroergometrie) bis zur Erschöpfung ausführten.

Zusammenfassend zeigte sich also beim Großteil der Patienten eine (echokardiographisch und laborchemisch beurteilte) gute kardiale Stabilität auf teilweise mäßig erniedrigtem Niveau im Sinne eines leicht vergrößerten Herzens und (spiroergometrisch) eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit.

Die mittels Fragebogen beurteilte Lebensqualität war im Vergleich zur Normalbevölkerung bei den meisten befragten Patienten überdurchschnittlich gut. Dies stellt eine wichtige Erkenntnis dar, denn letztlich dienen sämtliche ärztliche Untersuchungen und therapeutische Maßnahmen dem übergeordneten Ziel, die Lebensqualität dauerhaft zu maximieren.

Bei den Entwicklungsuntersuchungen der jüngsten Studienpatienten mittels BAYLEY II zeigte sich jedoch auch die potentielle Tragweite neurologischer Komplikationen am EXCOR[®].

Hier besteht besonderer Verbesserungs- und somit Forschungsbedarf. Dafür kommen auch Vergleiche des pulsatil arbeitenden EXCOR[®] mit den CF-VAD in Frage, zumal letztere in Studien eine geringere Komplikationsrate aufwiesen, inkl. neurologischer Ereignisse.^{57,114} Noch sind diese Vergleiche jedoch bei pädiatrischen Patienten aufgrund der unterschiedlichen Altersstruktur der beiden Systeme erschwert.

Letztlich bleibt abzuwarten, wie sich die mechanische Herzunterstützung im Kindesalter weiter entwickeln wird. Wünschenswert wären weitere Studien zu Langzeitergebnissen von entwöhnten Patienten sowohl am EXCOR[®] als auch von Patienten mit CF-VAD. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollen dazu einen Beitrag leisten.

5 Literaturverzeichnis

- 1 Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, Solar-Yohay S, Chen F, Rossano JW, Severin T, Burch M. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatric Cardiology* 2018; 39: 415–436.
- 2 Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106: 269–275.
- 3 Fridman MD, Mital S. Perspective on precision medicine in paediatric heart failure. *Clinical Science* 2017; 131: 439–448.
- 4 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: 459–470.
- 5 Romer AJ, Rajagopal SK, Kameny RJ. Initial presentation and management of pediatric heart failure. *Current Opinion in Pediatrics* 2018; 30: 319–325.
- 6 Hsu DT, Pearson GD. Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circulation: Heart Failure* 2009; 2: 63–70.
- 7 Mayatepek E. Pädiatrie, Grundlagen, Klinik und Praxis. 1. Aufl., S. 474. München: Elsevier; 2019.
- 8 Miera, O.; Dähnert, I.; Haas, N.; Hirt, M. N.; Thul J. S2 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie (2015): Akute Herzinsuffizienz und Ventrikulärer Assist Device (VAD)/Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Zugriff am 07.07.2020:
http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/2015_02_18_LL%20Akute%20Herzinsuffizienz.pdf
- 9 Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clinical Cardiology* 2008; 31: 388–391.
- 10 Hutter D, Kadner A, Martinelli M. Akute und chronisch fortgeschrittene Herzinsuffizienz im Kindesalter. *Pädiatrie up2date* 2012; 07: 371–396.
- 11 Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarsfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–842.
- 12 Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
- 13 Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, Lurie PR, McCoy KL, McDonald MA, Messere JE, Colan SD. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1647–1655.

- 14 Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ, Cox GF, Canter CE, Hsu DT, Webber SA, Lipshultz SE. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Failure Clinics* 2010; 6: 401-13, vii.
- 15 Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Hsu D, Canter C, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296: 1867–1876.
- 16 Khalil M. Grundsätze der postnatalen Akutversorgung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2017; 165: 952–960.
- 17 Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Pädiatrie* 2010; 222: 321–326.
- 18 Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy M-K, Li N, Keavney BD. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *International Journal of Epidemiology* 2019.
- 19 Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal L-M, Bauer UMM, Berger F, Schmitt KRL. Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany. *Congenital Heart Disease* 2017; 12: 787–793.
- 20 Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009; 4: 2.
- 21 Schubert S, Messroghli D, Klaassen S, Berger F. Myokarditis. *Pädiatrie up2date* 2015; 10: 223–242.
- 22 Paul T, Tschöpe C, Kandolf R. Handlungsempfehlung nach der Leitlinie „Myokarditis im Kindes- und Jugendalter“. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2018; 166: 339–340.
- 23 May LJ, Patton DJ, Fruitman DS. The evolving approach to paediatric myocarditis: a review of the current literature. *Cardiology in the Young* 2011; 21: 241–251.
- 24 Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie, Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ; 110 Tabellen. 2. Aufl., Stuttgart: Thieme; 2018.
- 25 Das BB. Current State of Pediatric Heart Failure. *Children* 2018; 5: 88–103.
- 26 Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, Russo MG, Pacileo G, Limongelli G. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatrics and Neonatology* 2017; 58: 303–312.
- 27 Kramer H, ed. Herzinsuffizienz und Hypoxämie bei Kindern und Jugendlichen, Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.
- 28 Andersen S, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. The renin-angiotensin-aldosterone-system and right heart failure in congenital heart disease. *International Journal of Cardiology* 2016; 11: 59–65.
- 29 Di Bernardo S, Boulos T, Mivelaz Y, Sekarski N. Herzinsuffizienz im Kindesalter, Stand der Kenntnisse, Aussichten und Behandlung. *Paediatrica* 2011; 22: 16–19.
- 30 Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart (British Cardiac Society)* 2006; 92: 843–849.
- 31 Nir A, Nasser N. Clinical Value of NT-ProBNP and BNP in Pediatric Cardiology. *Journal of Cardiac Failure* 2005; 11: S76-S80.
- 32 Jefferies JL, Chang AC, Rossano J, Shaddy R, Towbin J. Heart Failure in the Child and Young Adult: From Bench to Bedside.: Elsevier; 2018.

