

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Volkmar Falk

Habilitationsschrift

Kardiales Reverse Remodeling unter dauerhafter mechanischer Kreislaufunterstützung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dr. med. Jan Holger Knierim
geboren in Rendsburg

Eingereicht: April 2022

Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter*in: Professor Dr. Sebastian Hernandez, Bochum

2. Gutachter*in: Professor Dr. Gloria Färber, Jena

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
1. Einleitung	5
1.1 Herzinsuffizienz	5
1.2 Linksventrikuläres Remodeling bei Herzinsuffizienz	5
1.3 Stadien und Prognose der Herzinsuffizienz	6
1.4 Medikamentöse Therapie der HFrEF	7
1.5 Dauerhafte mechanische Kreislaufunterstützung	8
1.6 Outcome und Komplikationen der ccLVAD Therapie	9
1.7 Hämodynamik unter mechanischer Unterstützung	10
1.8 Bridge to transplantation	11
1.9 Destination therapy	11
1.10 Bridge to Recovery und LVAD-Explantation	11
1.11 Fragestellung und Zielsetzung	12
2. Eigene Arbeiten	14
2.1 Aktuelle medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit linksventrikulärem Assist Device	14
2.2 Serielle echokardiographische Erfassung des kardialen Remodelings bei Patienten mit linksventrikulärem Assist Device	24
2.3 Entwicklung der Trikuspidalklappeninsuffizienz und rechtsventrikulären Funktion nach Implantation von linksventrikulären Assist Devices	36
2.4 Ergebnisse eines Protokolls zum Nachweis von myokardialer Erholung bei Patienten mit linksventrikulärem Assist Device (cfLVAD)	48
2.5 Erfahrungen mit einem standardisierten Protokoll zur Vorhersage einer erfolgreichen LVAD-Explantation	58
3. Diskussion	71
3.1 Das rechte Herz am ccLVAD	71

3.2	Das linke Herz am ccfLVAD, Reverse Remodeling	72
3.3	Evaluation vor Explantation eines LVAD, Protokolle und Outcome	74
3.4	LVAD-Explantation und Outcome	76
4.	Zusammenfassung	78
5.	Literatur	80
	Danksagung	90
	Erklärung	91

Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren
FAC	Fractional Area Change
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
LVAD	Linksventrikuläres Assist Device
pLVAD	Pulsatiles linksventrikuläres Assist Device
cfLVAD	Linksventrikuläres Assist Device mit kontinuierlichem Fluss, axial oder Zentrifugalpumpe
ccfLVAD	Linksventrikuläres Assist Device mit kontinuierlichem Fluss und Zentrifugalpumpe
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
RVAD	Rechtsventrikuläres Assist Device
SGLT2	Sodium-Glucose linked Transporter 2
TAH	Total Artificial Heart
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist ein Syndrom und durch das Vorliegen von Symptomen und klinischen Zeichen definiert. Zu diesen Symptomen gehören z.B. Luftnot und Abgeschlagenheit. Zu den Zeichen u.a. Rasselgeräusche, Ödeme und gestaute Halsvenen. Die Ursache der Herzinsuffizienz sind strukturelle Veränderungen des Herzens, die mit einer Funktionsstörung einhergehen. Diese Funktionsstörung äußert sich in einem reduzierten Herzzeitvolumen und/oder in erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder nur bei Belastung¹.

Viele verschiedene Erkrankungen können zu strukturellen und funktionellen Veränderungen des Herzens führen und somit eine Herzinsuffizienz verursachen. Die häufigsten Ursachen sind koronare Herzerkrankung, hypertensive Herzerkrankung, Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien².

Patienten mit Herzinsuffizienz werden nach der kontraktiven Funktion des linken Ventrikels in drei Gruppen eingeteilt. Entscheidend hierfür ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Sie beschreibt, um wieviel Prozent sich das linksventrikuläre Volumen bei systolischer Kontraktion verringert. Von einer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) spricht man bei einer LVEF von $\leq 40\%$. Bei einer LVEF von $> 40\%$ und $< 50\%$ liegt eine Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter LVEF vor. Bei einer EF von $\geq 50\%$ spricht man von Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF^{1,3}.

Herzinsuffizienz betrifft aktuell ca. 26 Millionen Menschen weltweit⁴. In Deutschland hat die Erkrankungshäufigkeit der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren stetig zugenommen⁵. Die Herzinsuffizienz (ICD I50) war im Jahr 2019 die häufigste Einzeldiagnose von vollstationären Patienten⁵. Ursache für diese Zunahme sind u.a. die besseren Therapiemöglichkeiten anderer kardialer Erkrankungen und der demographische Wandel mit zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung⁴.

1.2 Linksventrikuläres Remodeling bei Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz kann nicht nur als einfache Funktionseinschränkung des Ventrikels verstanden werden. Die oben genannten Symptome sind vielmehr Folge kardialer Veränderungen auf molekularer und zellulärer Ebene welche dann unter anderem über Mediatoren und neurohumorale Systeme den gesamten Organismus betreffen. Die kardialen Umbauprozesse, das sogenannte kardiale Remodeling, ist dabei eng mit den Symptomen und der Progression der Herzinsuffizienz verbunden⁶.

Kardiales Remodeling ist somit eine Veränderung auf molekularer, zellulärer und intestitieller Ebene die sich dann auch in makroskopischen Änderungen der Größe, Form und Funktion des

Herzens manifestiert. Auslöser ist ein kardialer Schaden wie z.B. eine Drucküberlastung bei einer Aortenklappenstenose, eine Ischämie im Rahmen eines Myokardinfarktes oder eine externe Noxe wie eine kardiotoxische Chemotherapie. All diese Noxen können Nekrosen, Apoptose und vermehrte Fibrose verursachen⁷⁻⁹. Auch nach Abschalten der primären Noxe kann eine progrediente Verschlechterung weiter fortschreiten. Diese wird dann durch myozytäre Dehnung und lokale Noradrenalin-, Angiotensin- und Endothelinwirkung unterhalten⁶. Eine wichtige Rolle für die weitere Progression der Erkrankung spielt auch die globale erhöhte Aktivität von Noradrenalin, Vasopression, Adrenalin, natriuretischen Peptiden und auch von Zytokinen wie Tumor Nekrose Faktor und Interleukin 6¹⁰⁻¹².

Das Remodeling führt zu einer Veränderung der Form des linken Ventrikels. Er dilatiert und wird zunehmend kugelförmig. Durch geänderte Position der Papillarmuskeln und Dilatation des Klappenringes kann es außerdem zur Entwicklung von atrioventrikulären Klappeninsuffizienzen kommen. Man spricht von einer funktionellen Mitralklappen- und häufig auch Trikuspidalklappeninsuffizienz^{13,14}.

Eine wichtige Ursache für ein progredientes Remodeling und somit für den anhaltenden maladaptiven Prozess ist die Wandspannung des linken Ventrikels¹⁵. Sie ist nach dem Laplace-Gesetz von dem Druck im Ventrikel, dem Radius des Ventrikels und der Wanddicke abhängig. Zunehmende Dilatation führt somit zu zunehmenden intraventrikulären Druck und damit zu einem Circulus vitiosus. Insbesondere der Druck im Ventrikel, aber teilweise auch die Ventrikelgröße lassen sich durch moderne medikamentöse und chirurgische Verfahren therapeutisch beeinflussen. So kann einem progredienten Remodeling entgegengewirkt werden.

1.3 Stadien und Prognose der Herzinsuffizienz

Die klassische Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz erfolgt Anhand der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation und orientiert sich an der Belastbarkeit des Patienten. Während Patienten in der Klasse I keine Einschränkungen bei im Alltag üblicher physischer Aktivität empfinden besteht bei Patienten der NYHA Klasse IV eine Symptomatik bei jeder physischen Aktivität oder in Ruhe¹. Die Symptomatik einer Herzinsuffizienz ist allerdings keinesfalls stabil. Es kommt immer wieder zu Phasen von Besserung bzw. Stabilisierung, gefolgt von plötzlicher Verschlechterung und Dekompensation¹⁶. Insgesamt ist die Herzinsuffizienz aber eine progrediente Erkrankung welche langfristig mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist. So ist das Überleben mit der Diagnose Herzinsuffizienz mit dem bei verschiedenen Krebserkrankungen zu vergleichen¹⁷.

Insofern ist es wichtig Patienten mit besonders ungünstiger Prognose zu identifizieren um ihnen rechtzeitig intensivere, z.B. chirurgische Therapiemöglichkeiten anzubieten. Hier hat sich die

Definition der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz oder *Advanced Heart Failure* durchgesetzt. Ein Advanced Heart Failure liegt vor, wenn trotz optimaler Therapie die folgenden Kriterien erfüllt werden¹⁸:

- Schwere und anhaltende Symptome der Herzinsuffizienz (Stadium NYHA III oder IV)
- LVEF \leq 30% oder isolierte Rechtsherzinsuffizienz oder nicht operables Herzklappenvitium oder angeborener Herzfehler oder schwere diastolische Herzinsuffizienz (mit anhaltend erhöhten natriuretischen Peptiden)
- Episoden von kardialer Dekompensation die einer hochdosierten diuretischen Therapie bedürfen oder Episoden von niedrigem Herzzeitvolumen die inotroper Therapie oder vasoaktiver Medikamente bedürfen oder maligne Arrhythmien die > 1 ungeplante Vorstellung oder stationäre Aufnahme in den letzten 12 Monaten verursacht haben
- Schwere Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit mit einer Gehstrecke von < 300 Metern im 6-Minuten-Gehtest oder einer maximalen Sauerstoffaufnahme von < 12 – 14 ml/kg/min in der Spiroergometrie.

1.4 Medikamentöse Therapie der HFrEF

Zur aktuellen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie gehören Betablocker, Aldosteron-Rezeptorantagonisten, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-2-Blocker sowie Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI) und *Sodium-Dependent-Glucose-Transporter*-Inhibitoren¹.

Betablocker hemmen die chronische adrenerge Stimulation des Herzens. Sie senken so den Sauerstoffverbrauch reduzieren oxidativen Stress und die Entwicklung myokardialer Fibrose¹⁹. Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-Inhibitoren blockieren an verschiedenen Stellen das Renin-Angiotensin-Aldosteron System und wirken so kardialem Remodeling entgegen, haben antifibrotische Effekte und senken die Nachlast und myozytäre Hypertrophie^{20–22}. Die Gabe von Sacubitril zu einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, also die ARNI-Therapie, wirkt zusätzlich kardialem Remodeling entgegen und scheint günstige Effekte auf Hypertrophie, Zelltod und die extrazelluläre Matrix zu haben²³). Neben dem diuretischen Effekten reduzieren Sodium-Dependent-Glucose-Transporter-Inhibitoren auch das intrazelluläre Natrium im Myozyten. Die Wiederherstellung der intramyozytären Natriumkonzentration hat nun wieder positive Einflüsse auf die Calciumkonzentration und damit auf die myokardiale Kontraktilität haben²⁴.

Für alle erwähnten Medikamente ist in großen Studien ein günstiger Effekt auf die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF belegt worden. Sie sind deshalb in den

aktuellen Leitlinien zur Herzinsuffizienztherapie klar empfohlen (Klasse I Empfehlung, Evidenzlevel A)¹.

Trotz dieser mittlerweile sehr guten medikamentösen Optionen und der Möglichkeit weiterer Behandlungen wie der kardialen Resynchronisationstherapie, Telemonitoring oder Rehabilitationsprogrammen entwickeln einige Patienten eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz im Sinne eines Advanced Heart Failure und bedürfen einer mechanischen Kreislaufunterstützung.

1.5 Dauerhafte mechanische Kreislaufunterstützung

Die moderne Herzchirurgie war erst mit der Einführung der Herz-Lungen-Maschine in den 50er Jahren möglich. Die Herz-Lungen-Maschine eignet sich allerdings nur für die kurzfristige, überwiegend perioperative mechanische Kreislaufunterstützung. Die erste Pumpe zur längerfristigen Kreislaufunterstützung wurde 1962 bei einem Patienten mit postoperativem Herzversagen eingesetzt. Dieses noch recht einfache System war pneumatisch betrieben und pumpte das Blut aus dem linken Atrium in die Aorta descendens²⁵. Die ersten längerfristigen Systeme, die mehrfach zum klinischen Einsatz kamen, waren sogenannte *Total Artificial Hearts* (TAH). Beim TAH wurde das gesamte Herz durch eine Pumpe ersetzt. Energiequelle und Steuereinheit waren außerhalb des Thorax lokalisiert²⁶. Die große Menge an Fremdmaterial führte allerdings zu gehäuften, insbesondere infektiösen und thrombembolischen Komplikationen. TAHs werden deshalb zwar auch heute noch eingesetzt, wurden aber bei sehr vielen Indikationen durch andere Systeme verdrängt.

Die Entwicklung von pulsatilen Systemen, die ausschließlich die linke Kammer unterstützen (*pulsatile Left Ventricular Assist Device*, pLVAD), konnte die Komplikationsraten deutlich senken. Die pLVADs setzten sich deshalb zunehmend als Option zur langfristigen Stabilisierung bis zum Zeitpunkt einer Herztransplantation durch^{27,28}. Mitte der 2000er Jahre wurde dann die Entwicklung durch die Implantation von rotierenden Impella-Pumpen vorangetrieben. Diese Systeme erzeugen einen kontinuierlichen, nicht mehr pulsatilen Blutstrom (*continuous flow Left Ventricular Assist Device*, cfLVAD). Sie sind dadurch kleiner, leiser und zeichnen sich durch eine noch niedrigere Komplikationsrate aus. Die ersten dieser Systeme waren axiale Pumpen und ersetzten schnell die bis dahin üblichen pLVADs²⁹. Sie kamen auch gehäuft bei Patienten mit Advanced Heart Failure zum Einsatz, die nicht für eine Transplantation in Frage kamen³⁰. Mittlerweile hat sich die Implantation von Zentrifugalpumpen (*centrifugal continuous Flow Left Ventricular Assist Device*, ccfLVAD) durchgesetzt³¹. Auch ccfLVADs sind kontinuierlich pumpende Systeme mit allerdings noch niedrigerem Risikoprofil. Die Implantation eines ccfLVADs ist heutzutage kein chirurgisches Abenteuer, sondern eine etablierte Therapieoption für Patienten mit Advanced Heart Failure. So wurden im Jahr 2019 in Deutschland mehr als 900

Menschen mit einem Herzunterstützungssystem versorgt⁵. In dem größten internationalen Register zur mechanischen Kreislaufunterstützung, dem Register der *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* sind mehr als 25.000 weltweite LVAD Implantationen erfasst³¹.

Das ccflVAD wird am Apex cordis implantiert und saugt Blut aus dem linken Herzen ab. Dieses Blut wird dann über einen Schlauch, den Outflow Graft, in die Aorta ascendens ausgeworfen (Abb. 1). Die Pumpe liegt bei den Systemen komplett im Thorax. Ein schlankes Kabel (die sogenannte Driveline) wird durch die Bauchdecke nach außen geleitet und verbindet das ccflVAD mit einer Steuereinheit und dem Akkumulator.

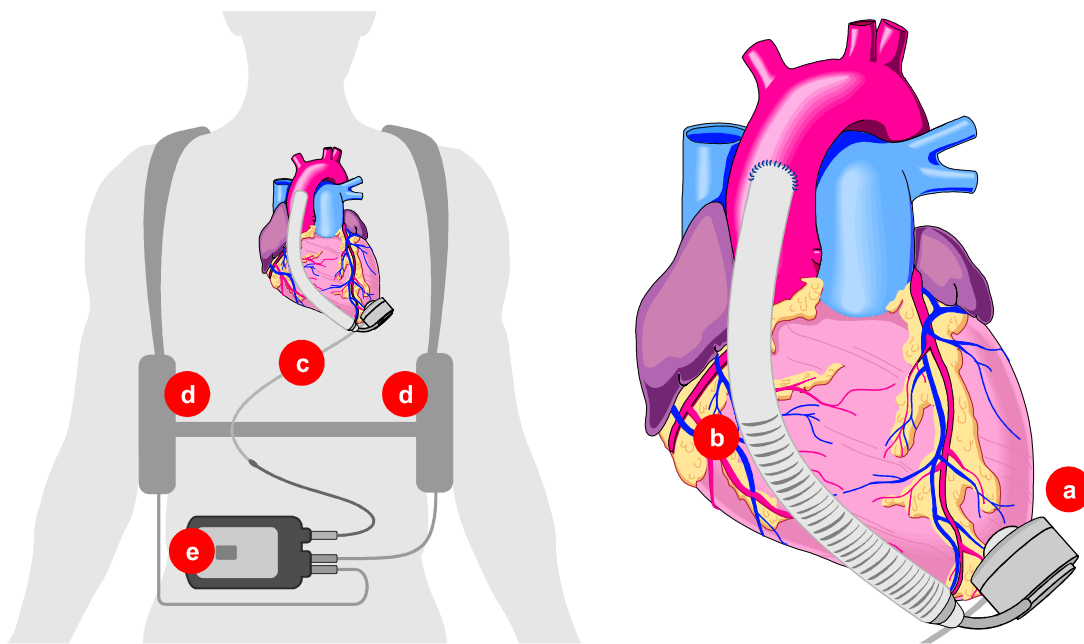


Abbildung 1. Patient mit linksventrikulärem Assist Device mit kontinuierlichem Fluss und Zentrifugalpumpe (ccflVAD). a = Pumpe, b = Outflow Graft, c = Driveline, d = Batterie, e = Steuereinheit/Controller.

1.6 Outcome und Komplikationen der ccflVAD Therapie

Patienten mit Advanced Heart Failure haben eine sehr ungünstige Prognose¹⁸. Die Implantation eines ccflVAD bietet in dieser Situation eine exzellente Möglichkeit zur Stabilisierung und ist in aktuellen Leitlinien empfohlen¹. Das Überleben (*Survival*) 2 Jahre nach Versorgung mit einem ccflVAD der neuesten Generation liegt bei fast 80 %³². Außerdem führt die Implantation eines ccflVAD zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität und Belastbarkeit^{32,33}. So befanden sich einer großen Studie 70% der Patienten mit Advanced Heart Failure 3 Monate nach Implantation eines ccflVAD in einem Herzinsuffizienzstadium NYHA I oder II³². Diese

Resultate liegen deutlich über allem was in dieser Situation mit medikamentöser und/oder Schrittmachertherapie erreicht werden kann³⁴.

Trotz all dieser Fortschritte ist die Behandlung mit einem ccfLVAD aber auch durch Komplikationen erschwert. Teile der Pumpe haben direkten Kontakt mit dem Blutstrom. Die künstlichen Oberflächen begünstigen die Koagulation und Thrombozytenaggregation. Eine intensive antithrombotische Therapie ist deshalb erforderlich. Sie besteht üblicherweise im Langzeitverlauf aus einer Kombination von einem Vitamin-K-Antagonisten mit einem Thrombozytenaggregationshemmer³⁵. Diese Behandlung verhindert das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen nicht vollständig^{32,36}. Sie führt aber zu einem deutlich erhöhten Risiko relevante Blutungen die eine erhöhte Morbidität und Mortalität nach sich ziehen^{32,33,36}. Das LVAD als Fremdkörper steht über die Driveline mit der Außenwelt in Kontakt. Entzündungen der Driveline sind häufig und können die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen³⁷. In schweren Fällen kann die Infektion auch das ganze System betreffen³⁸. Eine solche Infektion kann nur noch durch eine Herztransplantation vollständig saniert werden. Eine weitere wichtige Komplikation der LVAD Therapie ist eine Rechtsherzinsuffizienz. Sie betrifft ca. 15 – 30% der Patienten nach Implantation eines ccfLVAD^{32,36} und wird durch hämodynamische Veränderungen unter mechanischer Kreislaufunterstützung begünstigt.

1.7 Hämodynamik unter mechanischer Unterstützung

Das ccfLVAD saugt kontinuierlich Blut aus dem linken Ventrikel und pumpt es in die Aorta. Der Druck im linken Ventrikel fällt dadurch systolisch und auch diastolisch. Diese Entlastung hat Einfluss auf myokardiale Strukturen.

Linker Ventrikel:

Die Druckentlastung im linken Ventrikel führt zu einer Abnahme der Wandspannung. Dies wiederum führt zu einem Rückgang der linksventrikulären Dilatation und zu einer Verbesserung der myokardialen Durchblutung. Die Kontraktion des linken Ventrikels wird durch das niedrigere Druckniveau deutlich erleichtert. Der Ventrikel kann einerseits über die Aortenklappe Blut auswerfen, andererseits ist auch eine Kontraktion gegen eine sehr niedrige Nachlast in die Pumpe möglich. Eine suffiziente Beurteilung der Pumpfunktion muss diesen Faktor berücksichtigen.

Rechter Ventrikel:

Das ccfLVAD ist ein System zur Entlastung des linken Ventrikels. Der rechte Ventrikel muss weiterhin arbeiten. Er versorgt die Lungenstrombahn mit Blut und füllt letztendlich unverändert den linken Ventrikel und damit auch das Device. Durch den Abfall des linksventrikulären Drucks fällt auch der Druck im linken Vorhof und in der Lungenstrombahn. Dies führt zu einer fallenden rechtsventrikulären Nachlast und sollte somit auch den rechten Ventrikel entlasten. Bei zu

niedrigem linksventrikulären Druck wird allerdings das interventrikuläre Septum nach links verlagert. Dies führt zu einer Dilatation des Trikuspidalklappenrings und damit zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI). Diese kann sich nun wiederum ungünstig auf die rechtsventrikuläre Funktion auswirken. Die Behandlung mit einem ccfLVAD hat also sehr unterschiedliche Auswirkungen auf das rechte Herz. Diese können stabilisierend, aber auch destabilisierend sein. Das rechte Herz wird als Achillesferse der LVAD-Therapie angesehen. Akut nach Implantation eines LVADs kann ein Rechtsherzversagen zum Schock führen³⁹. Und auch langfristig wirkt sich eine Insuffizienz des rechten Herzens ungünstig auf die Prognose von LVAD-Patienten aus⁴⁰.