- 33 Ross RD. The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatric Cardiology* 2012; 33: 1295–1300.
- 34 Wall JB, Garcia AM, Jacobsen RM, Miyamoto SD. Important Considerations in Pediatric Heart Failure. *Current Cardiology Reports* 2020; 22: 141.
- 35 Dornberger V, Dittrich HD, Busch R. Echokardiographische Evaluation der systolischen linksventrikulären Funktion bei Herzinsuffizienz, Wertigkeit alternativer Parameter zur Bestimmung der Ejektionsfraktion. *Herz* 2015; 40: 185–193.
- 36 Rickers C, Lärer S, Diller GP, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, Weil J. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz, Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Zugriff am 04.03.2021: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_Chronische_Herzinsuffizienz_Nov_2015_Rickers.pdf
- 37 Masutani S, Saiki H, Kurishima C, Ishido H, Tamura M, Senzaki H. Heart failure with preserved ejection fraction in children: hormonal imbalance between aldosterone and brain natriuretic peptide. *Circulation Journal : Official Journal of the Japanese Circulation Society* 2013; 77: 2375–2382.
- 38 Price JF. Congestive Heart Failure in Children. *Pediatrics in Review* 2019; 40: 60–70.
- 39 Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 1407–1424.
- 40 Michel-Behnke I, Thul J., Murin P, Miera O. S2k-Leitlinie - Akute Herzinsuffizienz und mechanische Kreislaufunterstützung 2020. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Zugriff am 04.02.2021: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL.AHI_2020-final.pdf
- 41 Ishigami S, Sano T, Krishnapura S, Ito T, Sano S. An overview of stem cell therapy for paediatric heart failure. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2020; 58: 881–887.
- 42 Rossano JW, Singh TP, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Toll AE, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlik J. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric heart transplantation report - 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2019; 38: 1028–1041.
- 43 Davies RR. Heading toward the future of pediatric heart failure with continuous-flow ventricular assist devices. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2017; 154: 1356–1357.
- 44 Jaquiss RDB, Bronicki RA. An overview of mechanical circulatory support in children. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2013; 14: S3-6.
- 45 Miera O, Potapov E, Alexi-Meskishvili V, Hübler M, Weng Y, Hetzer R. Temporäre mechanische Kreislaufunterstützung bei Kindern und Patienten mit angeborenen Herzfehlern. *Z Herz- Thorax- Gefäßchirurgie* 2014; 28: 277–282.
- 46 Stiller B, Adachi I, Fraser CD. Pediatric ventricular assist devices. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2013; 14: S20-6.

- 47 Conway J, Al-Aklabi M, Granoski D, Islam S, Ryerson L, Anand V, Guerra G, Mackie AS, Rebeyka I, Buchholz H. Supporting pediatric patients with short-term continuous-flow devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016; 35: 603–609.
- 48 Schmidt F, Jack T, Sasse M, Kaussen T, Bertram H, Horke A, Seidemann K, Beerbaum P, Koeditz H. "Awake Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation" in Pediatric Cardiogenic Shock: A Single-Center Experience. *Pediatric cardiology* 2015; 36: 1647–1656.
- 49 Fraser CD, Jaquiss RD, Rosenthal DN, Humpl T, Canter CE, Blackstone EH, Naftel DC, Ichord RN, Bomgaars L, Tweddell JS, Massicotte MP, Turrentine MW, Cohen GA, Devaney EJ, Pearce FB, Carberry KE, Kroschwitz R, Almond CS. Prospective Trial of a Pediatric Ventricular Assist Device. *New England Journal of Medicine* 2012; 367: 532–541.
- 50 Stiller B. Habilitationsschrift: Mechanische Kreislaufunterstützung im Kindesalter; 2004.
- 51 Schweiger M, Vanderpluym C, Jeewa A, Canter CE, Jansz P, Parrino PE, Miera O, Schmitto J, Mehegan M, Adachi I, Hübner M, Zimpfer D. Outpatient Management of Intra-Corporeal Left Ventricular Assist Device System in Children: A Multi-Center Experience. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 453–460.
- 52 Hetzer R, Javier, Mariano Francisco Del Maria, Javier Delmo EM. Pediatric ventricular assist devices: what are the key considerations and requirements? *Expert Review of Medical Devices* 2020; 17: 57–74.
- 53 Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, Turrentine MW, Imamura M, Massicotte MP, Jordan LC, Devaney EJ, Ravishankar C, Kanter KR, Holman W, Kroschwitz R, Tjossem C, Thuita L, Cohen GA, Buchholz H, St. Louis JD, Nguyen K, Niebler RA, Walters HL, 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: 1702–1711.
- 54 Boeken U, Klotz S, Schmid C. Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung, Indikationen, Systeme, Implantationstechniken. 2. Aufl., Berlin; Springer, 2017.
- 55 Dipchand AI, Kirk R, Naftel DC, Pruitt E, Blume ED, Morrow R, Rosenthal D, Auerbach S, Richmond ME, Kirklin JK. Ventricular Assist Device Support as a Bridge to Transplantation in Pediatric Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 72: 402–415.
- 56 Teuteberg JJ, Cleveland JC, Cowger J, Higgins RS, Goldstein DJ, Keebler M, Kirklin JK, Myers SL, Salerno CT, Stehlik J, Fernandez F, Badhwar V, Pagani FD, Atluri P. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications. *The Annals of Thoracic Surgery* 2020; 109: 649–660.
- 57 Conway J, Miera O, Adachi I, Maeda K, Eghtesady P, Henderson HT, Guleserian K, Fan C-PS, Kirk R. Worldwide Experience of a Durable Centrifugal Flow Pump in Pediatric Patients. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2018; 30: 327–335.
- 58 Ploutz MS, Lorts A, Peng DM. Current Challenges and Strategies of Ventricular Assist Device Support in Infants and Small Children. *Current Treatment Options in Pediatrics* 2020; 6: 52–61.
- 59 Adachi I. Continuous-flow ventricular assist device support in children: A paradigm change. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2017; 154: 1358–1361.
- 60 Simon MA, Bachman TN, Watson J, Baldwin JT, Wagner WR, Borovetz HS. Current and Future Considerations in the Use of Mechanical Circulatory Support Devices: An Update, 2008-2018. *Annual Review of Biomedical Engineering* 2019; 21: 33–60.