1.8 Bridge to transplantation

Die Wartezeit auf ein Herz ist je nach nationalem Allokationssystem sehr unterschiedlich. In Deutschland kann sie selbst bei hochdringlicher Listung mehrere Monate betragen. Wenn sich während dieser Zeit die Situation des Patienten weiter verschlechtert bleibt häufig nur die Implantation eines ccfLVAD. Nach Implantation des Gerätes und entsprechender Stabilisierung kann der Patient wieder zur Transplantation gelistet werden. Mittlerweile werden > 40% aller weltweiten Herztransplantation bei Patienten mit Ventrikulärem Assist Device vorgenommen⁴¹. Bei dieser Form der mechanischen Überbrückung vor der Herztransplantation spricht man von *Bridge to Transplantation*.

1.9 Destination therapy

Bei Vorliegen von Kontraindikationen kann die Herztransplantation für einige Patienten unmöglich sein⁴². Bei einigen dieser Patienten mit Advanced Heart Failure die sich trotz optimaler medikamentöser und ggf. chirurgischer Therapie nicht stabilisieren lassen kann die Implantation eines ccfLVAD als Behandlungsoption erwogen werden. Diese Behandlung kann dann die Mortalität reduzieren und Symptome nachhaltig bessern und ist deshalb in aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinien empfohlen¹. Bei einer solchen Implantation ohne Möglichkeit der nachfolgenden Herztransplantation spricht man von einer *Destination Therapy*.

1.10 Bridge to Recovery und LVAD-Explantation

Die Implantation von LVADs erfolgte primär akut, um Patienten mit progredientem Herzversagen zu retten und eine spätere Herztransplantation möglich zu machen. Bei einigen so behandelten Patienten konnte dann aber eine nachhaltige Besserung der myokardialen Funktion nachgewiesen werden⁴³. Diese Befunde führten zum Konzept der Explantation des Devices nach myokardialer Erholung. Da der Grad der Erholung aktuell nicht sicher

vorausgesagt werden kann, rekrutieren sich die Patienten aus der Gruppe von Patienten, die auf eine Herztransplantation warten (Bridge to Transplantation) und den Patienten, denen das LVAD eigentlich als dauerhafte Unterstützung implantiert wurde (Bridge to Destination). Erste Erfolge mit der Explantation stammen aus den 90er Jahren. Damals wurden überwiegend pulsatile Systeme ausgebaut⁴⁴⁻⁴⁶. Mittlerweile wurden auch zahlreiche Studien veröffentlicht, die erfolgreiche Explantationen bei Patienten mit cfLVADs und ccfLVADs beschreiben⁴⁷⁻⁴⁹. Insgesamt ist die Zahl der für eine LVAD-Explantation in Frage kommenden Patienten aber gering. Bei den bisherigen Studien zu LVAD Explantationen handelt es sich überwiegend um Single-Center-Analysen mit jeweils deutlich weniger als 100 Explantationen. In einem großen US-Register lag die Häufigkeit der LVAD-Explantation wegen myokardialer Erholung bei 5 % aller LVAD-Patienten⁵⁰. In prospektiven Studien mit entsprechend vorselektierten Patienten wurden aber auch deutlich höhere Explantationsraten erreicht^{48,51}. Die hier eingeschlossenen Patienten wurden auch am LVAD bezüglich ihrer Herzinsuffizienz intensiv medikamentös behandelt. Es ist davon auszugehen, dass diese Therapie die Möglichkeit der Explantation begünstigt hat.

Bekannte Prädiktoren für eine myokardiale Erholung und entsprechend für eine erfolgreiche Explantation sind ein jüngeres Alter, eine kurze Anamnese der Herzinsuffizienz vor Implantation und eine nicht ischämische Genese des Herzversagens^{47,50}.

Die klinische Entscheidung, wann eine Erholung nachhaltig ist und ob eine Explantation möglich ist, bleibt im Einzelfall schwierig. Die resultierende Konsequenz ist ein größerer herzchirurgischer Eingriff. Sollte die Leistung des Herzens überschätzt worden sein, so könnte sich die klinische Situation des Patienten nach der Explantation zügig verschlechtern. Ein kardiogener Schock und eine Notfall-Reimplantation des Devices wären die Folge. Neben diesem Risiko ist aber auch eine langsame Verschlechterung nach Explantation möglich. Sollte die Herzinsuffizienz zurückkehren, könnte der Patient langsam progrediente Symptome zeigen und sich nach einiger Zeit wieder mit dem Vollbild eines Advanced Heart Failure vorstellen. Um das Risiko des Eingriffs bzw. die Herzfunktion vor Explantation besser abschätzen zu können, sind verschiedene Voruntersuchungen vorgeschlagen worden. Hierzu gehören echokardiographische Methoden, Belastungstests und Rechtsherzkatheteruntersuchungen^{48,49,51,52}.

1.11 Fragestellung und Zielsetzung

Am Deutschen Herzzentrum Berlin werden jährlich ca. 120 Patienten mit einem ccfLVAD versorgt. Die Patienten werden entsprechend interner Standards auch nach Implantation intensiv mit moderner, konservativer Herzinsuffizienztherapie behandelt. Echokardiographische Untersuchungen werden in regelmäßigen Abständen nach standardisiertem Protokoll

durchgeführt. Abhängig von der Klinik und den vorliegenden Befunden sowie weiteren Untersuchungsergebnissen werden bei Nachweis einer ausgeprägten und mutmaßlich nachhaltigen Besserung der myokardialen Funktion und Herzklappenfunktion ccflVAD-Explantationen durchgeführt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten die Ergebnisse dieser Standards wissenschaftlich evaluiert werden. Ein besonderer Fokus lag dabei auf folgenden Schwerpunkten:

1. Auswirkung der intensiven Herzinsuffizienztherapie inklusive Gabe eines ARNI auf Patienten mit ccflVAD. Zielsetzung war die Analyse der Verträglichkeit der Behandlung und der ggf. vorliegenden prognostischen Auswirkungen. Außerdem sollten strukturelle Veränderungen des Herzens unter dieser Therapie mittels Echokardiographie erfasst und analysiert werden.
2. Rechtsventrikuläre Funktion und TI am LVAD sind für den langfristigen Outcome der Patienten von großer Bedeutung. Die Auswirkungen der ccflVAD-Implantation auf das rechte Herz sollte mit Hilfe echokardiographischer Methoden evaluiert werden. Von besonderer Bedeutung war dabei auch die Entwicklung einer TI.
3. Bei ausgeprägter Besserung der myokardialen Funktion erfolgt die Explantation von ccflVADs nach eingehender Evaluation mittels eines vordefinierten Protokolls. Dieses Vorgehen und die daraus resultierenden Erfahrungen sollten ausgewertet und interpretiert werden.

Mit der vorliegenden Arbeit sollten somit neue Erkenntnisse über die Veränderungen erlangt werden, die ein Herz unter Entlastung mittels ccflVAD durchmacht.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Aktuelle medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit linksventrikulärem Assist Device

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F. Safety of contemporary heart failure therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *Journal of Cardiac Failure* 2021;27(12):1328-1336.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Eine optimale Herzinsuffizienztherapie nach Implantation eines ccflVADs sollte die Entlastung des linken Ventrikels verbessern und somit eine Rückbildung der Dilatation (Reverse Remodeling) unterstützen. Diese Behandlung wird deshalb in aktuellen Leitlinien und Konsensus-Dokumenten empfohlen. Es liegen aber wenig Daten zu den Effekten und zur Verträglichkeit vor. Insbesondere die neuen Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) sind bei ccflVAD-Patienten kaum untersucht. In diese retrospektive Studie wurden 257 Patienten nach ccflVAD-Implantation eingeschlossen. Sie erhielten moderne Herzinsuffizienztherapie, die nach einem festgelegten Schema langsam gesteigert wurde. Es wurde eine intensive konservative Herzinsuffizienztherapie erzielt (Betablocker 85 %, Angiotensin-inhibierende Medikamente (ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker, ARNI) 90 %, Aldosteron-Inhibitoren 80 %). Die Medikation wurde insgesamt gut vertragen. Ursache für ein nicht Ansetzen, nicht Steigern oder Beenden einer Herzinsuffizienzmedikation war insbesondere eine symptomatische und asymptomatische Hypotension, bei Aldosteron-Antagonisten auch erhöhte Retentionswerte. Nach Propensity Matching wurden außerdem 83 Patienten mit ARNI-Therapie mit 83 Patienten ohne ARNI-Therapie verglichen. Zwischen den beiden Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied in den Hospitalisationsraten oder im 1-Jahres-Überleben (97 % (95%iges Konfidenzintervall: 94–100 %) vs. 88 % (95%iges Konfidenzintervall: 80–96 %)).

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine moderne Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit ccflVAD möglich und gut verträglich ist. Das gilt auch für die Behandlung mit einem ARNI.

(Verfasst durch den Autor in Anlehnung an die Quelle)

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F.

Safety of contemporary heart failure therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices.

Journal of Cardiac Failure 2021;27(12):1328-1336.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F.

Safety of contemporary heart failure therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices.

Journal of Cardiac Failure 2021;27(12):1328-1336.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F.

Safety of contemporary heart failure therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices.

Journal of Cardiac Failure 2021;27(12):1328-1336.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F.

Safety of contemporary heart failure therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices.

Journal of Cardiac Failure 2021;27(12):1328-1336.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F.

Safety of contemporary heart failure therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices.

Journal of Cardiac Failure 2021;27(12):1328-1336.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F.

Safety of contemporary heart failure therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices.

Journal of Cardiac Failure 2021;27(12):1328-1336.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F.

Safety of contemporary heart failure therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices.

Journal of Cardiac Failure 2021;27(12):1328-1336.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F.

Safety of contemporary heart failure therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices.

Journal of Cardiac Failure 2021;27(12):1328-1336.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F.

Safety of contemporary heart failure therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices.

Journal of Cardiac Failure 2021;27(12):1328-1336.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.06.007>

2.2 Serielle echokardiographische Erfassung des kardialen Remodelings bei Patienten mit linksventrikulärem Assist Device

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J. Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography. *Echocardiography J* 2022;1-11.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Es existieren nur wenige Daten zu kardialen Veränderungen unter ccflVAD-Therapie. Ziel der Arbeit war die strukturierte echokardiographische Untersuchung von Patienten vor und nach ccflVAD-Implantation. Insgesamt wurden 512 Echokardiographien analysiert, davon 216 präoperativ, 156 nach 6 Monaten und 140 ein Jahr nach der Implantation. Unter ccflVAD-Therapie kam es zu einer deutlichen Abnahme der Größe des linken Ventrikels, zu einer Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion und zu einer signifikanten Abnahme der Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Der rechte Ventrikel zeigte eine Abnahme der longitudinalen Kontraktion. Die globale rechtsventrikuläre Funktion blieb unverändert. Eine Aortenklappeninsuffizienz nahm über die Dauer der ccflVAD-Therapie zu.

Nach 6 Monaten zeigten 9 Patienten, nach 12 Monaten sogar 21 Patienten eine Erholung der linksventrikulären Funktion, die für eine potentielle LVAD-Explantation ausreichend sein könnte. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass es unter ccflVAD-Therapie zu erheblichen Veränderungen in der kardialen Geometrie und Funktion kommt. Ungünstige Veränderungen wie die Entwicklung einer Aortenklappeninsuffizienz können den Langzeitverlauf am LVAD erschweren. Günstige Entwicklungen wie die Verkleinerung des linken Ventrikels und Besserung seiner Funktion können eine spätere Explantation möglich machen.

(Verfasst durch den Autor in Anlehnung an die Quelle)

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Cardiac Remodeling in Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices Assessed by Serial Echocardiography

Echocardiography J 2022;1-11.

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.15338>

2.3 Entwicklung der Trikuspidalklappeninsuffizienz und rechtsventrikulären Funktion nach Implantation von linksventrikulären Assist Devices

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J. Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2021;10:364–374.

DOI: <https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Rechtsherzinsuffizienz und moderate oder schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) nach ccflVAD-Implantation ist mit einer eingeschränkten Prognose assoziiert. In dieser Studie wurden die Daten von Patienten nach ccflVAD-Implantation retrospektiv ausgewertet. Bei 102 Patienten lagen die echokardiographischen Befunde vor und 6 Monate nach der Implantation vor. Die Implantation des ccflVAD führte zu einer Abnahme der longitudinalen Funktion des rechten Ventrikels (gemessen mittels *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*, TAPSE). Die globale Funktion des rechten Ventrikels (gemessen mittels *Fractional Area Change*, FAC) blieb aber erhalten. Die präoperative TI der Patienten bildete sich nach der Operation in den meisten Fällen gut zurück. Es fanden sich aber nach 6 Monaten auch 12 Patienten mit moderater und schwerer TI. Interessanterweise waren darunter auch viele Patienten, die vor der Implantation keine Trikuspidalinsuffizienz aufwiesen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich das Kontraktionsverhalten des rechten Ventrikels durch die ccflVAD-Implantation von einer longitudinalen zu einer konzentrischen Bewegung ändert. Insgesamt scheint die Implantation nicht zu einer Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion zu führen. Postoperative TI kann auftreten, die Prädiktion dieser Problematik ist aber schwierig. Präoperative Parameter inklusive echokardiographischer Parameter inklusive dem Vorliegen einer präoperativen TI scheinen das Ereignis nicht valide vorhersagen zu können.

(Verfasst durch den Autor in Anlehnung an die Quelle)

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J.

Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices

Annals of Cardiothoracic Surgery 2021;10:364–374.

<https://doi.org/10.21037/acs-2020-cfmcs-fs-0215>

2.4 Ergebnisse eines Protokolls zum Nachweis von myokardialer Erholung bei Patienten mit linksventrikulärem Assist Device (cfLVAD)

Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreysse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E. Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2019;38(4):440–448.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.001>

Im Deutschen Herzzentrum Berlin werden seit Januar 2016 alle Patienten, die für eine elektive Explantation ihres ccflVADs evaluiert werden, nach einem speziellen Protokoll untersucht. Zu diesem Protokoll gehört eine Echokardiographie in Ruhe, nach Reduktion des Pumpenflusses und nach Stopp des ccflVADs. Wenn die Patienten unter diesen Einstellungen keine Beschwerden entwickeln und der echokardiographische Befund bestimmte Parameter zeigt, folgt eine Rechtsherzkatheteruntersuchung. Dabei wird das ccflVAD erneut gestoppt. Um einen Blutrückfluss von der Aorta durch das Gerät in den linken Ventrikel zu verhindern, wird gleichzeitig der Outflow Graft mit einem Ballonkatheter vorübergehend verschlossen (Abb. 2). Wenn auch bei diesem Manöver keine Symptome auftreten und bestimmte Messwerte erfüllt werden, kann das ccflVAD explantiert werden.

In dieser Arbeit wurde das Procedere und die Ergebnisse der ersten 33 Patienten beschrieben, die mittels Echokardiographie nach Pumpenstopp untersucht wurden. Letztendlich konnten nach Evaluation bei 14 Patienten das ccflVAD erfolgreich explantiert werden.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass die Evaluation von Patienten mit ccflVAD mittels eines standardisierten Protokolls eine sichere Explantation des Devices möglich machen kann.

(Verfasst durch den Autor in Anlehnung an die Quelle)

Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreysse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E

Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices

Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38(4):440–448.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.001>

Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreysse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E

Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices

Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38(4):440–448.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.001>

Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreysse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E

Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices

Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38(4):440–448.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.001>

Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreysse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E

Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices

Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38(4):440–448.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.001>

Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreysse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E

Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices

Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38(4):440–448.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.001>

Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreysse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E

Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices

Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38(4):440–448.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.001>

Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreysse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E

Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices

Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38(4):440–448.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.001>

Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreysse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E

Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices

Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38(4):440–448.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.001>

Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreysse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E

Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices

Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38(4):440–448.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.11.001>

2.5 Erfahrungen mit einem standardisierten Protokoll zur Vorhersage einer erfolgreichen LVAD-Explantation

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J. Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Seit Januar 2016 erfolgt am Deutschen Herzzentrum Berlin die Evaluation aller Patienten, die womöglich für die Explantation eines ccflVADs in Frage kommen, nach einem streng definierten Protokoll. Dieses sieht neben einem allgemeinen Screening eine Echokardiographie unter ccflVAD-Flussreduktion und später ccflVAD-Stopp sowie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit ccflVAD-Stopp und gleichzeitiger Okklusion des Outflow Grafts mit einem Ballonkatheter vor.

Diese Arbeit analysiert retrospektiv die Ergebnisse aller bis zum März 2020 mittels des Protokolls evaluierten Patienten. Es wurden insgesamt 544 Patienten bezüglich möglicher Erholung gescreent. Insgesamt wurden 73 Echokardiographien unter Flussreduktion bzw. Pumpenstopp durchgeführt. 46 Patienten wurden nachfolgend im Herzkatheter untersucht. Letztendlich erfolgte die erfolgreiche Explantation von 21 ccflVADs. Das 1-Jahres-Überleben nach Explantation lag bei 95,2 %. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 24,9 Monate. Die Patienten waren ganz überwiegend klinisch asymptomatisch (NYHA I, 62 %; NYHA II, 29 %).

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht den günstigen längerfristigen Verlauf nach ccflVAD-Explantation, wenn die Patienten nach dem oben beschriebenen Protokoll voruntersucht und selektiert werden.

(Verfasst durch den Autor in Anlehnung an die Quelle)

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2021 Jan 9;S00225223(21)00037-4

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.001>

3. Diskussion

3.1 Das rechte Herz am ccflVAD

Die Definition des akuten Rechtsherzversagens nach LVAD-Implantation variiert in den verschiedenen Arbeiten und Leitlinien^{32,53,54}. Einheitlich wird aber von einem akuten Rechtsherzversagen gesprochen, wenn postoperativ längerfristig positiv inotrope Substanzen oder inhalatives Stickstoffmonoxid benötigt werden. In ausgeprägten Fällen ist die zusätzliche Implantation eines rechtsventrikulären Assist Devices (RVAD) notwendig. In der MOMENTUM 3 Studie, einer großen multizentrischen Studie mit dem aktuell gängigsten Device, lag die Rate der RVAD-Implantationen bei 4,1 %³².

Die Definition des späten Rechtsherzversagens nach ccflVAD-Implantation ist noch uneinheitlicher. Am genauesten ist die Beschreibung im Appendix der internationalen Datenbank Interagency Registry for Mechanical Assisted Support (IMACS). Danach liegt ein spätes Rechtsherzversagen vor, wenn > 30 Tage nach LVAD-Implantation eine Hospitalisation mit intravenöser Gabe von Inotropika und/oder Diuretika erforderlich ist und bestimmte klinische Zeichen wie Aszites/Ödeme oder Niereninsuffizienz vorliegen.

Risikofaktoren für das Auftreten eines Rechtsherzversagens am ccflVAD sind u.a. ein vorgeschädigter rechter Ventrikel, ein hoher pulmonalarterieller Druck und intraoperative Faktoren⁵⁵.

Rechtes Herz und Trikuspidalklappe lassen sich nicht unabhängig voneinander betrachten. Eine Dilatation des rechten Herzens führt zu einer Dilatation des Trikuspidalklappenrings und somit zu einer funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz. Eine unzureichende Füllung des linken Herzens bei Rechtsherzversagen verursacht den in der Einleitung erwähnten Shift des interventrikulären Septums nach links und verstärkt somit die Ringdilatation. Eine TI verursacht eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels und begünstigt darüber die Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz.

Ob bei präoperativ bestehender TI zusammen mit der ccflVAD-Implantation eine Trikuspidalklappenrekonstruktion erfolgen sollte, ist bisher nicht abschließend geklärt. Einige Arbeiten legen nahe, dass so ein spätes Rechtsherzversagen vermieden werden kann^{56,57}.

Große Register zeigten aber kein besseres klinisches Outcome bei gematchten Patientengruppen mit und ohne gleichzeitige Trikuspidalklappenrekonstruktion⁵⁸.

Unsere echokardiographischen Analysen des rechten Ventrikels vor und nach ccflVAD-Implantation zeigten eine im wesentlichen unveränderte Größe des rechten Herzens⁵⁹. Die rechtsventrikuläre longitudinale Funktion, gemessen mit Hilfe der *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE), nahm nach Implantation deutlich ab. Dies könnte für ein regelhaftes Abfallen der rechtsventrikulären Funktion nach LVAD-Implantation sprechen. Allerdings misst dieser Parameter ausschließlich die longitudinale Funktion, also die

Verkürzung in Längsachse. Es ist bekannt, dass die TAPSE nach herzchirurgischen Eingriffen abfällt.⁶⁰ Erklärt wird dies mit einer Änderung im Kontraktionsablauf, u.a. durch das eröffnete Perikard^{60,61}. Als einfacher globaler Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion hat sich die *Fractional Area Change* (FAC) etabliert. Sie zeigte in unserer Arbeit keine signifikanten Veränderungen nach LVAD-Implantation.

Eine präoperativ bestehende Trikuspidalklappeninsuffizienz kann sich nach LVAD-Implantation auch ohne Trikuspidalklappenrekonstruktion erheblich zurückbilden⁶². Verbleibt aber eine höhergradige TI nach LVAD-Implantation, so ist dies mit einem ungünstigen Outcome assoziiert⁶². Trotzdem konnte in den o.g. Registern keine Besserung der Prognose durch eine perioperative Trikuspidalklappenrekonstruktion nachgewiesen werden. Unsere Arbeiten können dieses Phänomen erklären^{59,63}. Auch in unserer Untersuchung zeigte sich meist eine erhebliche Besserung der präoperativen TI durch die isolierte ccflVAD-Implantation. Einige Patienten hatten aber nach ccflVAD-Implantation eine signifikante TI. Von diesen Patienten mit signifikanter TI nach 6 Monaten hatten aber viele präoperativ keine wesentliche TI. Die Insuffizienz hatte sich also unter der linksventrikulären Entlastung neu gebildet. Dies wurde vermutlich durch den o.g. Septum-Shift nach links bei niedrigem linksventrikulären Druck begünstigt. Hätte man also bei allen Patienten mit präoperativer signifikanter TI eine Rekonstruktion der Klappe durchgeführt, so wären viele Patienten behandelt worden, die auch so nach 6 Monaten keine TI mehr hatten. Andererseits hätte man einige Patienten, die nach 6 Monaten eine neue TI entwickelt hatten, nicht operativ therapiert.