- 61 Gohean JR, Larson ER, Hsi BH, Kurusz M, Smalling RW, Longoria RG. Scaling the Low-Shear Pulsatile TORVAD for Pediatric Heart Failure. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2017; 63: 198–206.
- 62 de By, Theo M M H, Schweiger M, Waheed H, Berger F, Hübler M, Özbaran M, Maruszewski B, Napoleone CP, Loforte A, Meyns B, Miera O. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first EUROMACS Paediatric (Paedi-EUROMACS) report. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2018; 54: 800–808.
- 63 de By, Theo M M H, Antonides CFJ, Schweiger M, Sliwka J, Davies B, Berger F, Hübler M, Özbaran M, Maruszewski B, Napoleone CP, Zimpfer D, Sandica E, Antretter H, Meyns B, Miera O. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): second EUROMACS Paediatric (Paedi-EUROMACS) report. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2020; 57: 1038–1050.
- 64 Adachi I, Burki S, Zafar F, Morales DLS. Pediatric ventricular assist devices. *Journal of Thoracic Disease* 2015; 7: 2194–2202.
- 65 Heise G, Lemmer J, Weng Y, Hübler M, Alexi-Meskishvili V, Böttcher W, Hetzer R, Berger F, Stiller B. Biomarker Responses During Mid-term Mechanical Cardiac Support in Children. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2008; 27: 150–157.
- 66 Char DS, Lee SS-J, Ikoku AA, Rosenthal D, Magnus D. Can Destination Therapy be implemented in children with heart failure? A study of provider perceptions. *Pediatric Transplantation* 2016; 20: 819–824.
- 67 Kirklin JK, Xie R, Cowger J, de By, Theo M M H, Nakatani T, Schueler S, Taylor R, Lannon J, Mohacsi P, Gummert J, Goldstein D, Caliskan K, Hannan MM. Second annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2018; 37: 685–691.
- 68 Tunuguntla H, Conway J, Villa C, Rapoport A, Jeewa A. Destination-Therapy Ventricular Assist Device in Children: "The Future Is Now". *The Canadian Journal of Cardiology* 2020; 36: 216–222.
- 69 Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2009; 28: 535–541.
- 70 Warnecke H, Berdjis F, Hennig E, Lange P, Schmitt D, Hummel M, Hetzer R. Mechanical left ventricular support as a bridge to cardiac transplantation in childhood. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1991; 5: 330–333.
- 71 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2014; 33: 816–821.
- 72 Hetzer R, Potapov EV, Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J, Alexi-Meskishvili V, Redlin M, Merkle F, Kaufmann F, Hennig E. Höhere Überlebensrate nach mechanischer Kreislaufunterstützung mittels eines pneumatischen, pulsatilen Unterstützungssystems bei Säuglingen und Kindern. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir* 2005; 19: 193–201.
- 73 Internetdokument: <https://www.berlinheart.de/medical-professionals/excorr-active/>. Letzter Zugriff: 17.04.2021.
- 74 Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, Kukucka M, Jonge N de, Loforte A, Lund LH, Mohacsi P, Morshuis M, Netuka I, Özbaran M, Pappa-

- lardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2019; 56: 230–270.
- 75 Zafar F, Conway J, Bleiweis MS, Al-Aklabi M, Ameduri R, Barnes A, Bearl DW, Buchholz H, Church S, Do NL, Duffy V, Dykes JC, Eghtesady P, Fisher L, Friedland-Little J, Fuller S, Fynn-Thompson F, George K, Gossett JG, Griffiths ER, Griselli M, Hawkins B, Honjo O, Jeewa A, Joong A, Kindel S, Kouretas P, Lorts A, Machado D, Maeda K, Maurich A, May LJ, McConnell P, Mehegan M, Mongé M, Morales DLS, Murray J, Niebler RA, O'Connor M, Peng DM, Phelps C, Philip J, Ploutz M, Profsky M, Reichhold A, Rosenthal DN, Said AS, Schumacher KR, Si M-S, Simpson KE, Sparks J, Louis JS, Steiner ME, VanderPluym C, Villa C. Berlin Heart EXCOR and ACTION post-approval surveillance study report. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2021; 40: 251–259.
- 76 Miera O, Schmitt KL, Akintuerk H, Boet A, Cesnjevar R, Chila T, Fleck T, Goldwasser R, Guereta LG, Heineking B, Hoerer J, Horke A, Hsia TY, Huebler M, Kansy A, Karimova A, Maruszewski B, Medrano C, Pawlak S, Reinhardt Z, Romlin B, Sandica E, Schmidt F, Schramm R, Schweiger M, Śliwka J, Stiller B, Thul J, Amodeo A. Antithrombotic therapy in pediatric ventricular assist devices: Multicenter survey of the European EXCOR Pediatric Investigator Group. *The International Journal of Artificial Organs* 2018; 42: 385–392.
- 77 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: Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2016; 50: 203–210.
- 78 Bhatia AK, Yabrodi M, Carroll M, Bunting S, Kanter K, Maher KO, Deshpande SR. Utility and correlation of known anticoagulation parameters in the management of pediatric ventricular assist devices. *World Journal of Cardiology* 2017; 9: 749–756.
- 79 Jaworski R, Kansy A, Maruszewski B. Air embolization of a left ventricular assist device in a child: an unusual case of a tension pneumothorax resulting in a fatal complication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2020; 57: 193–194.
- 80 Di Molfetta A, Filippelli S, Ferrari G, Secinaro A, Zielinski K, Amodeo A. Berlin Heart EXCOR Ventricular Assist Device: Multilayer Membrane Rupture in a Pediatric Patient. *The Annals of Thoracic Surgery* 2016; 102: 129–130.
- 81 Tominaga Y, Ueno T, Kido T, Kanaya T, Narita J, Ishida H, Toda K, Kuratani T, Sawa Y. Bridge to recovery with Berlin Heart EXCOR in children <10 kg with dilated cardiomyopathy: a histological analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2020; 58: 253–260.
- 82 Patel MD, Mohan J, Schneider C, Bajpai G, Purevjav E, Canter CE, Towbin J, Bredemeyer A, Lavine KJ. Pediatric and adult dilated cardiomyopathy represent distinct pathological entities. *JCI insight* 2017; 2.
- 83 Mohapatra B, Vick GW, Fraser CD, Clunie SK, Towbin JA, Sinagra G, Vatta M. Short-term mechanical unloading and reverse remodeling of failing hearts in children. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010; 29: 98–104.
- 84 Kasten J, Rakheja D, Zhang S, Thankavel P, Das BB. Reverse histologic remodeling after mechanical unloading of failing hearts in children with dilated cardiomyopathy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2017; 36: 1268–1271.
- 85 Haller C. Commentary, Patience is a virtue. *JTCVS Techniques* 2020.

- 86 Sano S, Ishigami S, Sano T. New era of heart failure therapy in pediatrics: Cardiac stem cell therapy on the start line. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2019; 158: 845–849.
- 87 Ihnat CL, Zimmerman H, Copeland JG, Meaney FJ, Sobonya RE, Larsen BT, Blair B, Lax D, Barber BJ. Left Ventricular Assist Device Support as a Bridge to Recovery in Young Children. *Congenital Heart Disease* 2011; 6: 234–240.
- 88 Miera O, Germann M, Cho MY, Photiadis J, Delmo Walter EM, Hetzer R, Berger F, Schmitt KRL. Bridge to recovery in children on ventricular assist devices-protocol, predictors of recovery, and long-term follow-up. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2018; 37: 1459–1466.
- 89 Schubert S, Nordmeyer J, Peters B, Berger F, Weber S, Schmitt KR, Miera O. Weaning Evaluation Protocol for Pediatric Patients After Assist Device Implantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2017; 36: 162.
- 90 Philip J, Machado D, Shih R, Shenoy A, Ebraheem M, Sullivan K, Vyas H, Gupta D, Bleiweis M. Myocardial recovery following pulsatile biventricular assist device support in infants, Report of 2 cases. *JTCVS Techniques* 2021; 5: 89–92.
- 91 Morales DLS, Adachi I, Peng DM, Sinha P, Lorts A, Fields K, Conway J, St Louis JD, Cantor R, Koehl D, Jacobs JP, Kirklin JK, Blume ED, Rossano JW. Fourth Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) Report. *The Annals of Thoracic Surgery* 2020; 110: 1819–1831.
- 92 Kindel SJ, Everitt MD. A contemporary review of paediatric heart transplantation and mechanical circulatory support. *Cardiology in the Young* 2016; 26: 851–859.
- 93 Miera O, Morales DLS, Thul J, Amodeo A, Menon AK, Humpl T. Improvement of survival in low-weight children on the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device support†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2019; 55: 913–919.
- 94 Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, Tarasenko L, Mant D. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *The Lancet* 2011; 377: 1011–1018.
- 95 Kampmann C. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000; 83: 667–672.
- 96 Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. Kursbuch Spiroergometrie, Technik und Befundung verständlich gemacht. 3. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015.
- 97 Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie, Interpretation und Befunderstellung unter Einschluss der arteriellen Blutgasanalyse. 3. Aufl., Wien: Springer; 2013.
- 98 Cooper DM, Weiler-Ravell D. Gas Exchange Response to Exercise in Children. *The American Review of Respiratory Disease* 1984; 129: S47–S48.
- 99 Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation* 2012; 126: 2261–2274.
- 100 Ten Harkel, A. D. J., Takken T, van Osch-Gevers M, Helbing WA. Normal values for cardiopulmonary exercise testing in children. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2010; 18: 48–54.