Zusammenfassend bleibt das Zusammenspiel zwischen Trikuspidalklappe und rechtem Ventrikel insbesondere bei gleichzeitiger linksventrikulärer Entlastung durch mechanische Kreislaufunterstützung komplex. Der einfache Ansatz einer Klappenrekonstruktion wie auch die Idee einer einfachen rechtsventrikulären Funktionsbestimmung mittels longitudinaler Messung wird dem nicht gerecht.

3.2 Das linke Herz am ccflVAD, Reverse Remodeling

Herzinsuffizienz kann nicht allein als eine einfache Störung der myokardialen Kontraktion verstanden werden. Der Begriff *Remodeling* beschreibt vielmehr einen komplexen Veränderungsprozess des Herzens. Verschiedene Noxen wie Inflammation, Ischämie, Druck- und Volumenbelastung aktivieren molekulare, zelluläre und interstitielle Prozesse. Diese münden dann in einer Änderung von Größe, Form und Funktion des Herzens. Zu den resultierenden strukturellen Veränderungen gehört eine Änderung der ventrikulären Geometrie, eine Zunahme der Herzmasse, eine Dilatation der Herzhöhlen sowie die o.g. funktionellen Klappeninsuffizienzen.⁶ Die Beendigung dieses maladaptiven Remodeling-Prozesses und letztendlich sogar seine Umkehr wird als Reverse Remodeling beschrieben⁶⁴.

Für jede moderne Herzinsuffizienztherapie, für die eine Besserung des Outcomes (reduzierte Hospitalisationsraten, verlängertes Überleben) beschrieben wurde, konnte auch ein Reverse Remodeling i.S. einer Normalisierung der Herzgröße und/oder Geometrie nachgewiesen werden. Das gilt u.a. für Betablocker, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Aldosteron-Inhibitoren, Sacubitril/Valsartan und SGLT2-Inhibitoren^{6,65-70}.

Das linksventrikuläre Assist Device bietet nun mehrere theoretische Vorteile, die zu einem Reverse Remodeling beitragen können. Das LVAD führt zu einer erheblichen hämodynamischen Stabilisierung. Ein sonst in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie übliches Problem, die Hypotension unter Herzinsuffizienzmedikation besteht meist nicht. Vielmehr benötigen viele Patienten mit ccflVAD eine begleitende antihypertensive Therapie.³² Wenn diese Therapie mit o.g. Medikamenten durchgeführt wird, kann begleitend die vorliegende Herzinsuffizienz behandelt werden. Auch werden häufig hohe Dosen der o.g. Medikamente toleriert. Diese aggressive Herzinsuffizienztherapie könnte die Erholung des Myokards begünstigen und wurde deshalb von einigen Autoren propagiert^{48,51}. In den entsprechenden Studien erfolgte die Behandlung allerdings nur bei ausgewählten Patienten, die für eine spätere LVAD-Explantation in Frage kamen. In unserer Arbeit wurde bei allen Patienten, die zwischen 2015 und 2019 mit einem ccflVAD behandelt wurden, eine Herzinsuffizienztherapie nach einem speziellen Titrationsschema begonnen und gesteigert. Zu dieser Therapie zählte auch Sacubitril/Valsartan, für welches noch wenige Daten bei Patienten mit ccflVAD vorlagen. Die Behandlung wurde insgesamt sehr gut vertragen. Nebenwirkungen waren selten und gut zu kontrollieren. Es ließ sich eine hohe Dosis der entsprechenden Medikamente erreichen⁷¹.

Unter mechanischer Kreislaufunterstützung mittels ccflVAD lassen sich nicht nur hohe Dosen von Herzinsuffizienz-Medikamenten verabreichen. Durch das Absaugen von Blut aus dem Ventrikel fällt auch der linksventrikuläre Druck und so die Wandspannung. Dies kann die Druck- und Volumenbelastung des Herzens reduzieren und ein Reverse Remodeling unterstützen. Diese mechanische Entlastung führt zu multiplen Veränderungen auf zellulärer und molekularer Ebene. Dazu gehörten u.a. eine Regression der Hypertrophie der Kardiomyozyten, eine Zunahme des zellulären Kalziumeinstroms, die Reorganisation der zytoskelettalen Struktur und mitochondrialen Struktur sowie einer Reduktion von Apoptose und einer verstärkten Regeneration der Myozyten⁷². Die genannten biologischen Effekte wirken sich dann auf die myokardiale Struktur aus. Schon in Arbeiten mit cfLVADs konnte eine signifikante Reduktion des linksventrikulären Diameters und eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter mechanischer Entlastung gezeigt werden⁷³. In aktuellen Arbeiten wurde der Begriff *Responder* geprägt. Shah et al. bezeichneten damit Patienten, die auf die mechanische Entlastung mit einem Anstieg der LVEF auf $\geq 40\%$ und einem linksventrikulären enddiastolischen Diameter von ≤ 60 mm reagierten⁷⁴. Dies traf in einer größeren,

multizentrischen Arbeit auf 10 % der Patienten zu. Limitierend an diesen Daten ist die relativ geringe Dosis der verabreichten Herzinsuffizienz-Medikamente und die fehlende Information über das Vorliegen einer regelmäßigen Aortenklappenöffnung am LVAD. Diese Information ist essentiell, da eine gute LVEF bei geschlossener Aortenklappe bei LVAD-Patienten lediglich eine gute Kontraktion bei minimaler Nachlast (in das Device) beschreibt. In unserer Arbeit fand sich bei 21 von 140 Patienten, also 15 %, nach 12 Monaten eine EF \geq 45 % bei Öffnung der Aortenklappe⁶³. Diese hohe Rate an Patienten, die potentiell für eine Explantation des ccflVADs in Frage kommen, ist sicher auch durch die o.g. intensive Herzinsuffizienztherapie erklärt.

3.3 Evaluation vor Explantation eines LVAD, Protokolle und Outcome

Die elektive Explantation eines LVAD ist ein Wagnis. Durch das Device hat sich die Symptomatik des Patienten meist erheblich gebessert. Die Leistungsfähigkeit ist häufig gut, Hospitalisationen sind selten. Zwar kann der Patient durch den Eingriff von der als lästig empfundenen Tasche mit Batterien und Steuereinheit befreit werden. Außerdem sinkt das Risiko für die gefürchteten thrombembolischen Komplikationen und Infektionen erheblich. Es besteht aber, wie oben erwähnt, das Risiko eines akuten oder chronischen Rezidivs der Herzinsuffizienz. Um dieses Risiko besser einschätzen zu können, werden, je nach Standard des jeweiligen Zentrums, verschiedene Voruntersuchungen durchgeführt. Üblich ist fast immer eine Echokardiographie zur Beurteilung von Myokardfunktion und Klappenfunktion bei laufendem ccflVAD. In dieser Konstellation ist das Herz allerdings entlastet. Das Blut wird von der Pumpe aus dem linken Ventrikel in die Aorta gepumpt. Der Ventrikel arbeitet also partiell oder komplett mit sehr niedriger Nachlast. Wird das Device gestoppt kann eine normale Belastung des Herzens simuliert werden. Bei modernen ccflVADs besteht hier allerdings ein Problem: Bei stehender Pumpe kann das Blut zurück von der Aorta in den linken Ventrikel fließen^{75,76}. Dieser Rückfluss kann bis zu 2 l/min betragen und so signifikant die Füllungseigenschaften und damit die Belastung des Herzens beeinflussen.⁷⁶ Die Beurteilung der Myokardfunktion ist also verfälscht. Einige Gruppen haben versucht, dieses Phänomen durch eine möglichst niedrige Drehzahl des cfLVADs oder ccflVADs zu umgehen. Die niedrige Drehzahl führt zu einem geringen antegraden Fluss, von dem postuliert wird, dass er in etwa dem retrograden Fluss entspricht^{75,77}. Somit bestünde in der Summe kein Vorwärts- und kein Rückwärtsfluss über das Gerät. Es wären physiologische Bedingungen geschaffen. Tatsächlich geht dieser Ansatz von einer Annahme aus, die nicht immer zutreffen muss. So ist der Rückfluss über das Gerät stark von der Nachlast und somit vom Blutdruck des Patienten abhängig. Dieser Faktor muss bei dem o.g. Ansatz ignoriert werden.

In unserem Zentrum wurde ein anderer Ansatz gewählt. Um den Rückfluss sicher auszuschließen wird der Outflow Graft mit einem Ballonkatheter passager verschlossen⁷⁸. So kann eine künstliche Belastung und Entlastung des linken Ventrikels während des Tests ausgeschlossen werden.

Einige Gruppen haben außerdem die Durchführung von Belastungsuntersuchungen in die Evaluation einer myokardialen Erholung und ggf. LVAD-Explantation integriert^{48,49,51,52}. So war z.B. bei der Studie von Birks et al. eine Gehstrecke von > 450 Metern in einem 6-Minuten-Gehtest plus einer maximalen Sauerstoffaufnahme von > 16 ml/min*kg Voraussetzung für eine elektive Explantation⁴⁸. Die körperliche Belastbarkeit ist allerdings auch von vielen nicht kardialen Faktoren abhängig. So können muskuläre Dekonditionierung oder auch orthopädische oder pneumologische Limitationen die körperliche Leistungsfähigkeit einschränken. In unseren Studien haben wir uns deshalb darauf beschränkt, einen guten klinischen Zustand (keine Dekompensation, kein aktives internistisches Problem) vorauszusetzen. Auf eine Belastungsuntersuchung haben wir verzichtet^{79,80}. Dieses Vorgehen passt auch zu neueren Studien, u.a. aus der Gruppe um Frau Birks. In der aktuellen multizentrischen Studie wurde zwar noch eine Spiroergometrie durchgeführt. Das Ergebnis war aber kein Kriterium für die Explantation⁵¹.

Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung ist in der Lage, die Füllungsdrücke des Herzens und das Herzzeitvolumen exakt zu bestimmen. Diese Diagnostik ist deshalb vor Explantation in vielen Zentren Standard^{49,51,52}. Festgelegte Grenzwerte, die für einen optimalen Explantationserfolg sprechen, liegen allerdings nicht vor. Auch besteht keine Einigkeit, ob diese Untersuchung bei laufender Pumpe, bei reduziertem Pumpenfluss oder bei gestoppter Pumpe erfolgen soll. Das o.g. Problem des Rückflusses durch das LVAD besteht auch bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung. Birks et al. haben deshalb versucht, den Fluss über das Device mittels Kontrastmittelgabe abzuschätzen und den Fluss entsprechend zu justieren⁸¹. Das in unserem Zentrum etablierte Protokoll zur Evaluation einer eventuell möglichen ccfLVAD-Explantation verläuft in drei Schritten^{79,80}. Alle Patienten, die sich ambulant im DHZB vorstellen, werden bei jedem Vorstellungstermin auf eine mögliche, nachhaltige myokardiale Erholung gescreent. Zu den Screeningkriterien gehört unter anderem eine gute körperliche Verfassung und klinische Stabilität, aber auch eine LVEF $\geq 45\%$ und der Ausschluss von moderaten oder schweren Klappenvitien. Wenn die Kriterien erfüllt sind wird eine Echokardiographie bei normaler ccfLVAD-Einstellung, bei reduziertem Fluss der Pumpe und bei Pumpenstopp durchgeführt. Wenn der Patient unter diesen Bedingungen asymptomatisch bleibt und sich die echokardiographischen Parameter nicht signifikant verschlechtern wird eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Diese erfolgt bei normalem Fluss der Pumpe und bei Pumpenstopp. Während des Pumpenstopps wird der Outflow Graft mit einem

Ballonkatheter verschlossen. Sollte diese Untersuchung keinen Hinweis auf erhöhte Füllungsdrücke ergeben wird die Pumpe explantiert^{79,80}.

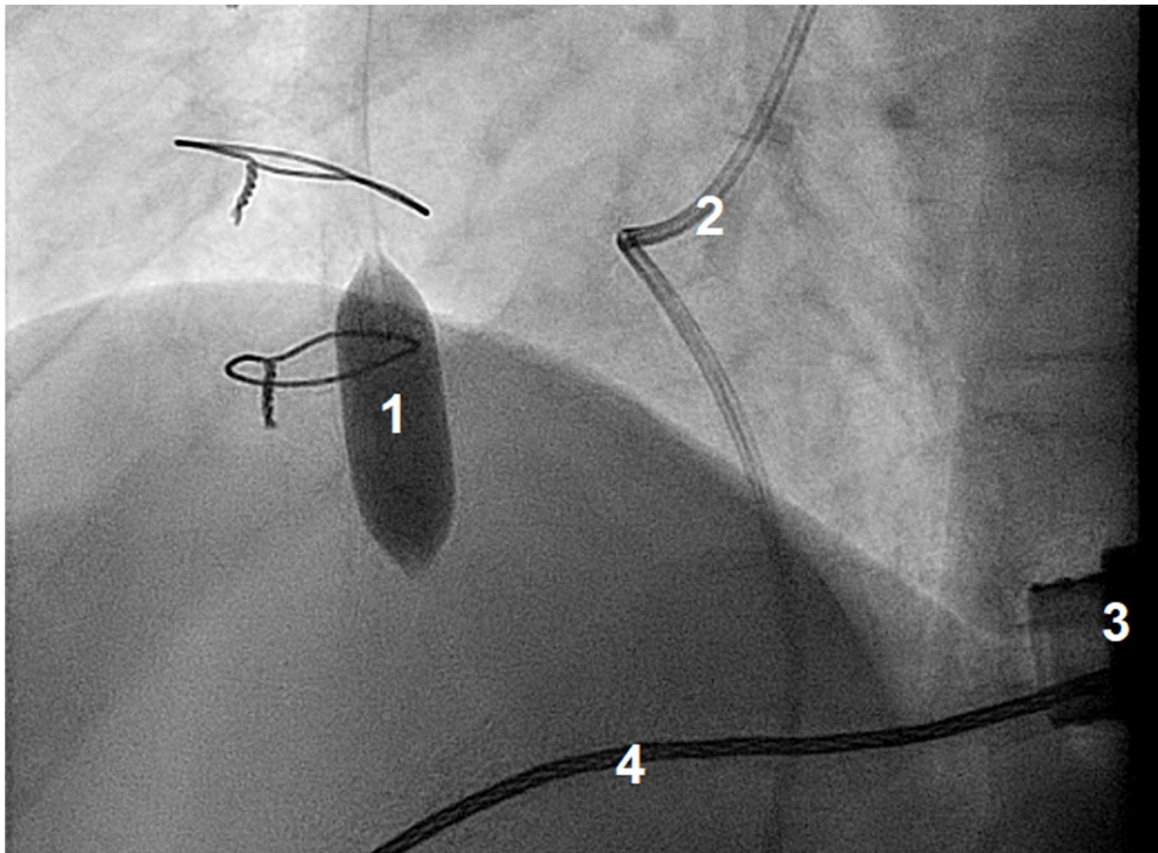


Abbildung 2: Durchleuchtungsbild während eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit passagerem Verschluss des Outflow-Grafts. 1 = Ballonkatheter im Outflow Graft, 2 = Rechtsherzkatheter, 3 = ccflVAD, 4 = Driveline.

Die Besonderheit dieses Protokolls liegt in der starken Standardisierung, die schon im Screening aller Patienten nach LVAD-Implantation beginnt. Weiterhin ist die Okklusion des Outflow Grafts und gleichzeitige hämodynamische Evaluation so noch nicht beschrieben worden. Besonders ist auch, dass bei Vorliegen von vordefinierten Kriterien eine Explantation durchgeführt wird. Diese klare Abfolge mit entsprechenden Ausschlusskriterien lassen viele Studien zu diesem Thema vermissen.

3.4 LVAD-Explantation und Outcome

Die ccflVAD-Explantation erfolgt an der Herz-Lungen-Maschine. Üblich ist in vielen Zentren eine mediane Sternotomie und Entfernung des gesamten Device inklusive des Outflow Grafts⁵². Der dadurch entstehende Defekt im Apex des linken Ventrikels wird dann mit einem Perikardflicken, einem sogenannten *Patch* verschlossen. Diese Technik führt zu einem weiteren Verlust von weiterem myokardialen Gewebe und zu einer Veränderung der linksventrikulären

Geometrie. Schneller und weniger traumatisch ist die Verwendung eines Stöpsels (*Plug*), der nach Entfernung des Devices in den apikalen Nahtring eingebracht werden kann (Abb. 3). Diese Methode wurde in unserem Zentrum etabliert und mittlerweile von zahlreichen Zentren weltweit übernommen^{82,83}. Sämtliche in den beiden oben erwähnten Arbeiten durchgeführten Explantationen erfolgten nach dieser Methode^{79,80}.

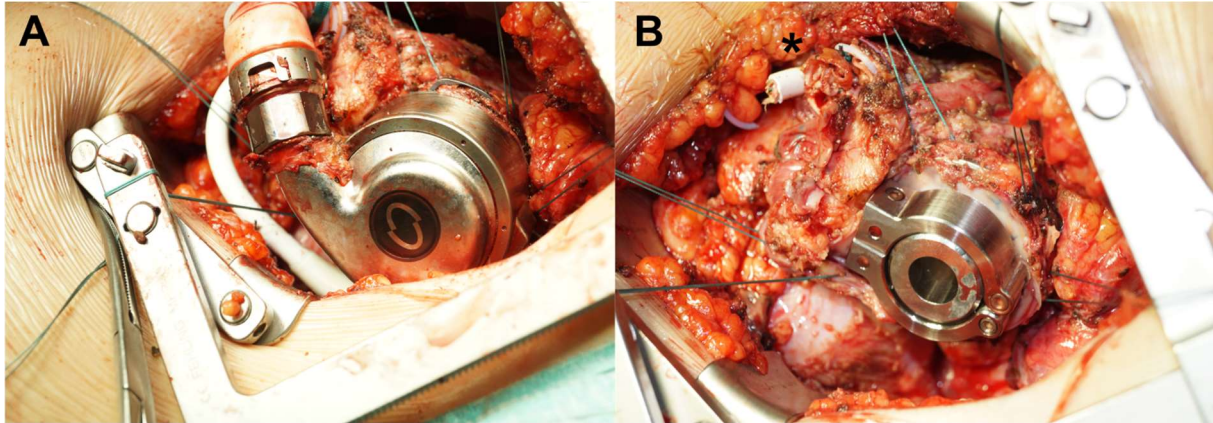


Abbildung 3. A. Linksanteriore Thorakotomie. ccflVAD mit Teilen des Outflow Grafts und der Driveline vor Explantation. B. LVAD wurde explantiert. Apikaler Plug ist platziert. Oben im Bild sind Reste von Driveline und Outflow Graft sichtbar (*).

Ziel der Explantation ist ein langfristiges Überleben ohne Rückkehr von Symptomen einer Herzinsuffizienz. Die Methode steht dabei in direkter Konkurrenz zur LVAD-Therapie, welche mittlerweile ein exzellentes 2-Jahres-Überleben aufweist (s.o.). Große Studien oder Metaanalysen zum Outcome nach cfLVAD-Explantation liegen nicht vor. Eine prospektive, multizentrische Arbeit mit 19 explantierten Patienten ergab ein 90%iges Überleben ohne Herztransplantation oder erneute LVAD-Implantation nach einem Jahr bzw. 77 % nach zwei und drei Jahren⁵¹. In einer anderen Arbeit mit 20 Patienten lag das Überleben ohne Herztransplantation oder Re-Implantation nach 42 Monaten bei 74 %⁸⁴.

In unserer Arbeit haben wir das Ergebnis von insgesamt 21 ccflVAD-Explantationen genauer untersucht. Alle Patienten waren nach dem erwähnten Protokoll evaluiert und mittels Plug explantiert worden. Die Patienten waren im Median 2 Tage auf der Intensivstation. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts lag im Median bei 13 Tagen. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 0 %. Das 1-Jahres-Überleben lag bei 95 %. Eine Patientin verstarb nach 222 Tagen. Sie hatte die verordnete Herzinsuffizienztherapie selbständig abgesetzt. Alle anderen Patienten waren nach einem Median von 24 Monaten noch am Leben. Über 90 % hatten keine Symptome einer Herzinsuffizienz bei leichter bzw. moderater Belastung. Die LVEF der Patienten lag bei 47 ± 11 %. Essentiell für diese guten Ergebnisse ist ein Fortsetzen der begonnenen Herzinsuffizienztherapie. So hatte die einzige Patientin in unserer Arbeit die nach Explantation verstarb ihre Medikation abgesetzt und sich nicht zu den geplanten Kontrollterminen vorgestellt.

Die Ergebnisse unserer Arbeiten aber auch der externen Studien verdeutlichen, dass eine LVAD-Explantation nach eingehender Evaluation ein sicheres Verfahren ist und den entsprechenden Patienten angeboten werden sollte.

4. Zusammenfassung

Die Implantation eines modernen ccflVAD hat sich zu einer etablierten Methode zur Therapie des Advanced Heart Failure entwickelt. Sie ermöglicht die zügige Stabilisierung der Situation, erhebliche Besserung der Symptomatik und Verlängerung des Überlebens. Neben der Überbrückung der Zeit bis zur Herztransplantation hat sich die ccflVAD-Implantation auch als langfristige Therapie (*Destination Therapy*) durchgesetzt.

Unter mechanischer Entlastung des linken Ventrikels kommt es zu erheblichen Veränderungen der myokardialen Struktur. Der rechte Ventrikel verändert seinen Kontraktionsablauf. Die longitudinale Bewegung nimmt ab. Dieser Effekt wird durch eine vermehrte Einwärtsbewegung kompensiert. Die Größe des rechten Herzens bleibt im Wesentlichen stabil.

Klappeninsuffizienzen (z.B. der Trikuspidalklappe) können sich erheblich verbessern, aber auch neu auftreten.

Der linke Ventrikel verkleinert sich und zeigt eine gebesserte Kontraktion. Diese kann in einigen Fällen, insbesondere unter intensiver Herzinsuffizienztherapie, so nachhaltig sein, dass eine Explantation des ccflVAD erwogen werden kann.

Für die Evaluation vor ccflVAD-Explantation stehen verschiedenste Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Gängig ist eine Echokardiographie, gelegentlich auch eine Belastungsuntersuchung und häufig eine zusätzliche Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Wenn die Patienten standardisiert nach einem entsprechenden Protokoll untersucht werden und spezifische Kriterien erfüllen ist eine Explantation mit niedrigem Risiko und gutem Langzeit-Outcome möglich.

Zukünftige Arbeiten auf diesem Feld müssen sich noch intensiver mit der Interaktion beider Ventrikel am ccflVAD beschäftigen. Auch wäre eine einheitliche Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion und Definition des Rechtsherzversagens für zukünftige Forschungsprojekte sehr hilfreich.

Da zur Explantation von ccflVADs überwiegend Daten aus einzelnen Zentren vorliegen und sich große Register mit dem Thema nur am Rande beschäftigen, ist ein globales Register zum myokardialen Reverse Remodeling am LVAD und zur LVAD-Explantation dringend sinnvoll. Letzteres wird gerade unter unserer Beteiligung etabliert.

5. Literatur

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, ESC Scientific Document Group, Boer RA de, Christian Schulze P, Abdelhamid M, Aboyans V, Adamopoulos S, Anker SD, Arbelo E, Asteggiano R, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Borger MA, Budts W, Cikes M, Damman K, Delgado V, Dendale P, Dilaveris P, Drexel H, Ezekowitz J, Falk V, Fauchier L, Filippatos G, Fraser A, Frey N, Gale CP, Gustafsson F, Harris J, Iung B, Janssens S, Jessup M, Konradi A, Kotecha D, Lambrinou E, Lancellotti P, Landmesser U, Leclercq C, Lewis BS, Leyva F, Linhart A, Løchen M-L, Lund LH, Mancini D, Masip J, Milicic D, Mueller C, Nef H, Nielsen J-C, Neubeck L, Noutsias M, Petersen SE, Sonia Petronio A, Ponikowski P, Prescott E, Rakisheva A, Richter DJ, Schlyakhto E, Seferovic P, Senni M, Sitges M, Sousa-Uva M, Tocchetti CG, Touyz RM, Tschoepe C, Waltenberger J, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gardner RS, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021;**42**:3599–3726.
2. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016;**13**:368–378.
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233–271.
4. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017;**3**:7–11.
5. Just IA, Schoenrath F, Passinger P, Stein J, Kemper D, Knosalla C, Falk V, Knierim J. Validity of the 6-Minute Walk Test in Patients with End-Stage Lung Diseases Wearing an Oronasal Surgical Mask in Times of the COVID-19 Pandemic. *Respiration* 2021;**100**:594–599.

6. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:569–582.
7. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Bulkley BH. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: A study in the rat model. *Journal of the American College of Cardiology* 1985;**5**:1355–1362.
8. Anversa P, Olivetti G, Capasso JM. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 1991;**68**:7–16.
9. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;**31**:63–75.
10. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretsky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;**82**:1724–1729.
11. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:1201–1206.
12. McClure SJ, Caruana L, Davie AP, Goldthorp S, McMurray JJ. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care. *BMJ* 1998;**317**:516–519.
13. Asch FM, Medvedofsky D. Functional mitral regurgitation. *Curr Opin Cardiol* 2020;**35**:464–473.
14. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KMJ, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2331–2336.
15. Tsuda T. Clinical Assessment of Ventricular Wall Stress in Understanding Compensatory Hypertrophic Response and Maladaptive Ventricular Remodeling. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;**8**:122.
16. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. *The American Journal of Cardiology* 2005;**96**:11–17.

17. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2001;**3**:315–322.
18. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1505–1535.
19. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. beta-Blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002;**287**:883–889.
20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709–717.
21. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1667–1675.
22. Gavras H, Faxon DP, Berkoben J, Brunner HR, Ryan TJ. Angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1978;**58**:770–776.
23. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, Díez J, Formiga F, Manito N. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:754499.
24. Cappetta D, De Angelis A, Bellocchio G, Telesca M, Cianflone E, Torella D, Rossi F, Urbanek K, Berrino L. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Heart Failure: A Bedside-to-Bench Journey. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:810791.
25. Liotta D, Hall CW, Henly WS, Cooley DA, Crawford ES, DeBakey ME. PROLONGED ASSISTED CIRCULATION DURING AND AFTER CARDIAC OR AORTIC SURGERY. PROLONGED PARTIAL LEFT VENTRICULAR BYPASS BY MEANS OF INTRACORPOREAL CIRCULATION. *Am J Cardiol* 1963;**12**:399–405.

26. Griffith BP, Hardesty RL, Kormos RL, Trento A, Borovetz HS, Thompson ME, Bahnson HT. Temporary Use of the Jarvik-7 Total Artificial Heart before Transplantation. *N Engl J Med* 1987;**316**:130–134.
27. Portner PM, Oyer PE, Pennington DG, Baumgartner WA, Griffith BP, Frist WR, Magilligan DJ, Noon GP, Ramasamy N, Miller PJ, Jassawalla JS. Implantable electrical left ventricular assist systems: Bridge to transplantation and future. *The Annals of Thoracic Surgery* 1989;**47**:142–150.
28. DeRose JJ, Umana JP, Argenziano M, Catanese KA, Gardocki MT, Flannery M, Levin HR, Sun BC, Rose EA, Oz MC. Implantable Left Ventricular Assist Devices Provide an Excellent Outpatient Bridge to Transplantation and Recovery. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;**30**:1773–1777.
29. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH, HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;**357**:885–896.
30. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Ullisney KL, Baldwin JT, Young JB. Third INTERMACS Annual Report: The evolution of destination therapy in the United States. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2011;**30**:115–123.
31. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK, Copeland H, Takeda K, Fernandez FG, Badhwar V, Habib RH, Jacobs JP, Koehl D, Kirklin JK, Pagani FD, Cowger JA. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg* 2021;**111**:778–792.
32. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatrooles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device — Final Report. *N Engl J Med* 2019;**380**:1618–1627.
33. Rogers JG, Pagani FD, Tatrooles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier

- OH, Milano CA. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med* 2017;**376**:451–460.
34. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V, Haas DC, O’Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;**66**:1747–1761.
35. 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, Pappalardo 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:ezz098.
36. Gustafsson F, Shaw S, Lavee J, Saeed D, Pya Y, Krabatsch T, Schmitto J, Morshuis M, Chuang J, Damme L, Zimpfer D, Garbade J. Six-month outcomes after treatment of advanced heart failure with a full magnetically levitated continuous flow left ventricular assist device: report from the ELEVATE registry. *European Heart Journal* 2018;**39**:3454–3460.
37. Hernandez GA, Breton JDN, Chaparro SV. Driveline Infection in Ventricular Assist Devices and Its Implication in the Present Era of Destination Therapy. *Open J Cardiovasc Surg* 2017;**9**:1179065217714216.
38. Zinoviev R, Lippincott CK, Keller SC, Gilotra NA. In Full Flow: Left Ventricular Assist Device Infections in the Modern Era. *Open Forum Infectious Diseases* 2020;**7**:ofaa124.
39. Lampert BC, Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015;**34**:1123–1130.
40. Kapelios CJ, Charitos C, Kaldara E, Malliaras K, Nana E, Patsios C, Repasos E, Tsamatsoulis M, Tomanidis S, Nanas JN. Late-onset right ventricular dysfunction after mechanical support by a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2015;**34**:1604–1610.
41. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult

heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;**38**:1056–1066.

42. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A, International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:1–23.
43. Frazier OH, Benedict CR, Radovancevic B, Bick RJ, Capek P, Springer WE, Macris MP, Delgado R, Buja LM. Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg* 1996;**62**:675–681; discussion 681-682.
44. Farrar DJ, Holman WR, McBride LR, Kormos RL, Icenogle TB, Hendry PJ, Moore CH, Loisanse DY, El-Banayosy A, Frazier H. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant* 2002;**21**:516–521.
45. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation* 2005;**112**:I37-45.
46. Mancini DM, Beniaminovitz A, Levin H, Catanese K, Flannery M, DiTullio M, Savin S, Cordisco ME, Rose E, Oz M. Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;**98**:2383–2389.
47. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Stepanenko A, Krabatsch T, Potapov E, Lehmkuhl HB, Knosalla C, Hetzer R. Heart failure reversal by ventricular unloading in patients with chronic cardiomyopathy: criteria for weaning from ventricular assist devices. *European Heart Journal* 2011;**32**:1148–1160.
48. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left Ventricular Assist Device and Drug Therapy for the Reversal of Heart Failure. *N Engl J Med* 2006;**355**:1873–1884.
49. Frazier OH, Baldwin ACW, Demirozu ZT, Segura AM, Hernandez R, Taegtmeier H, Mallidi H, Cohn WE. Ventricular reconditioning and pump explantation in patients supported by

continuous-flow left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015;**34**:766–772.

50. Pan S, Aksut B, Wever-Pinzon OE, Rao SD, Levin AP, Garan AR, Fried JA, Takeda K, Hiroo T, Yuzefpolskaya M, Uriel N, Jorde UP, Mancini DM, Naka Y, Colombo PC, Topkara VK. Incidence and predictors of myocardial recovery on long-term left ventricular assist device support: Results from the United Network for Organ Sharing database. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015;**34**:1624–1629.
51. Birks EJ, Drakos SG, Patel SR, Lowes BD, Selzman CH, Starling RC, Trivedi J, Slaughter MS, Atluri P, Goldstein D, Maybaum S, Um JY, Margulies KB, Stehlik J, Cunningham C, Farrar DJ, Rame JE. A Prospective Multicentre Study of Myocardial Recovery Using Left Ventricular Assist Devices (REmission from Stage D Heart Failure: RESTAGE-HF): Medium Term and Primary Endpoint Results. *Circulation* 2020.
52. Gyoten T, Rojas SV, Fox H, Hata M, Deutsch M-A, Schramm R, Gummert JF, Morshuis M. Cardiac recovery following left ventricular assist device therapy: experience of complete device explantation including ventricular patch plasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;**59**:855–862.
53. Just IA, Guelfirat M, Leser L, Uecertas A, Kopp Fernandes L, Godde M, Merke N, Stawowy P, Hennig F, Knosalla C, Falk V, Knierim J, Schoenrath F. Diagnostic and Prognostic Value of a TDI-Derived Systolic Wall Motion Analysis as a Screening Modality for Allograft Rejection after Heart Transplantation. *Life* 2021;**11**:1206.
54. Soliman OII, Akin S, Muslem R, Boersma E, Manintveld OC, Krabatsch T, Gummert JF, By TMMH de, Bogers AJJC, Zijlstra F, Mohacsi P, Caliskan K. Derivation and Validation of a Novel Right-Sided Heart Failure Model After Implantation of Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices: The EUROMACS (European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support) Right-Sided Heart Failure Risk Score. *Circulation* 2018;**137**:891–906.
55. Cogswell R, John R, Shaffer A. Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device. *Cardiology Clinics* 2020;**38**:219–225.
56. Critsinelis A, Kurihara C, Kawabori M, Sugiura T, Loor G, Frazier OH, Morgan J. Outcomes in patients who underwent a concomitant tricuspid valve procedure during left ventricular assist device implantation. *J Card Surg* 2019;**34**:1458–1464.