- 101 Ingle L, Goode K, Carroll S, Sloan R, Boyes C, Cleland JGF, Clark AL. Prognostic value of the VE/VCO₂ slope calculated from different time intervals in patients with suspected heart failure. *International Journal of Cardiology* 2007; 118: 350–355.
- 102 Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Clinical Correlates and Prognostic Significance of the Ventilatory Response to Exercise in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 29: 1585–1590.
- 103 Albers S, Mir TS, Haddad M, Lær S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clinical Chemical Laboratory Medicine* 2006; 44.
- 104 Speer C, ed. Pädiatrie. 4. Aufl., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
- 105 Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Bullinger M. Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: results of the BELLA study. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2008; 17: 148–156.
- 106 Ravens-Sieberer U, Görtler E, Bullinger M. Subjektive Gesundheit und Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen - Eine Befragung Hamburger Schüler im Rahmen der schulärztlichen Untersuchung. *Gesundheitswesen* 2000; 62: 148–155.
- 107 Harstick-Koll S, Kuschel A, Bertram H, Naumann S, Hahlweg K, Hautmann C, Döpfner M. Erfassung der Lebensqualität von Vorschulkindern mit dem Kiddy-KINDL-R. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie* 2009; 17: 82–93.
- 108 Ellert U, Kurth B-M. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004; 47: 1027–1032.
- 109 Ellert U, Bellach BM. Der SF-36 im Bundesgesundheitsurvey - Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. *Das Gesundheitswesen*; 1999: 184–190.
- 110 McClain C, Provost B, Crowe TK. Motor Development of Two-Year-Old Typically Developing Native American Children on the Bayley Scales of Infant Development II Motor Scale. *Pediatric Physical Therapy* 2000; 12: 108–113.
- 111 Rohde S, Antonides CFJ, Dalinghaus M, Muslem R, Bogers, Ad J J C. Clinical outcomes of paediatric patients supported by the Berlin Heart EXCOR: a systematic review. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2019.
- 112 Almond CS, Buchholz H, Massicotte P, Ichord R, Rosenthal DN, Uzark K, Jaquiss RD, Kroschwitz R, Kepler MB, Lobbstaël A, Bellinger D, Blume ED, Fraser CD, Bartlett RH, Thiagarajan R, Jenkins K. Berlin Heart EXCOR Pediatric ventricular assist device Investigational Device Exemption study: Study design and rationale. *American Heart Journal* 2011; 162: 425-435.e6.
- 113 Gaus W, Mücke R. Medizinische Statistik, Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe 2014: S. 407.
- 114 Adachi I. Pediatric ventricular assist device support as a permanent therapy: Clinical reality. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2019; 158: 1438–1441.
- 115 Morales DL, Almond CS, Jaquiss RD, 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: 1–8.

- 116 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: 697–704.
- 117 Bartfay S-E, Dellgren G, Hallhagen S, Wähländer H, Dahlberg P, Redfors B, Ekelund J, Karason K. Durable circulatory support with a paracorporeal device as an option for pediatric and adult heart failure patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2020; 161: 1453–1464.
- 118 Zimmerman H, Covington D, Smith R, Inaht C, Barber B, Copeland J. Recovery of Dilated Cardiomyopathies in Infants and Children Using Left Ventricular Assist Devices. *ASAIO Journal* 2010; 56: 364–368.
- 119 Bhatia I, Ho K-LC, Rocha BA, Yam N, Lun K-S, Yung T-C, Au W-KT. Pediatric ventricular assist device therapy for advanced heart failure-Hong Kong experience. *Journal of Artificial Organs: The Official Journal of the Japanese Society for Artificial Organs* 2020; 23: 133–139.
- 120 Internetdokument: https://ishltregistries.org/downloadables/slides/2019/heart_pediatic.pptx.
Letzter Zugriff: 27.03.2021.
- 121 Bryant R, Zafar F, Castleberry C, Jefferies JL, Lorts A, Chin C, Morales DLS. Transplant Survival After Berlin Heart EXCOR Support. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs)* 2017; 63: 80–85.
- 122 Cassidy J, Dominguez T, Haynes S, Burch M, Kirk R, Hoskote A, Smith J, Fenton M, 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: 1101–1106.
- 123 Sandica E, Blanz U, Mime LB, Schultz-Kaizler U, Kececioglu D, Haas N, Kirchner G, Knyphausen E zu, Lauenroth V, Morshuis M. Long-Term Mechanical Circulatory Support in Pediatric Patients. *Artificial Organs* 2016; 40: 225–232.
- 124 Sandica E, Knyphausen EZ, Blanz U, Rofe D, Morshuis M. Safety of Long-Term Mechanical Support With Berlin Heart EXCOR in Pediatric Patients. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2012; 3: 72–76.
- 125 Rockett SR, Bryant JC, Morrow WR, Frazier EA, Fiser WP, McKamie WA, Johnson CE, Chipman CW, Imamura M, Jaquiss RDB. Preliminary single center North American experience with the Berlin Heart pediatric EXCOR device. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2008; 54: 479–482.
- 126 Zimmerman H, Covington D, Smith R, Copeland J. Mechanical support and medical therapy reverse heart failure in infants and children. *Artificial Organs* 2010; 34: 885–890.
- 127 Imamura M, Dossey AM, Prodhan P, Schmitz M, Frazier E, Dyamenahalli U, Bhutta A, Morrow WR, Jaquiss RDB. Bridge to cardiac transplant in children: Berlin Heart versus extracorporeal membrane oxygenation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2009; 87: 1894-901; discussion 1901.
- 128 Tschirkov A, Nikolov D, Papantchev V. The Berlin Heart EXCOR in an 11-year-old boy: a bridge to recovery after myocardial infarction. *Texas Heart Institute Journal* 2007; 34: 445–448.

- 129 George CL, Ameduri RK, Reed RC, Dummer KB, Overman DM, St. Louis JD. Long-Term Use of Ventricular Assist Device as a Bridge to Recovery in Acute Fulminant Myocarditis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013; 95: 59-60.
- 130 Cardarelli MG, Salim M, Love J, Simone S, Tumulty J, Conway D, Griffith B. Berlin heart as a bridge to recovery for a failing Fontan. *The Annals of Thoracic Surgery* 2009; 87: 943–946.
- 131 Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL, Halter JB. Hemodynamic effects of epinephrine: concentration-effect study in humans. *Journal of Applied Physiology* 1985; 58: 1199–1206.
- 132 Leenen FHH, Coletta E, Fournay A, White R. Aging and cardiac responses to epinephrine in humans: role of neuronal uptake. *American Journal of Physiology. Heart and circulatory Physiology* 2005; 288: H2498-503.
- 133 Jöhr M. Kinderanästhesie. 9. Aufl.: München; Urban & Fischer; 2019.
- 134 Ratnasamy C, Kinnamon DD, Lipshultz SE, Rusconi P. Associations between neurohormonal and inflammatory activation and heart failure in children. *American Heart Journal* 2008; 155: 527–533.
- 135 Beranger N, Veyrat-Durebex C, Pouard P, Lacour B, Vicca S. BNP response during Berlin Heart® support in child: a case report. *Annales de Biologie Clinique* 2017; 75: 557–561.
- 136 Tan L-H, Jefferies JL, Liang J-F, Denfield SW, Dreyer WJ, Mott AR, Grenier MA, Dickerson HA, Price JF, Towbin JA, Ou C-N, Chang AC. Concentrations of brain natriuretic peptide in the plasma predicts outcomes of treatment of children with decompensated heart failure admitted to the Intensive Care unit. *Cardiology in the Young* 2007; 17: 397–406.
- 137 Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, Limacher MC, Stein RA, Williams M, Bazzarre T. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Applications, An Advisory From the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 1591–1597.
- 138 Gitt AK. Exercise Anaerobic Threshold and Ventilatory Efficiency Identify Heart Failure Patients for High Risk of Early Death. *Circulation* 2002; 106: 3079–3084.
- 139 Lytrivi ID, Blume ED, Rhodes J, Dillis S, Gauvreau K, Singh TP. Prognostic value of exercise testing during heart transplant evaluation in children. *Circulation. Heart failure* 2013; 6: 792–799.
- 140 Banning AP, Lewis NP, Northridge DB, Elborn JS, Hendersen AH. Perfusion/ventilation mismatch during exercise in chronic heart failure: an investigation of circulatory determinants. *British Heart Journal* 1995; 74: 27–33.
- 141 Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. Development of a Ventilatory Classification System in Patients With Heart Failure. *Circulation* 2007; 115: 2410–2417.
- 142 Fleck TPK, Dangel G, Bächle F, Benk C, Grohmann J, Kroll J, Siepe M, Höhn R, Kirschner J, Beyersdorf F, Stiller B. Long-Term Follow-Up on Health-Related Quality of Life After Mechanical Circulatory Support in Children. *Pediatric Critical Care Medicine : a Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2017; 18: 176–182.
- 143 Seitz S, Buchholz H, Rebeyka I, Ross D, West L, Urschel S. Mechanical ventricular assist device as a bridge to recovery post-ABO-incompatible heart transplantation for failed Fontan circulation. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 2014; 27: 54-7.

6 Anhang

Einzeldaten: Echokardiographie

Tab. 11: Ejektionsfraktion und linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser im zeitlichen Kontext

	ID	Diagnose	Prä	Pumpen-	Post	Ent-	Follow-	Prä	Pumpen-	Post	Ent-	Follow-
			Implant.	stopp	Explant.	lassung	up	Implant.	stopp	Explant.	lassung	up
			EF	EF	EF	EF	EF	LVEDD	LVEDD	LVEDD	LVEDD	LVEDD
Myokarditis	1	Myokarditis			68	64						
	2	Myokarditis	52			56	61	-1,1			0,5	1,7
	3	Myokarditis	21	65	40	42	56	7,2	-0,7	0,8	1,6	2,4
	5	Myokarditis	34	80		48	52	3,2			-0,4	-1,0
	12	Myokarditis	15	34	25	55	56	10,2	4,6	0,2	-0,7	2,3
	15	Myokarditis	30	61	59	50	46	1,9	-0,1	-1,1	0,0	2,8
	16	Myokarditis	10	46	36	45	59	2,4	0,8	3,2	2,0	-0,3
Kardiomyopathie	4	DCMP	26	60	71	60	53	12,4	2,0	-1,1	2,9	1,4
	10	DCMP	13		45	57	49	6,1		0,9	-0,1	2,0
	13	DCMP	17	55	53	43	55	15,2	-0,8	1,1	5,2	2,6
	14	NCCM	7	30	37	20	35		1,0	0,8	2,7	0,1
	18	DCMP	23	62	33	44	45	11,3	5,2	0,8	-1,2	2,8
	19	DCMP	20	37	35	42	45	9,0	0,2	0,8	1,5	4,0
	20	DCMP	14	48	38	55	51	18,7	0,2	0,8	1,5	2,0
Angeborene HF	6	Ebstein			74	73	64			-4,9	-2,4	-2,9
	7	CAVSD		60	73				-4,4	0,7		
	8	BWG	25		37	35	64	16,1		7,2		-0,7
	9	BWG	19		52	49	56	9,5		1,8	0,7	1,3
	17	ISTA	10	43	37	36	28	9,0	2,1	0,9	4,9	5,2

DCMP = Dilatative Kardiomyopathie; NCCM = Non-Compaction-Kardiomyopathie; Ebstein = Ebstein-Anomalie; CAVSD = Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt; BWG: Bland-White-Garland-Syndrom; ISTA = Aortenisthmusstenose.
Die Patientin ID 11 lehnte die Diagnostik im Rahmen der Studienteilnahme ab, ist daher nicht aufgeführt.

Einzeldaten: NT-proBNP und Ross-Klassifikation bei Follow-up

Tab. 12: NT-proBNP im zeitlichen Kontext sowie Ross-Score und Ross-Klasse bei Follow-up

	ID	Diagnose	Prä Implant.	Prä Explant.	Post Explant.	Entlassung	Follow-up	Ross-Score	Ross Klasse
			NT-proBNP [VoR]	NT-proBNP [VoR]	NT-proBNP [VoR]	NT-proBNP [VoR]	NT-proBNP [VoR]	Follow-up	Follow-up
Myokarditis	1	Myokarditis							
	2	Myokarditis						0	I
	3	Myokarditis					0,1	1	I
	5	Myokarditis					0,1	0	I
	12	Myokarditis	108	8	54	4	0,9	1	I
	15	Myokarditis	265	13	36	21	1,6	3	I
16	Myokarditis	44	6		18		0	I	
Kardiomyopathie	4	DCMP					0,7	1	I
	10	DCMP		0,7	54	0,6	1,2	2	I
	13	DCMP	141	5	35	9	0,7	2,2	I
	14	NCCM	46	33	46	27	4	6,7	II
	18	DCMP	5	0	14	1,7	0,5	6,7	II
	19	DCMP		1,7	6	5	0,3	3	I
	20	DCMP	80	1,4	24	1,1		1,1	I
Angeborene HF	6	Ebstein					1,4	4	I
	7	CAVSD							
	8	BWG					1,3	2	I
	9	BWG		614	268	81	0,8	2	I
	17	ISTA	142		77	33	2,4	6	II

VoR = Vielfaches des oberen (altersspezifischen) Referenzwertes. Werte < 3 sind mit Dezimalstelle angegeben.

DCMP = Dilatative Kardiomyopathie; NCCM = Non-Compaction-Kardiomyopathie; Ebstein = Ebstein-Anomalie; CAVSD = Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt; BWG: Bland-White-Garland-Syndrom; ISTA = Aortenisthmusstenose.

Die Patientin ID 11 lehnte die Diagnostik im Rahmen der Studienteilnahme ab, ist daher nicht aufgeführt.

Hinweis: NT-proBNP wurde am DHZB erstmalig im Jahr 2004 bei einem entwöhnten Patienten bestimmt. Dies entspricht dem Patienten ID 9 (chronologische Nummerierung der Patienten).

KINDL^R-Fragebogen: Fragen 1-3 (Version für 7-13-Jährige)

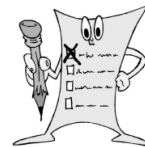
Bitte sage uns zunächst etwas zu dir. Kreuze an oder trage ein !

Ich bin ein

Mädchen Junge

Ich bin

_____ Jahre alt



Wieviele Geschwister hast du?

0 1 2 3 4 5 über 5

Welche Schule besuchst du?

Grundschule Hauptschule Realschule
 Gesamtschule Gymnasium Sonderschule
 privater Unterricht

1. Zuerst möchten wir etwas über deinen Körper wissen, ...

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... habe ich mich krank gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... hatte ich Kopfschmerzen oder Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... war ich müde und schlapp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... hatte ich viel Kraft und Ausdauer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. ... dann etwas darüber, wie du dich fühlst ...

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... habe ich viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... war mir langweilig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... habe ich mich allein gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... habe ich Angst gehabt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. ... und was du selbst von dir hältst.

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... war ich stolz auf mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... fand ich mich gut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... mochte ich mich selbst leiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... hatte ich viele gute Ideen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KINDL^R-Fragebogen: Fragen 4-6 (Version für 7-13-Jährige)

4. In den nächsten Fragen geht es um deine Familie ...

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... habe ich mich gut mit meinen Eltern verstanden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... habe ich mich zu Hause wohl gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... hatten wir schlimmen Streit zu Hause	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... haben mir meine Eltern Sachen verboten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. ... und danach um Freunde.

<i>In der letzten Woche ...</i>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... habe ich mit Freunden gespielt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... mochten mich die anderen Kinder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... habe ich mich mit meinen Freunden gut verstanden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... hatte ich das Gefühl, dass ich anders bin als die anderen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Nun möchten wir noch etwas über die Schule wissen.

<i>In der letzten Woche, in der ich in der Schule war ...</i>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... habe ich die Schulaufgaben gut geschafft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... hat mir der Unterricht Spaß gemacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... habe ich mir Sorgen um meine Zukunft gemacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... habe ich Angst vor schlechten Noten gehabt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VIELEN DANK FÜR DEINE MITARBEIT!

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Matthias Germann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeitergebnisse nach Entwöhnung von mechanischer Herzunterstützung im Kindesalter“ ("Long-term Follow-up after Weaning from Mechanical Circulatory Support in Children") selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum

Unterschrift

8 Anteilserklärung an Publikationen

Matthias Germann hatte folgenden Anteil an folgenden Publikationen:

Journal-Publikation als Zweitautor

Miera O, **Germann M**, Cho MY, Photiadis J, Delmo Walter EM, Hetzer R, Berger F, Schmitt KRL. Bridge to recovery in children on ventricular assist devices-protocol, predictors of recovery, and long-term follow-up. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2018; 37: 1459–1466.

Impact-Factor 8,578 (2018)

Beitrag im Einzelnen: Erstellung des Ethikantrags in Kooperation mit meinen Betreuern. Datenerhebung und -auswertung der entwöhnten Studienpatienten: Kontaktierung der Patienten und Organisation der Nachuntersuchungen (prospektives Follow-up) sowie deren Auswertung als Beitrag zu Tabelle 2 und 5 sowie den Abbildungen 2 und 3; Datenakquise von Untersuchungen Verstorbener (retrospektives Follow-up); konzeptionelle Mitgestaltung der Abbildungen 2 und 3.

Poster-Präsentation als Zweitautor

Miera O, **Germann M**, Yigitbasi M, Musci M, Cho MY, Photiadis J, Berger F, Schmitt KR. Survival of Childen after Weaning from Berlin Heart EXCOR. *50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Rome, June 2016.*

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung und -auswertung der Studienpatienten: Kontaktierung der Patienten und Organisation der Nachuntersuchungen (prospektives Follow-up) sowie deren Auswertung als Beitrag zu Tabelle 1. Erstellung der Abbildungen 2 und 3; Datenakquise von Untersuchungen Verstorbener (retrospektives Follow-up); Erstellung des Manuskripts gemeinsam mit meinem Erstbetreuer.

Unterschrift, Datum und Stempel des
erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

9 Lebenslauf

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

10 Danksagung

Mein größter Dank gilt meinen beiden Betreuern:

Meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Oliver Miera, danke ich sehr dafür, unter seiner Betreuung promovieren zu dürfen. In der Zeit der Vorbereitung, Durchführung und anschließenden Auswertung der Studie war es extrem hilfreich, dass er sich immer Zeit für Ideenaustausch und Anregungen genommen hat bzw. nimmt, auch nach langen Arbeitstagen. Seine motivierende Art ist mir immer wieder aufs Neue eine enorme Hilfe.

Meiner Betreuerin, Frau Professorin Dr. Katharina Schmitt, danke ich sehr herzlich, dass sie mich in ihre Arbeitsgruppe aufgenommen und mit der Welt der Kunstherzen vertraut gemacht hat. Die Begeisterung für ihre Forschungsthemen war nicht nur in ihrer kinder-kardiologischen Vorlesung ansteckend, auch in den Doktorandenkolloquien waren es immer wieder neue Ideen von ihr, die mich bei unserem Vorhaben weitergebracht haben. Ich danke ihr sehr für ihre außergewöhnliche Unterstützung.

Bei Herrn Professor Dr. Felix Berger, Direktor der Klinik für Angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie, möchte ich mich sehr für die Möglichkeit bedanken, an seiner Klinik als Promovend tätig sein zu dürfen.

Für sein Engagement bei den echokardiographischen Untersuchungen der Studienpatienten bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Mustafa Yigitbasi.

Für die Durchführung bzw. die Befundung der MRT-Untersuchungen gilt mein Dank Frau Dr. Nadya Al-Wakeel-Marquard, Frau Dr. Sevim Yilmaz, Herrn PD Dr. Daniel Messroghli und Herrn Alireza Khasheei.

Für seine Hilfe bei der Befundung der Spiroergometrien und den produktiven fachlichen Austausch möchte ich mich bei Herrn Dr. Stefan Dirks bedanken.

Den Dipl.-Psychologinnen Frau Vernesa Čatović sowie Frau Tristess Scholz danke ich für ihre engagierte Durchführung der psychomotorischen Entwicklungstests.

Frau Julia Stein und Herrn Dr. Ulrich Gauger möchte ich für ihre Unterstützung bei der statistischen Analyse danken.

Bei den Patienten dieser Studie möchte ich mich sehr herzlich bedanken. Sie haben durch ihre Teilnahme, teilweise verbunden mit sehr weiter Anreise, diese Studie überhaupt erst möglich gemacht.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinen Freunden. Durch sie merke ich immer wieder, was das Wichtigste überhaupt ist.