57. Milano C, Pagani FD, Slaughter MS, Pham DT, Hathaway DR, Jacoski MV, Najarian KB, Aaronson KD, for the ADVANCE Investigators. Clinical Outcomes After Implantation of a Centrifugal Flow Left Ventricular Assist Device and Concurrent Cardiac Valve Procedures. *Circulation* 2014;**130**:S3–S11.
58. Veen KM, Caliskan K, By TMMH de, Mokhles MM, Soliman OI, Mohacsi P, Schoenrath F, Gummert J, Paluszkiwicz L, Netuka I, Loforte A, Pya Y, Takkenberg JJM, Bogers AJJC. Outcomes after tricuspid valve surgery concomitant with left ventricular assist device implantation in the EUROMACS registry: a propensity score matched analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2019;**56**:1081–1089.
59. Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Meyer A, Haese T, Stein J, Müller M, Schoenrath F, Knosalla C, Starck C, Falk V, Potapov E, Knierim J. Development of tricuspid regurgitation and right ventricular performance after implantation of centrifugal left ventricular assist devices. *Ann Cardiothorac Surg* 2021;**10**:364–374.
60. Raina A, Vaidya A, Gertz ZM, Susan Chambers, Forfia PR. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: Implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2013;**32**:777–783.
61. Moya Mur J-L, García Martín A, García Lledó A, Lázaro Rivera C, Rincón Díaz LM, Miguelena Hycka J, Boretti I, Gimaraes C, Casas Rojo E, Jiménez Nacher J-J, Fernández-Golfín C, Rodríguez-Roda Stuart J, Zamorano JL. Geometrical and functional cardiac changes after cardiac surgery: a physiopathological explanation based on speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;**34**:1905–1915.
62. Nakanishi K, Homma S, Han J, Takayama H, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, Garan AR, Farr MA, Kurlansky P, Di Tullio MR, Naka Y, Takeda K. Prevalence, Predictors, and Prognostic Value of Residual Tricuspid Regurgitation in Patients With Left Ventricular Assist Device. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**.
63. Mulzer J, Krastev H, Hoermandinger C, Merke N, Alhaloush M, Schoenrath F, Falk V, Potapov E, Knierim J. Cardiac remodeling in patients with centrifugal left ventricular assist devices assessed by serial echocardiography. *Echocardiography* 2022:echo.15338.
64. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure--mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2011;**9**:147–157.

65. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, Warnica JW, Khrakovskaya M, Arnold JMO, Schwartz Y, Velazquez EJ, Califf RM, McMurray JV, Pfeffer MA. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation* 2005;**111**:3411–3419.
66. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, Pitt B, Mukherjee R, Solomon HA, Konstam MA. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail* 2010;**3**:347–353.
67. Moon M-G, Hwang I-C, Choi W, Cho G-Y, Yoon YE, Park J-B, Lee S-P, Kim H-K, Kim Y-J. Reverse remodelling by sacubitril/valsartan predicts the prognosis in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:2058–2069.
68. Abboud A, Januzzi JL. Reverse Cardiac Remodeling and ARNI Therapy. *Curr Heart Fail Rep* 2021;**18**:71–83.
69. Dhingra NK, Mistry N, Puar P, Verma R, Anker S, Mazer CD, Verma S. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials. *ESC Heart Fail* 2021.
70. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, Macaluso F, Sartori S, Roque M, Sabatel-Perez F, Rodriguez-Cordero A, Zafar MU, Fergus I, Atallah-Lajam F, Contreras JP, Varley C, Moreno PR, Abascal VM, Lala A, Tamler R, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2021;**77**:243–255.
71. Schnettler JK, Roehrich L, Just IA, Pergantis P, Stein J, Mueller M, Mulzer J, Knierim J, Falk V, Potapov E, Schoenrath F. Safety of Contemporary Heart Failure Therapy in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Card Fail* 2021:S1071-9164(21)00243-8.
72. Burkhoff D, Topkara VK, Sayer G, Uriel N. Reverse Remodeling With Left Ventricular Assist Devices. *Circ Res* 2021;**128**:1594–1612.
73. Topilsky Y, Khanna AD, Oh JK, Nishimura RA, Enriquez-Sarano M, Jeon YB, Sundt TM, Schaff HV, Park SJ. Preoperative Factors Associated With Adverse Outcome After Tricuspid Valve Replacement. *Circulation* 2011;**123**:1929–1939.

74. Shah P, Psotka M, Taleb I, Alharethi R, Shams MA, Wever-Pinzon O, Yin M, Latta F, Stehlik J, Fang JC, Diao G, Singh R, Ijaz N, Kyriakopoulos CP, Zhu W, May CW, Cooper LB, Desai SS, Selzman CH, Kfoury AG, Drakos SG. Framework to Classify Reverse Cardiac Remodeling With Mechanical Circulatory Support: The Utah-Inova Stages. *Circ: Heart Failure* 2021;**14**.
75. Myers TJ, Frazier OH, Mesina HS, Radovancevic B, Gregoric ID. Hemodynamics and Patient Safety During Pump-off Studies of an Axial-flow Left Ventricular Assist Device. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006;**25**:379–383.
76. Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Ogawa D, Yamazaki K, Kashiwa K, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E. What is the ideal off-test trial for continuous-flow ventricular-assist-device explantation? Intracircuit back-flow analysis in a mock circulation model. *J Artif Organs* 2011;**14**:70–73.
77. George RS, Sabharwal NK, Webb C, Yacoub MH, Bowles CT, Hedger M, Khaghani A, Birks EJ. Echocardiographic assessment of flow across continuous-flow ventricular assist devices at low speeds. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010;**29**:1245–1252.
78. Potapov EV, Schweiger M, Krabatsch T. Percutaneous balloon occlusion of a left ventricular assist device outflow cannula to facilitate evaluation of myocardial recovery. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2011;**30**:1300–1301.
79. Knierim J, Heck R, Pieri M, Schoenrath F, Soltani S, Stawowy P, Dreyse S, Stein J, Müller M, Mulzer J, Dandel M, Falk V, Krabatsch T, Potapov E. Outcomes from a recovery protocol for patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2019;**38**:440–448.
80. Hrytsyna Y, Kneissler S, Kaufmann F, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim J. Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021:S0022522321000374.
81. Birks EJ, George RS, Hedger M, Bahrami T, Wilton P, Bowles CT, Webb C, Bougard R, Amrani M, Yacoub MH, Dreyfus G, Khaghani A. Reversal of Severe Heart Failure With a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device and Pharmacological Therapy: A Prospective Study. *Circulation* 2011;**123**:381–390.

82. Mulzer J, Faerber G, Kaufmann F, Potapov EV. Recovery plug for HeartMate 3 left ventricular assist device. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2019;**157**:e35–e37.
83. Potapov EV, Stepanenko A, Hennig E, Hetzer R, Krabatsch T. A titanium plug simplifies left ventricular assist device removal after myocardial recovery. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010;**29**:1316–1317.
84. Goldstein DJ, Maybaum S, MacGillivray TE, Moore SA, Bogaev R, Farrar DJ, Frazier OH. Young Patients With Nonischemic Cardiomyopathy Have Higher Likelihood of Left Ventricular Recovery During Left Ventricular Assist Device Support. *Journal of Cardiac Failure* 2012;**18**:392–395.

Danksagung

Herrn Professor Dr. Volkmar Falk, Direktor der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrums Berlin, möchte ich sehr herzlich danken. Er hat mir nach längerer Tätigkeit in der ambulanten Kardiologie die Möglichkeit gegeben, erneut an seiner Klinik mit internationalem Renommee zu arbeiten. Meinen Spätstart in der Wissenschaft hat er begleitet und aktiv unterstützt.

Sein Vorbild hat mich und viele Kolleginnen und Kollegen motiviert, sich intensiv mit der Forschung zu beschäftigen und gemeinsam hervorragende Ergebnisse zu erzielen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Evgenij Potapov und Herrn Professor Dr. Felix Schönath. Die freundschaftliche und konstruktive Zusammenarbeit mit Ihnen hat wesentlich zum Gelingen meiner wissenschaftlichen Projekte beigetragen. Ihre beeindruckende Motivation und ihr Wissen waren für mich ein Vorbild.

Mein ausdrücklicher Dank gilt auch all den Kolleginnen und Kollegen, die mit mir zusammen an unseren Projekten gearbeitet haben. Die selbst viele Ideen und viel Zeit in unsere Arbeit eingebracht haben und ohne deren Energie und Kenntnisse wir nicht so erfolgreich hätten arbeiten können. Dazu gehören im Besonderen: Johanna Mulzer, Olena Nemchyna, Felix Hedwig, Isabell Just, Yuriy Hrytsyna, Julia Stein, Christoph Hörmandinger, Hristo Krastev, Thomas Haese und Luise Röhrich.

Für das Lektorieren der Arbeit danke ich Frau Benhennour und für die Hilfe bei den Abbildungen danke ich Herrn Haselbach.

Mein herzlicher Dank gilt auch den Liebhabern der Echokardiographie. Insbesondere Fabian Knebel, Andreas Hagendorff, Nicolas Merke und Sajjad Soltani. Ihre Begeisterung für diese tolle Methode war für mich immer eine Inspiration. Ich bin sehr dankbar, mit ihnen zusammenarbeiten zu dürfen und freue mich auf viele zukünftige Projekte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Meinen Eltern, die immer bedingungslos an mich geglaubt haben und mir jede erdenkliche Unterstützung haben zukommen lassen. Meiner Frau Ellen, die mir den Rücken freigehalten hat und trotzdem mein großes Vorbild in der Wissenschaft war und ist. Schließlich war sie mit weitem Abstand die Erste mit akademischer Lehrbefugnis in unserer Familie. Und natürlich unseren beiden tollen Töchtern, die ganz unbeirrt und ohne größere Probleme ihren Weg gemacht haben und weitergehen. Nur so können Eltern sich den Luxus einer wissenschaftlichen Laufbahn leisten.

Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift