

Aus der Abteilung für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrums Berlin
(DHZB)

DISSERTATION

„Vorhersage des Überlebens von Patienten, die im kardiogenen Schock mit einem
mechanischen Kreislaufunterstützungssystem versorgt wurden“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Herrn Faiz H. Ba-Fadhl
aus Aden (Republik Jemen)

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. R. Hetzer

2. Prof. Dr. med. R. Sodian

3. Priv.-Doz. Dr. M. Morshuis

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	5
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
2. Einführung	9
2.1. Der kardiogene Schock.....	9
2.1.1. Definition.....	9
2.1.2. Ursachen.....	9
2.1.3. Körperreaktion und Folgen	10
2.1.3.1. Kompensationsmechanismen bei Schock	10
2.1.3.2. Dekompensation und zelluläre Hypoxie	11
2.1.3.3. Die Reperfusionphase	12
3. Therapie der Herzinsuffizienz	14
3.1. Konservative Therapie.....	14
3.2. Chirurgische Therapie	14
3.3. Herztransplantation.....	15
3.4. Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme	15
3.4.1. Historische Entwicklung	15
3.4.2. Stand der Technik.....	18
3.4.3. Unterteilung.....	19
3.4.4. Prinzipien.....	20
3.4.5. Indikationen und Ergebnisse in der Anwendung des Systems.....	23
4. Zielsetzung	27
5. Fragestellung	27
6. Material und Methoden	28
6.1. Flußdiagramm.....	28
6.1. Patientengut	29
6.1.1. Einschlusskriterien	29
6.1.2. Ausschlusskriterien	29
6.2. Gruppeneinteilung.	29
6.3. Datenerhebung: Patientenakten und EDV-Programm.....	29
6.4. Parameter	30
6.5. Scoringssysteme	30
6.5.1. Multiple Organ Dysfunction Score (MODS).....	30
6.5.2. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).....	31
6.5.3. Neurologischer Befund.....	32
7. Statistik und Auswertung	34
8. Ergebnisse	35
8.1. Demographische Parameter	35
8.1.1. Diagnosen	35
8.1.2. Alter.....	37
8.1.3. Körpertemperatur	40
8.1.4. Body-Mass-Index	43
8.2. Laborparameter.....	46
8.2.1. Arterieller pH-Wert	46
8.2.2. Serum-Kreatinin	48
8.2.3. Gesamt-Bilirubin	50
8.3. Hämodynamische Parameter	52
8.3.1. Mittlerer Arterieller Druck	52
8.3.2. Systolischer Blutdruck	53

8.3.3. PaO ₂ /FiO ₂ -Ratio	55
8.4. Scoringssysteme.....	57
8.4.1. SOFA-Score	57
8.4.2. MODS-Score	59
8.4.3. Untersuchung der Spezifität und Sensitivität für Score-Systeme (ROC-Kurve)	61
8.5. Multivarianzanalyse (MVA).....	62
9. Zusammenfassung und kritischer Ausblick.....	63
10. Diskussion.....	64
10.1. Diskussion der Methodik	64
10.2. Diskussion der Ergebnisse	66
10.2.1. Demographische Parameter	67
10.2.2. Laborparameter	71
10.2.3. Hämodynamische Parameter	75
10.2.4. Scoringssysteme	76
11. Ethische Frage	79
12. Literaturverzeichnis.....	80
13. Veröffentlichungen aus dieser Arbeit.....	91
14. Anhang	92
15. Danksagung.....	96
Lebenslauf	97
Erklärung.....	98

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung:

Chronische Herzinsuffizienz ist eine der entscheidenden Ursachen für Morbidität und Mortalität in industrialisierten Ländern. Konkret erleiden in Deutschland jährlich bis zu 28000 Patienten einen kardiogenen Schock, 19.000 Menschen versterben daran. Ausgelöst wird der kardiogene Schock in 70 Prozent der Fälle durch einen Myokardinfarkt. Bei erfolgloser medikamentöser Therapie bestehen nur zwei Alternativen: eine sofortige Herztransplantation oder eine Unterstützung des schwerkranken Herzens mittels mechanischer Systeme. Da die Wartezeit auf eine Herz-Transplantation in Europa, auch in der HU (High Urgent)-Liste, mehrere Wochen beträgt, ist eine mechanische Kreislaufunterstützung die einzige Alternative in einer akuten Situation.

Methode:

Von Januar 1986 bis März 2006 wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin 426 Patienten mit BVAD versorgt. Davon wurden 186 Patienten, die BVAD in kardiogenem Schockzustand bekommen hatten, in unserer Studie aufgenommen. Nach Abschluss der Patientenrekrutierung erfolgte die retrospektive Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen.

Gruppe I: Patienten, die mehr als 30 Tage gelebt haben oder innerhalb der 30 Tage transplantiert oder von VAD entwöhnt wurden (n=122).

Gruppe II: Patienten, die weniger als 30 Tage am VAD gelebt haben (n=64). Wir haben alle 69 präoperativen Standardparameter, die im Deutschen Herzzentrum Berlin regelmäßig erhoben wurden, in unserer Studie unter Einbeziehung der Zwei verschiedenen Scoringsystemen (MODS und SOFA) analysiert.

Abschließend wurden diese Parameter mittels t-Test zwischen den Gruppen verglichen. Lag keine Normalverteilung vor, kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Als signifikant wurden Werte angenommen, für die höchstens eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,05$ gefunden wurde. Weiterhin wurden die als signifikant erkannten Parameter mittels multivariater Analyse untersucht.

Ergebnisse:

Die statistische Auswertung aller Parameter im Vergleich zwischen beiden Gruppen ergab, dass die 30-Tage-Mortalität bei den Patienten, die einen kardiogenen Schock aufgrund eines erlittenen Myokardinfarkt hatten, 50% beträgt.

Von allen verwendeten Beurteilungsparametern und Scoringsystemen erwiesen sich lediglich das Alter mit $p=0,02$ und der arterielle pH-Wert mit $0,004$ als signifikant.

Auch im Ergebnis der vorgenommenen Multivarianzanalyse waren sich das Alter und der arterielle pH-Wert als signifikant heraus.

So war die Odds ratio für Alter $1,42$ in 10 Jahre Steigerung und für art. pH-Wert $0,012$ bei $0,01$ Steigerung.

Die Untersuchung der 30-Tage-Mortalität für verschiedene Alters- und pH-Wertgruppen hat ergeben, dass mit steigendem Alter die Mortalität steigt und bei steigendem arteriellem. pH-Wert die 30-Tage-Mortalität sinkt.

Diskussion:

Letztendlich stellt sich aus unserer Sicht als Lösung für die Gruppe von Patienten, die unter kardiogenem Schock und Multiorganversagen leiden und für die kein Spenderherz in Sicht ist, Folgendes dar:

Bei bestimmten Konstellationen (hohes Alter, niedriger Blut-pH-Wert, hohe Körpertemperatur) ist es sinnvoll, zuerst ein Kurzzeitsystem (Überbrückung) bis zur endgültigen Entscheidung zu implantieren, um später, bei einem guten Verlauf der Organerholung, auf ein Langzeitsystem zu wechseln. Der retrospektive Charakter dieser Arbeit ist als Anstoß für weitere Studien zu sehen. Als Konsequenz für zukünftige Therapieentscheidungen sollte aber eine prospektive Studie die von uns gefundenen Zusammenhänge ergänzend validieren und untersetzen.

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BE	Basenüberschuß
BMI	Body-Mass-Index
BVAD	Biventrikulär Assist device
C-AMP	Zyklische Adenosinmonophosphat
CI	Confidence Interval
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow-Come-Score
HCO ⁻³	Standardbikarbonate
Hf	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HTX	Herz-Transplantation
HZV	Herzzeitvolumen
INR	Quick-Wert aus Quotient von TPZ-Patientplasma (sec)
LEF	Linke Ejektionsfraktion
LVAD	Linke Ventrikel Assist device
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
MAD	Mittlerer Aortendruck
MCH	Mittleres corpuskuläres Hämoglobin (Hb)
MCHC	Mittlere corpuskuläre Hb-Konzentration
MCS	Mechanical circulatory support
MCV	Mittleres corpuskuläres Volumen
MODS	Multiple Organ Dysfunction Score
MOV	Multiorganversagen
MPV	Durchschnittliches Thrombozytenvolumen Normalplasmapool (sec)
NDS	Neurologischer-Defekt-Score
OR	Odds Ratio
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	Wedge-Pressure
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
REF	Rechte Ejektionsfraktion
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
RR	Systolischer Blutdruck
RVAD	Rechtes Ventrikel Assist device
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TAH	Total Artificial Heart
TPZ	Plasmathrombinzeit
VAD	Ventrikular Assist device
ZVD	Zentralvenen-Blutdruck

1 Einleitung

Wenngleich sich im Fall einer Herzinsuffizienz durch moderne Behandlungsmethoden eine verbesserte Lebenserwartung und Lebensqualität erzielen lässt, erreichen immer mehr Patienten altersbedingt, aber auch durch die Progression der Grunderkrankung, das Stadium der terminalen Herzinsuffizienz. Hochrechnungen der American Heart Association zufolge ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Herzinsuffizienz-Patienten in den USA von 4,9 Mio. in 2004 auf 10 Mio. bis 2037 verdoppeln wird. In Deutschland ist mit ca. 80.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen.

Herzversagen ist die Todesursache Nummer 1 in den hoch entwickelten Ländern. Dank der Fortschritte der konservativen, medikamentösen Herzinsuffizienztherapie zur Beherrschung des akuten Herzversagens werden die Kranken immer mehr in die Gruppe der chronisch herzinsuffizienten Patienten mit jahrelangem Siechtum verschoben.

Die logische Entwicklung der Herzinsuffizienz bei den meisten Patienten ist ein kardiogener Schock. Konkret erleiden in Deutschland jährlich bis zu 28.000 Patienten einen kardiogenen Schock, von denen 19.000 Menschen versterben. Ausgelöst wird der kardiogene Schock in 70% der Fälle durch einen Myokardinfarkt. Seltener ist der Schockzustand die Folge einer akuten Mitralklappeninsuffizienz, einer akuten Aortenklappeninsuffizienz oder einer Lungenembolie. Die medikamentöse Therapie des kardiogenen Schocks ist auf einige wenige kurzfristig wirkende Medikamente beschränkt und bei erfolgloser konservativer Therapie bestehen nur zwei Alternativen: eine sofortige Herztransplantation oder eine Unterstützung des schwerkranken Herzens mittels mechanischer Systeme.

Da die Wartezeit auf eine Herz-Transplantation (HTX) in Europa, auch in Ausnahmesituationen, mehrere Wochen beträgt, ist eine mechanische Kreislaufunterstützung die einzige Alternative in einer solchen akuten Situation.

Hierbei stellt sich die Frage: gibt es präoperative Parameter, die das Überleben von Patienten, die im kardiogenen Schock mit einem mechanischen Kreislaufsystem versorgt werden, vorher sagen können?.

2. Einführung

2.1. Der kardiogene Schock

2.1.1. Definition

Unter Schock versteht man das Syndrom einer akuten generalisierten Kreislaufinsuffizienz. Dabei kommt es zu einer akuten Minderversorgung lebenswichtiger Organe mit Sauerstoff, das heißt, dass Sauerstoffangebot ist geringer als der Sauerstoffbedarf. Es werden verschiedene Schockformen unterschieden:

- hypovolämischer Schock,
- septisch-toxischer Schock,
- obstruktiver Schock,
- anaphylaktischer Schock,
- endokriner Schock,
- neurogener Schock und
- kardiogener Schock.

In der vorliegenden Studie haben wir uns mit dem kardiogenen Schock beschäftigt, der sich wie folgt definieren lässt: Der Herzindex ist kleiner als 2 l/min.m^2 , verbunden mit einem Vorwärtsversagen des linken Ventrikels mit Abnahme des systemarteriellen Mitteldruckes auf weniger als 70 mmHg und/ oder einem Rückwärtsversagen mit Anstieg des pulmonalkapillaren Verschlussdrucks („Wedge-pressure“ PCWP ist größer als 18 mmHg) [12].

2.1.2. Ursachen

Der kardiogene Schock hat verschiedene Ursachen, die eingeteilt werden in:

- Myokardiale Ursachen
z.B.: akute Myokardnekrose (Infarkt),
Myokarditis,
ischämische Kardiomyopathie und
Myokardkontusion
- Strukturell-mechanische Ursachen

z.B.: Ventrikelseptumdefekt,
Klappenfehler,
Ruptur der freien Wand und
Ventrikelwandaneurysma

- Arrhythmie Ursachen

z.B.: Sinusbradykardie,
Tachykardie und
A-V-Block

Die weitaus häufigste Ursache des kardiogenen Schocks ist der Koronararterienverschluss mit konsekutivem Myokardinfarkt. Etwa 5-10% aller Patienten mit Myokardinfarkt entwickeln einen kardiogenen Schock [13], wobei die Mortalität dieser Komplikation hoch ist.

2.1.3. Körperreaktion und Folgen

2.1.3.1. Kompensationsmechanismen bei Schock

Die frühe Kompensation beim Schock wird durch die sympathoadrenerge Reaktion dominiert, die zur Vasokonstriktion im präkapillaren und venösen Bereich führt. Konsekutiv kommt es über einen reduzierten hydrostatischen Druck im Kapillargebiet zu einer Verschiebung des Gleichgewichts der Starlingschen Kräfte und damit zu einer Flüssigkeitsumverteilung vom extravaskulären Raum in das Kapillarlumen.

Dieser Mechanismus, der auch als "Autotransfusion" bezeichnet wird, unterstützt über eine Erhöhung des intravaskulären Volumens die linksventrikuläre Vorlast und damit die Aufrechterhaltung eines ausreichenden HZV über den Frank-Starling-Mechanismus.

Die später einsetzenden humoralen Mechanismen, wie die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, eine gesteigerte ADH-Freisetzung sowie die Aktivierung der adrenokortikalen Achse, wirken über eine gesteigerte Natriumrückresorption in der Niere sowie über eine Wasserretention ebenso im Sinne einer Erhöhung des intravaskulären Volumens. Die schockinduzierte sympathoadrenerge Reaktion bewirkt zusätzlich zu der Vasokonstriktion und der Erhöhung des intravaskulären Volumens eine Steigerung der Myokardkontraktilität und der Herzfrequenz, wodurch ebenso das HZV und damit das Sauerstoffangebot erhöht werden. Die bereits beschriebene autoregulatorische Umverteilung des Blutflusses hin zu den "zentralen"

Organen Gehirn und Herz wird über eine Vasokonstriktion im arteriolen Stromgebiet anderer Organe (vor allem Splanchnikusgebiet, Niere, Haut, Skelettmuskulatur) vermittelt.

Die Aktivierung dieses Mechanismus erfolgt über Druck- und Chemorezeptoren via autonomes Nervensystem, wobei sowohl der Blutdruckabfall (über die Druckrezeptoren) als auch eine Hypoxie und ein CO₂-Anstieg (über die Chemorezeptoren) als Trigger fungieren können.

2.1.3.2. Dekompensation und zelluläre Hypoxie

Falls ein Schockzustand nicht umgehend korrigiert wird, kommt es nach Ausschöpfung der begrenzten Kompensationsmöglichkeiten im Rahmen des zunehmenden Sauerstoffdefizits zur Entwicklung von zellulärer Hypoxie. Zelluläre Hypoxie kann direkt zum Zelltod führen, führt aber in vielen Fällen zunächst zu Veränderungen der Zellfunktion. Die ATP-Produktion ist bei weiter hohem Verbrauch von energiereichen Phosphaten vermindert. Zur Aufrechterhaltung ausreichender ATP-Spiegel wird die anaerobe Glykolyse aktiviert, wodurch es in der Folge zur intrazellulären Azidose und zur Laktatakkumulation kommt. Ebenso werden energiereiche Phosphate in erheblichem Ausmaß zu Adenosin degradiert, welches frei durch die Membranen diffundieren kann und nach weiterer Metabolisierung zu Inosin und Hypoxanthin die wichtigste Quelle zur Produktion toxischer Sauerstoffradikale im Interstitium darstellt [14].

Exzessive Plasmalaktatspiegel führen zu einer gesteigerten mikrovaskulären Permeabilität und werden zusammen mit dem Ausfall der zellwandständigen Natrium-Kalium-Pumpe, die einen zunehmenden Einstrom von Natrium in die Zelle nach sich zieht, für einen zunehmenden Verlust intravaskulärer Flüssigkeit in das Interstitium beziehungsweise nach intrazellulär verantwortlich gemacht. Die Ödembildung und der Abfall des Blutflusses begünstigen zusammen mit einer Aktivierung des plättchenaktivierenden Faktors (PAF) oder auch (z.B. bei septischem Schock) einer gesteigerten Leukozytenadhäsion die Entstehung von Mikrothromben in der Mikrozirkulation. Der intravasale Flüssigkeitsverlust reduziert den venösen Rückstrom und die Vorlast des linken Herzens. Im Zusammenspiel mit der durch die zunehmende Azidose beeinträchtigten Myokardkontraktilität resultiert ein Abfall des Schlagvolumens. Im Endeffekt bewirken somit beim Schock die metabolischen Folgen der Hypoxie auf Zellebene einen weiteren Abfall von Blutdruck und Sauerstoffangebot und aggravieren in der Folge wiederum die Ischämie auf zellulärer Ebene. Es entsteht ein Circulus vitiosus, wobei sich die Schockfolgen

bereits früh zu den Konsequenzen des zugrundeliegenden Krankheitsgeschehens addieren und damit die Entwicklung eines Multiorganversagens beschleunigen.

2.1.3.3. Die Reperfusionphase

Die Reperfusion des ischämischen Gewebes ist die therapeutische Maßnahme, um weiteren ischämieinduzierten Zelluntergang zu vermeiden. Die zwei wichtigen günstigen Folgen der Reperfusion, nämlich die Wiederaufnahme der Energiezufuhr und die Ausschwemmung toxischer Metaboliten, sind aber gekoppelt an eine Reihe ungünstiger Konsequenzen. Schon während der Ischämiephase kommt es in vielen Geweben zum sogenannten "Priming" von Zellen. Der Begriff "Priming" beschreibt eine Störung der Zellfunktion, die einerseits die Vulnerabilität der Zellen – zum Beispiel gegenüber einer erneuten Ischämie – erhöht, andererseits aber auch zur Freisetzung von Mediatoren (u.a. intrazelluläres Calcium, cAMP, Membranlipide, Sauerstoffradikale) führt. Während der Reperfusion kommt es dann zu einer systemischen Einschwemmung dieser Mediatoren; es haften jedoch auch Leukozyten an den Gefäßwänden der vorher ischämischen Mikrozirkulation an und emigrieren zum Teil in das angrenzende Interstitium, um dann ihrerseits wieder Sauerstoffradikale und andere, zumeist proinflammatorische Mediatoren lokal und in den systemischen Kreislauf freizusetzen. Es resultiert sowohl ein ausgedehnter Gewebeschaden als auch häufig das "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (SIRS, Abbildung 1).

In dieser Situation bleibt die myokardiale Funktion weiterhin herabgesetzt, gleichwohl mit einem Erholungspotenzial.

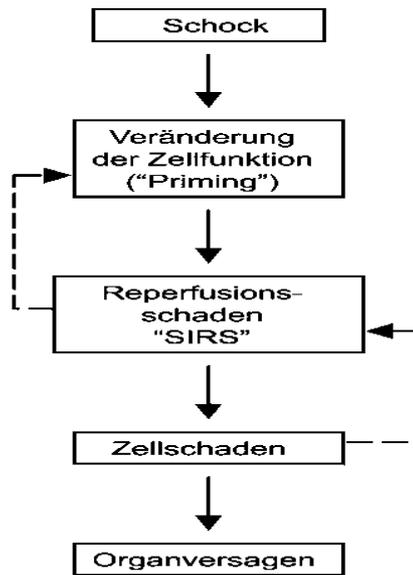


Abb. 1. Mechanismus von Zellschaden und Organversagen bei Schock. Schock induziert eine Veränderung der Zellfunktion, die nach Reperfusion und Mediatoreinschwemmung in den Kreislauf zur Ausbildung des "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (SIRS) führt. Es resultiert weiterer Zellschaden und eventuell Organversagen.[14]

Insbesondere die Mikrozirkulation ist anfällig gegenüber den nachteiligen Folgen der Reperfusion. Ischämie und Reperfusion führen zu endothelalem Zellschaden, der sich in einer Schwellung des Endothels und einer gestörten Integrität der endothelialen Zellbarriere manifestiert. In der Folge kommt es zu Proteinverlusten in den interstitiellen Raum und zum interstitiellen Ödem. Reperfusion nach längeren Ischämiephasen führt häufig zur Ausbildung von "no-reflow" innerhalb der Mikrozirkulation. "No-reflow" bedeutet, dass ein Teil der vorher perfundierten Kapillaren während der Reperfusionsphase nicht erneut perfundiert wird und somit für den Gasaustausch sowie die Nutrition des Gewebes ausfällt. Wahrscheinlich tragen die gesteigerte Leukozytenadhäsion und die Schwellung des Endothels sowie Kompression von extravaskulär zur Entstehung von "no-reflow" bei, wodurch diese Prozesse weiterem ischämischen Schaden Vorschub leisten [14].

3. Therapie der Herzinsuffizienz

3.1. Konservative Therapie

Die Einführung und breite Verwendung von β -Blockern mit verschiedenen Wirkungen auf die α - und β -Rezeptoren, der Einsatz von ACE-Hemmern und AT-2 Antagonisten haben enormen Gewinn an Lebenszeit und Lebensqualität bewirkt. Weiterhin haben die Patienten dank der modernen antiarrhythmischen Behandlung, insbesondere der Synchronisations- und Defibrillatortherapie, nicht nur an Lebensdauer, sondern auch an Lebensqualität gewonnen.

Nichtsdestotrotz stellt diese Erkrankung bei Patienten über 65 Jahren, die in ca. 10% an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden, den häufigsten Grund für die Krankenhauseinweisung dar. Die Tatsache, dass sich trotz steigender Zahl der Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung leiden, durch die Fortschritte in der medikamentösen Therapie ihre Überlebenschance zugenommen hat, gleichzeitig aber die Zahl der Patienten, die an einer Herzinsuffizienz versterben, weiter steigt, legt nahe, dass bei der Herzinsuffizienz pathophysiologische Mechanismen eine Rolle spielen, die offensichtlich nur unzureichend durch die medikamentöse Therapie kontrolliert werden können.

3.2. Chirurgische Therapie

Organkonservierende Operationen am insuffizienten Herzen haben heute einen wichtigen Platz in der Routine erlangt mit geringem Operationsrisiko und überraschend guten Langzeitergebnissen. Das Spektrum der verschiedenen Therapieoptionen bei der terminalen Herzinsuffizienz ist in Abbildung 2 dargestellt.

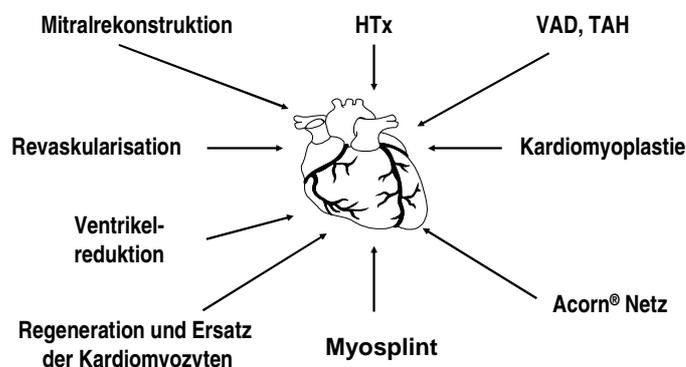


Abb. 2: Spektrum der Therapieoptionen bei terminaler Herzinsuffizienz, als akutes oder chronisches Geschehen.

Einige dieser Möglichkeiten wie " Myosplint " oder Acorn-Implantation sind nicht über ein experimentelles Stadium gewachsen. Andere Therapieformen, wie z.B. Stammzellenimplantation oder Ventrikelreduktion, sind nur bei stabilen Patienten möglich.

3.3. Herztransplantation

Die Herztransplantation kann heute bei richtiger Indikationsstellung und in den Händen erfahrener Teams gute Langzeitergebnisse mit 10-Jahres-Überlebensraten von mehr als 50%, guter Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erbringen [15]. Im Jahr 2005 wurden in Deutschland 374 Herztransplantationen ausgeführt, wobei 702 Patienten gelistet waren. Im selben Zeitraum verstarben im Lande geschätzt 100 000 Menschen an akutem und weitere 300 000 unter den Zeichen des chronischen Herzversagens. Die Sterblichkeit auf der "high urgency" Warteliste liegt bei 20% pro Monat [16]. Gewiss wird man einwenden, dass darunter auch viele sehr alte Patienten sind, denen man keine große Operation mehr zumuten kann und soll. Dies trifft aber auch viele Tausende, die noch Jahre des aktiven und sozial wichtigen Lebens vor sich hätten. Die Herztransplantation kommt damit nur einzelnen Patienten zugute, die zum rechten Zeitpunkt am rechten Ort das Glück haben, ein Spenderherz zu erhalten, und bleibt damit sicher auf immer eine kasuistische Therapie. Dabei ist ihre Bedeutung als Stimulator vieler neuer Entwicklungen und als Richtschnur für andere Verfahren nicht hoch genug einzuschätzen.

3.4. Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme

3.4.1. Historische Entwicklung

Die Geschichte der Blutpumpen begann mit der Entwicklung und Patentierung einer Rollerpumpe für Bluttransfusionen durch Eugene Allen am 21. Juni 1887. Den großen Vorteil seiner Pumpe beschrieb er in dem kontinuierlichen und ununterbrochenen Fluss, der mit diesem Gerät erstmals ermöglicht wurde. Innerhalb des Gehäuses der Pumpe befand sich ein Reservoir für heißes Wasser, das ein Auskühlen des extrakorporalen Blutstromes verhindern sollte. Diese Pumpe (Abb. 3a, 3b) wurde am 9. Juli 1887 im Journal der American Medical Association vorgestellt [17].

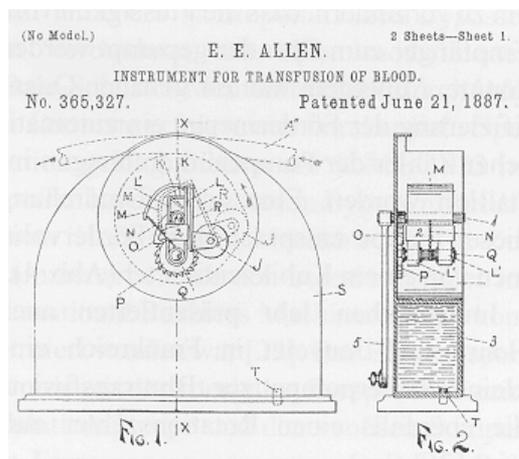


Abb.3a: Patentschrift der ersten Rollerpumpe von Allen (1887), die zur Förderung von Blut konzipiert worden war. Sie verfügt nur über einen Roller (J), mit einer Handkurbel (5) angetrieben. Ein Reservoir für kaltes Wasser wurde mit einem Korken (T) verschlossen [17].

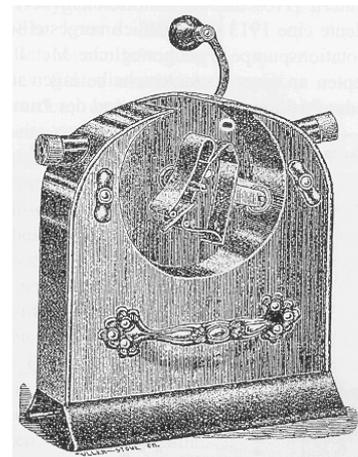


Abb.3b: Holzschnitt der frühen Allen-Pumpe (1887) als "The Surgeons Pump"[17].

Charles Truax, ein Hersteller und Anbieter von chirurgischen Instrumenten in Chicago, konstruierte eine eigene Version der Allen-Pumpe, die, mit entsprechendem Zubehör, für die unterschiedlichsten Anwendungsgebiete als Aspirator, Dilatator oder Vakuumpumpe konzipiert worden war. Sein Modell wurde nach einer Vorstellung auf dem American Medical Congress auch in der Fachzeitschrift *Lancet* vom 29. Oktober 1887 beschrieben und abgebildet sowie erneut am 4. August 1888 vorgestellt [18, 19]. In seiner 1889 erschienenen Werbeschrift beschrieb Truax diese Pumpe in Verbindung mit seinen speziellen Transfusionskanülen als die einzig perfekte Pumpe zum Zwecke der Bluttransfusion. Im Vergleich zu früheren Instrumenten wies er auf die fehlenden Ventile und Verschlussähne hin. Durch den fehlenden Blut-Luft-Kontakt glaubte er die Gefahr der Koagulation verringert zu haben. Im Gegensatz zur originalen Allen-Pumpe musste man die Truax-Pumpe jedoch zur Erhaltung der Temperatur in ein temperiertes Wasserbad tauchen [20]. In dem von Truax 1899 publizierten Katalog "The Mechanics of Surgery", in dem detaillierte Beschreibungen aller aufgelisteten chirurgischen Instrumente verzeichnet sind, stellt er als "the Author's Surgical Pump" die von ihm am 8. September 1891 patentierte Neuentwicklung vor [21]. Dies scheint damit die erste Beschreibung einer Doppelrollerpumpe zu sein, wie sie, abgesehen von der Form des Antriebs, auch heute noch in Herz-Lungen-Maschinen eingesetzt wird. Ein Jahr später ließ er sich noch eine weitere Modifikation patentieren (Abb. 4).

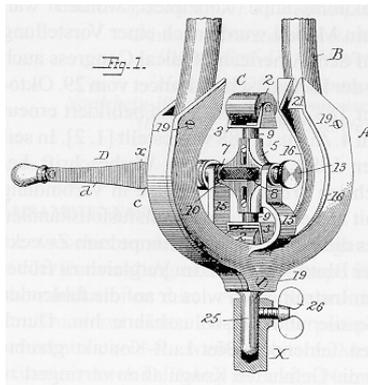


Abb.4: Erste Doppelrollerpumpe nach Charles Truax (patentiert 1891).

Michael E. DeBakey wies 1934 auf die bisher entwickelte Vielzahl von Methoden der Bluttransfusion nach dem Prinzip des "milking-tube" hin, deren Instrumente jedoch von ihm als zu groß und unpraktisch empfunden wurden. Er modifizierte die Rollerpumpe dahingehend, dass eine bis dahin problematische Weiterbewegung des Pumpenschlauches während des Pumpvorgangs innerhalb der Pumpe durch eine Fixierung des Schlauches am Pumpengehäuse verhindert wurde [22]. In der gemeinsam mit Charles Ernest Schmidt 1935 verfassten Patentschrift dieser "Surgical pump" wurden weitere Vorteile beschrieben. So war die Förderung des Blutes in nur eine Richtung möglich, um zu verhindern, dass die Flüssigkeit vom Empfänger zum Spender gepumpt werden konnte. Außerdem war zur genauen Quantifizierung der Fördermenge ein automatischer Zähler der Pumpenumdrehungen installiert worden. Eine halbe Umdrehung dieser Pumpe entsprach dem Fördervolumen von einem Kubikzentimeter (Abb. 5). Im gleichen Jahr präsentierten auch Henry und Jouvelet in Frankreich eine kleine Rollerpumpe zur Bluttransfusion, die ebenfalls einen Rotationszähler aufwies [23].

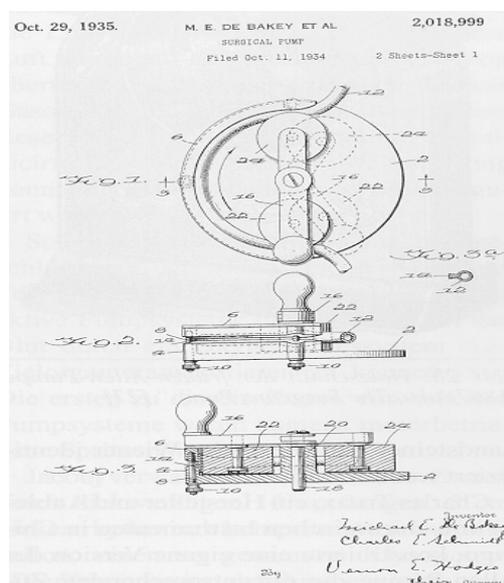


Abb.5: Patentschrift der bekanntesten Modifikation durch Michael E. DeBakey (1935)[23]. 17

John Heysham Gibbon jr., der Pionier des kardiopulmonalen Bypasses, benutzte in den ersten Jahren seiner Perfusionsexperimente noch eine Modifikation der pulsatilen Membranpumpe nach Dale und Schuster [24] durch deBurgh Daly. Doch schon 1939 arbeitete er mit Rollerpumpen nach DeBakeys Modifikation in seiner Perfusionsapparatur zur systemischen Perfusion von Katzen [25]. Infolge eines ausdrücklichen Hinweises von Gibbon auf DeBakeys Modifikation war der Name des großen Chirurgen seitdem mit der Rollerpumpe untrennbar verbunden. Die erste erfolgreiche Anwendung eines MCS wurde von DeBakey 1969 angemeldet.

1900 wurde das Prinzip der Zentrifugalpumpe patentiert und erst 1960 von Saxon und Andrews zum Zwecke des Bluttransports präsentiert [26]. Die Zentrifugalpumpe war zunächst zur mechanischen Kreislaufassistenz konzipiert worden [27]. 1964 begannen die Universitäten von Minnesota und San Diego gemeinsam mit dem Unternehmen Medtronic mit der Entwicklung einer implantierbaren Zentrifugalpumpe. Diese Zusammenarbeit führte zur Entwicklung einer Magnetkopplung dieses Pumpentyps. 1969 konnte das erste Modell bei Tieren eingesetzt werden. Leistungsfähigere und hämolyseärmere Weiterentwicklungen konnten 1974 und 1976 präsentiert werden [28, 29]. Seit dem 21. August 1978 konnte Golding vom klinischen Einsatz des Modells 1861 der Hemadyne Division von Medtronic bei Patienten mit Low Cardiac Output nach herzchirurgischen Eingriffen berichten [30]. Im Oktober 1985 wurden dann die heute noch angewendeten Pumpentypen BP-80 und für den pädiatrischen Einsatz BP-50 vorgestellt.

3.4.2. Stand der Technik

Die bittere Erfahrung der Transplantationsteams, dass auch junge Transplantationsanwärter geradezu unter ihren Händen versterben, erzwang geradezu die Anwendung von künstlichen Pumpsystemen, sowohl von „künstlichen Herzen“ als auch von Herzunterstützungssystemen, um Patienten bis zu einer späteren Transplantation am Leben zu erhalten. Diese erfolgte am günstigsten dann, wenn die Patienten sich schließlich von den Folgen des kardiogenem Schocks erholt hatten und wenn dann ein Spenderherz zur Verfügung stand. Diese in den späten 80er Jahren begonnene Überbrückung bis zur Transplantation bot erstmals die Möglichkeit, die bis dahin schon entwickelten mechanischen Pumpsysteme sinnvoll und regelmäßig anzuwenden. Von 1986 bis Januar 2008 sind am Deutschen Herzzentrum Berlin über 1 600 Herztransplantationen durchgeführt worden; bei über 300 dieser Patienten erfolgte die Herztransplantation, nachdem eine Wartezeit auf das Spenderorgan zwischen wenigen Tagen bis

zu über 4 Jahren mit künstlichen Herzpumpen „überbrückt“ worden war. Unter dem Überbrückungskonzept wurden zahlreiche Erfahrungen gesammelt, zum einen, was die Erholungsfähigkeit des menschlichen Organismus vom Schock anbetraf, zum anderen über die originäre Pathophysiologie der künstlichen Systeme selbst. Schließlich konnten wir in mehr als 80 Fällen eine vollständige Restitution der Funktion des nativen Herzens unter temporärer Entlastung auch schwerstkranker Herzen durch eine Blutpumpe beobachten. Die Überbrückung löst das Hauptproblem der Transplantation nicht, nämlich die begrenzte Organverfügbarkeit. Das Herz, das einem künstlich am Leben gehaltenen Patienten transplantiert wird, „fehlt“ dann einem anderen. Es wurde sogar vermutet, dass die Ergebnisse der Transplantation nach Überbrückung schlechter seien als diejenigen der Primärtransplantation. Dies konnte mittlerweile eindeutig widerlegt werden [31]. Mit dem Überbrückungskonzept wurde aber erreicht, dass:

1. die Indikationsgrenzen für den Einsatz von mechanischen Unterstützungssystemen sichtbar und definiert wurden;
2. die Systeme sukzessiv verbessert und ihre Komplikationen verringert wurden
3. die Behandlung der Patienten mit solchen Systemen zur Routine reifte;
4. Patienten, Ärzte und die Gesellschaft insgesamt künstliche Herzpumpen akzeptierten und zunehmend Vertrauen in diese zeigten.

Viele Patienten warteten dann monate- und jahrelang mit künstlichen Herzpumpen auf ein Transplantat, zahlreiche wurden nach Hause entlassen und kamen damit gut im Leben und auch im Beruf zurecht und markieren damit den Übergang von der temporären zur permanenten Anwendung der „Kunstherzen“.

3.4.3. Unterteilung

Die MCS-Systeme werden nach vier unabhängigen Kriterien unterteilt. Nach Dauer der Unterstützung werden die mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme in kurz- und langfristige Systeme unterteilt.

Nach dem Blutförderungsprinzip werden die MCS-Systeme in folgende Gruppen unterteilt:

- pulsatile Pumpen (jeder Kunstventrikel ist mit zwei Klappen versehen, die Richtung des Blutflusses wird um 180° geändert),
- zentrifugale Pumpen (kontinuierlicher Blutfluss, keine Klappen, die Richtung des Blutflusses wird um 90° geändert),

- axiale Pumpen (kontinuierlicher Blutfluss, keine Klappen, die Richtung des Blutflusses wird nicht geändert).

Je nach dem, welcher Ventrikel unterstützt wird, werden Systeme als linksventrikulär (LVAD), rechtsventrikulär (RVAD) oder links- und rechtsventrikulär biventrikulär (BVAD) bezeichnet.

Weiterhin können die Systeme extrakorporal liegen oder implantierbar sein. Wenn das Herz explantiert und durch das mechanische Kreislaufunterstützungssystem komplett ersetzt wird, bezeichnet man das System nicht mehr als „ventrikuläres Unterstützungssystem“, sondern als in eine eigene Gruppe eingruppiertes „Total Artificial Heart“.

Die hier vorgestellte Klassifikation der MCS-Systeme basiert auf dem heutigen Stand der Entwicklung, wobei bei einigen Kriterien Einteilungen ineinander übergehen, wie z.B. die Dauer der Anwendung. Einige Ausnahmen lassen sich nicht eindeutig eingruppiieren, wie z.B. eine extrakorporale BVAD-Implantation nach Herzresektion infolge eines massiven Myokardinfarktes oder eines nicht resektablen Tumors, mit Annäheren der Kanülen an die Aorta ascendens bzw. Pulmonalarterie und an die Magneten aus den beiden Vorhöfen ist funktionell ein TAH.

3.4.4. Prinzipien

Die erste Generation auf breiterer Basis in die klinische Anwendung eingeführter kardialer Assist-Systeme waren para- oder extrakorporale, pulsatile, pneumatisch angetriebene Blutpumpen. Im Kern bestehen pulsatile Systeme aus einer Blutpumpe, die durch Kompression eines blutgefüllten Sacks einen pulsatilen Blutfluss erzeugt. Verbunden sind die Blutpumpen mit dem Herzen über Kanülen, die in die Herzhöhlen (rechter Herzvorhof, linker Herzvorhof oder linker Ventrikel) eingebracht werden und das Blut dort abdrainieren; die Blutpumpen werfen das Blut dann in die großen zentralen Gefäße (Aorta, Arteria pulmonalis) über entsprechende Verbindungen (Kanülen, Gefäßprothesen) aus. Die Blutflussrichtung wird dabei durch in den Ein- und Auslassstutzen eingearbeitete mechanische Herzklappenprothesen bestimmt. Pneumatisch betriebene Blutpumpen erfordern die perkutane Ausleitung der mit dem Herzen verbundenen Kanülen, an welche dann die parakorporal platzierten Blutpumpen konnektiert werden. Die Bewegung des Kunstventrikels erfolgt durch Druckluft aus einer externen Steuereinheit (Kompressor, Steuerung). Bereits Ende der 70er Jahre hatte W.S. Pierce von der Pennsylvania State University in Hershey, PA, USA, ein solches pneumatisches parakorporales Pumpsystem (Pierce-Donachey-VAD) entwickelt und klinisch angewendet [32, 33]. Seit 1982

stand das mit Pierce-Donachey-Pumpen ausgestattete Thoratec Ventricular Assist Device (Thoratec Corp., Woburn, CA, USA) [34, 35] zur breiteren klinischen Anwendung zur Verfügung. Seit 1988 wurde das parakorporale Berlin-Heart-Unterstützungssystem (Berlin Heart AG, Berlin, Deutschland), vor allem als Überbrückung bis zur Herztransplantation, bei mehr als 1000 Patienten angewendet [36]. Die Blutpumpen des Berlin-Heart-Systems sind seit 1994 mit einer Carmeda®-Heparin-Beschichtung ausgestattet. Seit 1992 wurde das extrakorporale pneumatische System Abiomed BVS 5000 (Abiomed Inc., Danvers, MA, USA) weltweit über 6000-mal verwendet [37]. Bei diesem System werden die Blutpumpen auf einem Ständer neben dem Patientenbett betrieben. Alle genannten pneumatisch betriebenen Systeme können als rechts- (RVAD), links- (LVAD) oder biventrikuläres (BVAD) Unterstützungssystem eingesetzt werden. Als Neuentwicklung dieses Systems, welche vor kurzem in die Klinik eingeführt wurde, gilt das System AB 5000. Das System entspricht im Funktionsprinzip und Aufbau den Systemen der Berlin Heart Excor und Thoratec.

Als implantierbare elektrisch betriebene Blutpumpen wurden das Novacor 1984 und HeartMate I (zuerst pneumatisch und dann elektrisch betrieben) 1986 in die Klinik eingeführt. Das System Novacor-N100-LVAS (World Heart Inc., Oakland, CA, USA) [38] wurde seitdem weltweit bei über 3000 und das TCI-Heart-Mate-System (Thoratec Corp., Woburn, MA, USA) [39] bei über 5000 Patienten implantiert. Beiden Systemen gemeinsam ist die intrakorporale Position der Blutpumpe in eine hinter dem linken Musculus rectus abdominis zu schaffenden Tasche. Die perkutane Ausleitung einer kombinierten Steuerungs- und Energieversorgungsleitung, welche die implantierte Blutpumpe an die vom Patienten am Körper getragenen externen Controller und Batterie-Packs konnektiert, ist bei diesen Systemen jedoch weiter notwendig. An der Schwelle zum dritten Jahrtausend wurden Blutpumpen in die klinische Anwendung eingeführt, die einen nicht pulsatilen kontinuierlichen Blutfluss liefern und als Axialflusspumpen charakterisiert werden: das Micromed-DeBakey-LVAD (Micromed Technology Inc., Houston, TX, USA) [40, 41], das Jarvik-2000-LVAD (Jarvik Heart Inc., New York, NY, USA) [42, 43], und das HeartMate-II-LVAD (Thoratec Corp., Woburn, MA, USA) [44, 45]. Die weltweit erste klinische Anwendung eines kontinuierlichen-Fluss LVAD fand 1998 mit der Implantation des DeBakey-LVAD zur Überbrückung bis zur Herztransplantation im Deutschen Herzzentrum Berlin statt [46]. Die Blutbewegung erfolgt bei den drei letztgenannten Systemen im Prinzip durch eine mit hoher Umdrehungszahl rotierende Schraube (Impeller); als linksventrikuläres Assist-System wird das Blut bei diesen Pumpen vom Apex des linken Ventrikels dann je nach

Implantationstechnik in die Aorta ascendens (mediane Sternotomie) oder thorakale Aorta descendens (linkslaterale Thorakotomie) ausgeworfen. Dieses Konstruktionsprinzip erlaubte eine im Vergleich zu den vorher genannten pulsatilen Blutpumpen sehr kompakte Bauweise mit deutlich verringerter Größe und Gewicht der Blutpumpen (zwischen 100 und 200 g), den Verzicht auf in die Blutpumpe zu inkorporierende Herzklappen, einen geringeren Energiebedarf und eine vereinfachte Steuerung der Blutpumpe. Alle letztgenannten Systeme bedürfen gleichfalls noch der perkutanen Ausleitung einer kombinierten Steuerungs- sowie Energieversorgungsleitung, welche bei allen Systemen- im Oberbauch und beim Jarvik-2000-LVAD bei einigen Patienten links retroaurikulär am Hinterkopf ausgeführt und mit dem von dem Patienten am Körper getragenen Controller und Batterie-Pack konnektiert wird. Das InCor LVAD (BerlinHeart, Berlin, Deutschland) ist die erste magnetisch gelagerte axiale Pumpe, die im Juni 2002 im DHZB zum ersten Mal zur klinischen Anwendung kam [47]. Der Impeller wird in einem Magnetfeld stabilisiert, so dass kein Kontakt zwischen ihm und dem Korpus der Pumpe besteht. Das System ermöglicht einen dauerhaften Betrieb ohne Abnutzung oder Notwendigkeit eines Ersatzes. Mittlerweile werden axiale und zentrifugale implantierbare Pumpen bevorzugt mit einer sich den pulsatilen Systemen angleichenden weltweiten Erfahrung implantiert.

Die Einteilung der Pumpen wird nach folgenden Prinzipien vorgenommen.

Energieumwandlung:

- elektropneumatisch
- elektrohydraulisch
- elektromagnetisch
- elektromechanisch
- thermomechanisch

Dauer des Einsatzes:

- temporär (Tage, Monate oder Jahre)
- permanent

Funktion

- Unterstützung des Herzens (linksventrikulär, rechtsventrikulär oder biventrikulär)
- Ersatz des Herzens

In Abbildung 6 werden verschiedene Blutpumpen dargestellt, die weltweit zurzeit im klinischen Einsatz sind. Das Schema umfasst Pumpen mit verschiedenen Funktionsprinzipien und Platzierung.

Blutpumpen im klinischen Einsatz

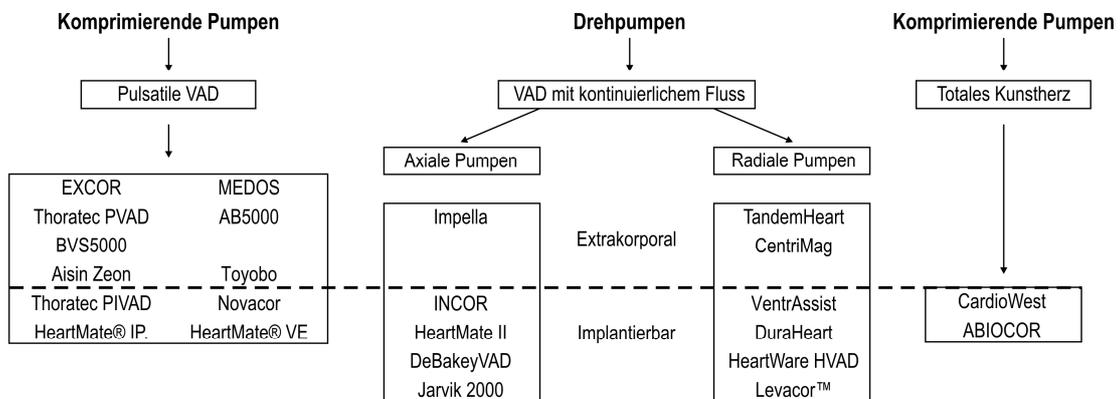


Abbildung 6: Unterteilung der Pumpen nach Funktionsprinzipien und Platzierung.

3.4.5. Indikationen und Ergebnisse in der Anwendung des Systems

Überbrückung bis zur Herztransplantation

Erfahren Patienten, die bereits zur Herztransplantation gelistet oder prinzipiell geeignet sind, eine weitere Verschlechterung ihrer Herzfunktion, besteht die Indikation zur Implantation eines langfristigen Herzunterstützungssystems als Überbrückung bis zur Verfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans. Häufig muss die Implantation einer künstlichen Blutpumpe notfallmäßig erfolgen, wenn sich bei solchen Patienten die hämodynamische Situation trotz maximaler kardioaktiver Medikation derart rapide verschlechtert, dass innerhalb von Stunden oder Tagen mit dem Eintritt des Todes gerechnet werden muss. Alle unsere wissenschaftlichen und klinischen Bemühungen sind darauf gerichtet, solche Situationen vorherzusagen und zu vermeiden. Es wurde der Zusammenhang zwischen den beiden Prozessen deutlich gezeigt [48]. Dringlich indiziert ist die Implantation eines Kreislaufunterstützungssystems bei diesen Patienten, wenn unter stationärer Behandlung und mit optimaler medikamentöser Therapie zwar marginale, aber noch stabile Kreislaufverhältnisse sowie eine ausreichende Organperfusion bestehen. Diese Patienten sind durch die dauerhafte Immobilität und Hospitalisierung, das Risiko akuter kardialer Dekompensation, den plötzlichen Herztod sowie die stark eingeschränkte Überlebenschance während der Wartezeit auf eine Herztransplantation gefährdet. Ein

mechanisches Unterstützungssystem rettet nicht nur das Leben, sondern bietet den Patienten wesentlich mehr Lebensqualität.

Weltweit liegen hinreichend klinische Erfahrungen mit dem Überbrückungsverfahren unter Anwendung des parakorporalen pneumatisch betriebenen BerlinHeart Excor und Thoratec-VAD sowie der implantierbaren elektrisch betriebenen Linksherzunterstützungssysteme Novacor N100 [49-52] und TCI HeartMate [53, 54] vor. Mit Hilfe dieser Systeme wurden mehrere Tausend Patienten gerettet. Die neuen kontinuierlichen Pumpen wie Jarvik 2000 [55, 56], Incor [57], HeartMate II [58-60], MicroMed DeBakey VAD [40, 60], Terumo DuraHeart [61] und Ventracor [15] wurden bei einigen Tausend Patienten erfolgreich eingesetzt. Regelmässig konnten etwa 65–75% aller initial mit einem Unterstützungssystem versorgten Patienten der späteren Herztransplantation zugeführt werden; etwa 70–85% der transplantierten Patienten sind Langzeitüberlebende dieser komplexen Therapieform [15]. Am Deutschen Herzzentrum Berlin sind bis Ende des Jahres 2007 bei insgesamt 280 Patienten mit ursprünglich katecholaminpflichtigem terminalen Herzversagen und kardiogenem Schock über ein Überbrückungsverfahren Transplantationen durchgeführt worden. Die Frühmortalität nach Herztransplantation lag bei Patienten nach vorangegangener Implantation eines LVAD bei 13,4 % und nach vormaliger Implantation eines biventrikulären Herzunterstützungssystems (Berlin-Heart-BVAD) bei 24,5%. Die mit VAD behandelten Patienten waren sämtlich katecholaminpflichtig und über die Hälfte in einem protrahierten kardiogenen Schock mit einer Lebenserwartung von einigen Tagen bis Wochen. Auch die Patienten auf der Warteliste, die mit VAD zur Überbrückung bis zur Herztransplantation versorgt wurden, zeigten bessere Ergebnisse als die Patienten, die mit Katecholamin überbrückt wurden. [31].

Überbrückung bis zum Erreichen einer Transplantabilität

Bei einigen Patienten bestehen Kontraindikationen für eine Herztransplantation. Während einige Kontraindikationen wie Alter oder schwere Diabetes mellitus nicht mehr reversibel sind, können andere mit Hilfe von mechanischer Kreislaufunterstützung überwunden werden und die Patienten einen Transplantationsstatus erreichen. Bei einem kardiogenen Schock mit nachfolgendem Multiorganversagen kann die mechanische Kreislaufunterstützung zur Erholung

der Organfunktion durch das Aufrechterhalten des Herzzeitvolumens beitragen. Nach Verbesserung der Organfunktion wird der Patient erneut für die Herztransplantation evaluiert [64]. Bei Patienten mit einem malignen Tumor und durch die Chemotherapie bedingter Kardiomyopathie wird durch die MCS die Zeit überbrückt, bis eine erforderliche Tumorfreiheit besteht [65]. Bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie kann in den meisten Fällen eine LVAD-Implantation durch eine Nachlastsenkung für den rechten Ventrikel eine dauerhafte Senkung des pulmonalen Blutdruckes erreicht werden, was eine HTX mit gutem Erfolg ermöglicht [65-67].

Überbrückung bis zur Erholung der Funktion des nativen Herzens

Nach einer VAD-Implantation tritt bei verschiedenen Patienten eine myokardiale Erholung auf. Am meisten wird eine solche Erholung bei Patienten erwartet, die das System in Folge eines myokardialen Versagens nach einer Herzoperation erhalten haben. Im DHZB wurde zum 1.1.08 bei 81 Patienten in solcher Situation das VAD erfolgreich explantiert (Potapov1000). Weiterhin tritt eine myokardiale Erholung bei Patienten mit einer akuten und fulminanten Myokarditis auf. Nach unserer Erfahrung kann bei einer akuten Myokarditis eine VAD-Implantation durch eine optimale medikamentöse Therapie einschließlich Stosstherapie mit Prednisolon und inotroper Unterstützung vermieden werden.

Zum ersten Mal weltweit konnte am Deutschen Herzzentrum Berlin gezeigt werden, dass bei einigen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nach Implantation eines Linksherzunterstützungssystems eine weit reichende funktionelle Restitution des nativen Herzens eintritt, die es gestattet, ein zuvor bei kardiogenem Schock implantiertes LVAD zu explantieren [68]. Seit 1995 konnte bei insgesamt 36 Patienten mit der Diagnose dilatative Kardiomyopathie ein zuvor implantiertes LVAD explantiert werden.

Permanente mechanische Kreislaufunterstützung

Wir sind heute mit einer stetig wachsenden Anzahl chronisch schwer herzinsuffizienter Patienten konfrontiert, die nach den Erfahrungen der thorakalen Transplantationsmedizin der letzten 15 Jahre nur mit vergleichsweise eingeschränkter Aussicht auf Erfolg durch eine Herztransplantation therapiert werden können: Es sind die Patienten mit mindestens einem

vorangegangenen Herzeingriff, mit einem Lebensalter jenseits von 60 Jahren und Patienten mit erheblichen Begleiterkrankungen, die im vorgerückten Lebensalter zunehmend an Bedeutung gewinnen, wie etwa eine schwere allgemeine arterielle Gefäßerkrankung, Diabetes mellitus mit sekundärer Organschädigung, Adipositas oder bestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen. In vielen dieser Fälle besteht aufgrund einer Kombination dieser Probleme oder ihres individuellen klinischen Schweregrades bereits eine Kontraindikation zur Herztransplantation. Die Inzidenz der Fälle von terminalem Herzversagen in dieser Patientengruppe übersteigt die gegenwärtig mit einer Herztransplantation abzufangenden Fallzahlen bei weitem. Vor diesem Hintergrund wurde die Entwicklung langfristig anwendbarer und voll implantierbarer Blutpumpen vorangetrieben mit dem Ziel einer permanenten Herzunterstützungs- oder Herzersatztherapie als Alternative zur Herztransplantation. Die Ergebnisse einer in den USA durchgeführten prospektiv randomisierten multizentrischen Studie konnten diesen therapeutischen Ansatz stützen. (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure).

4. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist, die Suche nach möglichen Charakteristika der Patienten, dessen kardiogener Schock nach Versorgung mit Biventrikulär-mechanischer-Kreislaufunterstützung reversibel war, im Unterschied zu den Patienten, bei denen der kardiogene Schock trotz Biventrikuläre-mechanischer-Kreislaufunterstützung nicht reversibel war. Des Weiteren soll der mögliche prädektive Wert dieser identifizierten Faktoren evaluiert werden.

5. Fragestellung

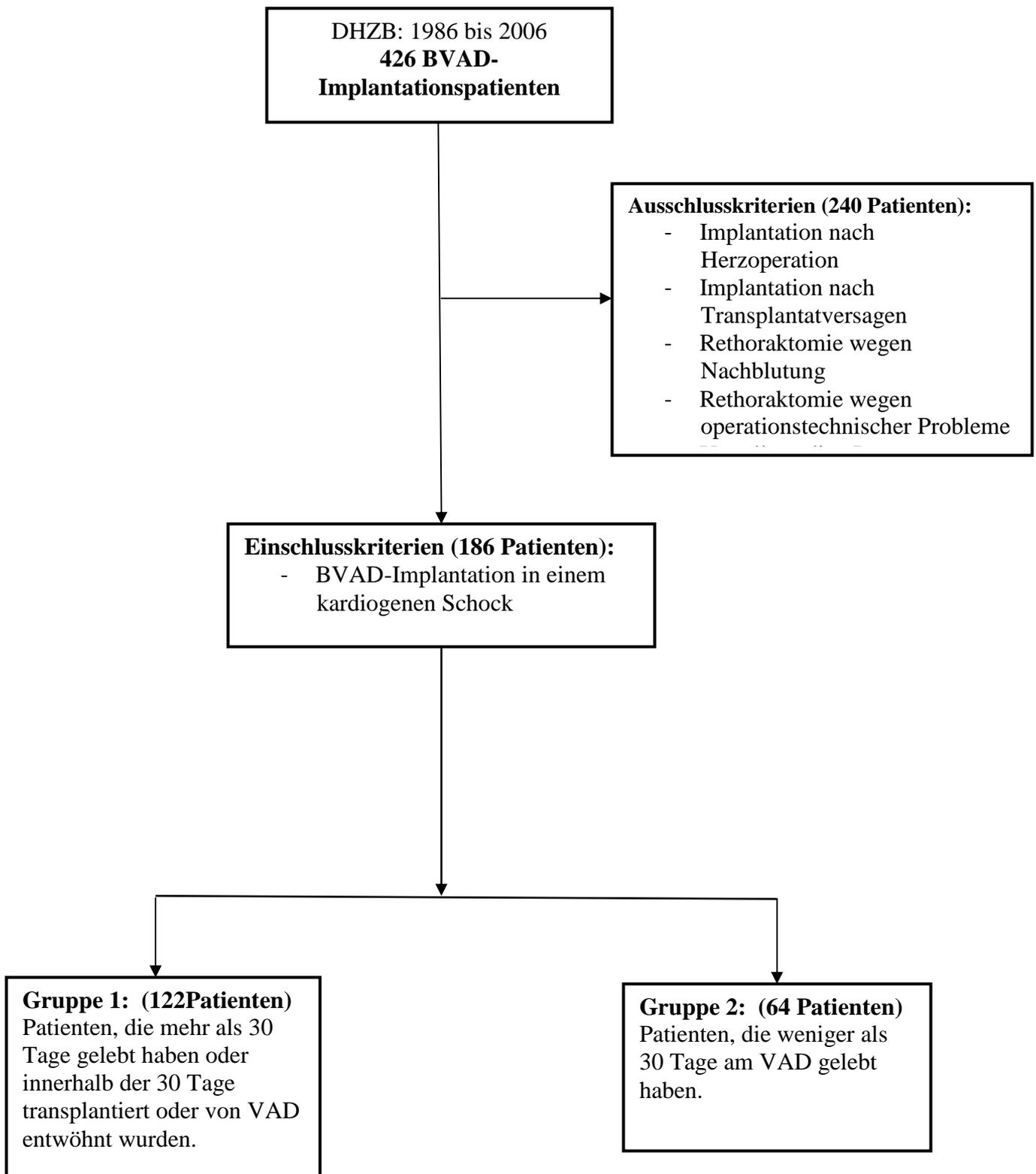
In diesem Zusammenhang sind insbesondere die folgenden zwei Fragen zu klären:

1. Welche Charakteristika zeigen Patienten, deren kardiogener Schockzustand durch Implantation von Biventrikulär-mechanischer-Kreislaufunterstützung reversibel war?
2. Gibt es Parameter, die den klinischen Verlauf für Patienten, die in einem kardiogenen Schock sind und mit einem BVAD versorgt wurden, vorhersagen können?

Zur Lösung dieser Aufgaben bedienen wir uns der klinischen Daten von Patienten des DHZB aus dem Zeitraum von 1986 bis 2006. Nach ihrer Erfassung, Zusammenstellung und ersten Einschätzung werden diese Daten einer gründlichen statistischen Auswertung unterzogen und die Resultate in Verbindung zu den Behandlungsergebnissen gebracht.

6. Material und Methoden

6.1. Flußdiagramm



6.1. Patientengut

Von Januar 1986 bis März 2006 wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin 426 Patienten mit BVAD versorgt. Aus dieser Gruppe wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen andere Faktoren, außer dem präoperativen Schockzustand, den klinischen Verlauf und das Überleben beeinflussten. Weiterhin wurden die Patienten ausgeschlossen, die präoperativ nicht in einem kardiogenen Schock waren. So können wir die klinischen Daten von insgesamt 186 Patienten verwenden. Nach ihrer Erfassung, Zusammenstellung und ersten Einschätzung werden diese Daten einer gründlichen statistischen Auswertung unterzogen und die Resultate in Verbindung zu den Behandlungsergebnissen gebracht.

6.1.1 Einschlusskriterien

- BVAD-Implantation in einem kardiogenen Schock

6.1.2 Ausschlusskriterien

- Implantation nach einer Herzoperation
- Implantation nach einem Transplantatversagen
- Rethorakotomie wegen Nachblutung
- Rethorakotomie wegen operationstechnischer Probleme
- Unvollständige Daten

6.2. Gruppeneinteilung.

Wir haben 186 Patienten herausgefiltert, die diese Kriterien erfüllen und anschließend die Patienten in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Kriterien eingeteilt:

- **Gruppe 1:** Patienten, die mehr als 30 Tage gelebt haben oder innerhalb der 30 Tage transplantiert oder von VAD entwöhnt wurden.
- **Gruppe 2:** Patienten, die weniger als 30 Tage am VAD gelebt haben.

6.3. Datenerhebung: Patientenakten und EDV-Programm

Für die Datenerhebung standen Angaben aus verschiedenen Quellen zur Verfügung.

Zum einen lagen uns für die Datenerhebung schriftliche Patientenakten vor, da die Daten bis Dezember 1996 am DHZB noch nicht elektronisch erfasst worden waren. Davon gibt es in unserer Studie 30 Patienten.

Zum anderen konnten wir für den Zeitraum Januar 1997 bis März 2006 die Patientendaten, die durch zwei EDV-Programme erfasst wurden, nutzen. Das betraf 156 Patienten.

6.4. Parameter

Wir haben alle Standardparameter, die im Deutschen Herzzentrum Berlin regelmäßig erhoben wurden, in unserer Studie analysiert (Anhang, S.87ff). Alle Parameter sind präoperativ erfasst worden und liegen möglichst zeitnahe, aber nicht länger als 6 Stunden vor der Operationszeit.

6.5. Scoringsysteme

In der vorliegenden Arbeit wird der Gesamtzustand der einzelnen Patienten zusätzlich anhand verschiedener Scoringsysteme beschrieben. Wir bedienen uns des MODS - und des SOFA-Scores.

6.5.1. Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)

Der Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) wurde von J. Marshall publiziert et al. (1995) [69]. Er wurde ausgehend von der direkten Beziehung zwischen der Anzahl der erkrankten Organsysteme und der korrespondierenden Mortalität von Intensivpatienten entwickelt. Seine Bestimmung ist täglich möglich.

Das Prinzip der Werteerhebung des MODS ähnelt dem des SOFA-Score-Systems (6.5.2.). Für die Bestimmung des MODS ist die Analyse von sechs Organsystemen erforderlich. Durch diese Auswahl sind die wichtigsten physiologischen Systeme, die in den Prozess des Multiorganversagens involviert sind, repräsentiert. Auch beim MODS werden dem Grad der Abweichung des jeweiligen Parameters von der Norm entsprechende Punktwerte von 0 bis 4 vergeben. Es ist nicht notwendig, dass jeder Parameter erhoben wird. Ein fehlender Wert geht mit 0 Punkten in die Wertung ein. Tab.1 gibt das MODS-Scoresystem wider.

Parameter	Punkte				
	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FIO ₂	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Serumkreatinin [μmol/l]	≤ 100	101-200	201-350	351-500	> 500
Serumbilirubin [μmol/l]	≤ 20	21-60	61-120	121-240	> 30
Pulse adjusted heartrate	≤ 10	10,1-15	15,1-20	20,1-30	> 30
Thrombozyten (1000/μl)	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
GCS	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

Tab.1: Darstellung der MODS-Methode: Für jeden einzelnen Parameter Ermittlung des in einem Zeitraum von 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation am weitesten von der Norm abweichenden Messwertes und Bestimmung des korrespondierenden Punktwertes. Wurde ein Parameter nicht ermittelt, geht dieser mit 0 Punkten in die Wertung ein. Zur Berechnung des Score-Ergebnisses werden die korrespondierenden Punktwerte aller sechs Parameter addiert. Ein neuer Score kann im 24-stündigen Intervall ermittelt werden. [69].

6.5.2. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Dieser Score wurde 1994 als "Sepsis-related Organ Failure Assessment-Score" von der „European Society of Intensive Care Medicine“ (ESICM) entwickelt [70]. Er sollte den Grad der Organdysfunktion bei Sepsispatienten wiedergeben. Nach einiger Zeit zeigte sich, dass die Anwendungsmöglichkeit des SOFA-Scores nicht nur auf Sepsispatienten begrenzt ist, sondern auch auf Patienten, die keine Sepsis haben, erweitert werden kann. Deswegen wurde der Score in "Sequential Organ Failure Assessment-Score" umbenannt [71]. Mittlerweile ist er ein international etablierter Score für die Abschätzung des Grades von Organfehlfunktionen. Auch zeigte sich eine gute Korrelation mit der Mortalität [71]. Der SOFA-Score beurteilt sechs verschiedene Organe bzw. Organsysteme:

- **Atmung:** Der Wert wurde ermittelt durch den Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO₂ in mmHg) und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration FiO₂.
- **Niere:** Der Wert wurde ermittelt durch die Messung von Kreatinin (μmol/l) oder die Ausscheidung in 24h (in ml).

- **Leber:** Der Wert ergibt sich durch die Ermittlung des Bilirubinwertes (in $\mu\text{mol/l}$)
- **Herz-Kreislauf:** Zur Ermittlung des Wertes wurde der mittlere arterielle Druck (in mmHg) herangezogen oder die inotropen Substanzen Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin oder Adrenalin (in $\mu\text{g/kg/min}$) ermittelt.
- **Thrombozyten-Zahl:** Hier wurde der gemessene Wert zugrunde gelegt (in $1000/\mu\text{l}$)
- **Zentrales Nervensystem:** Hier wurde der Glasgow-Coma-Score (GCS) herangezogen

Dabei kann jedes der sechs evaluierten Organsysteme den Wert von Null (normal) bis Vier (schwere Funktionsstörung) annehmen (Tab. 2).

		Punkte			
Organ	Parameter	1	2	3	4
Lunge	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [mmHg]	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin [mg/dl] oder Ausfuhr [ml/Tag]	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 < 500	$\geq 5,0$ < 200
Leber	Bilirubin [mg/dl]	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	$\geq 12,0$
Herz- Kreislauf	Blutdruck [mmHg] und Katecholamine [$\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$]	MAD < 70	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin	Dopamin > 5 oder Adrenalin $\leq 0,1$	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1
Blut	Thrombozyten [$1000/\text{mm}^3$]	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS	Glasgow Coma Scale	14-13	12-10	9-6	< 6

Tab. 2.: Darstellung des SOFA-Methode: Für jeden einzelnen Parameter Ermittlung des in einem Zeitraum von 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation am weitesten von der Norm abweichenden Messwertes und Bestimmung des korrespondierenden Punktwertes. Wurde ein Parameter nicht ermittelt, geht dieser mit 0 Punkten in die Wertung ein. Zur Berechnung des Score-Ergebnisses werden die korrespondierenden Punktwerte aller sechs Parameter addiert.

Ein neuer Score kann im 24-stündigen Intervall ermittelt werden [71].

Die Glasgow-Coma-Scale (GCS) wurde 1974 von Jennett und Teasdale ins Leben gerufen und als neurologischer Ermittler für Patienten genutzt. Sie ist seitdem der am weitesten verbreitete Bewußtseinsstatus-Score [72]. Zur Erfassung des Bewußtseinsstatus haben Jennett und

Teasdale drei klinische Parameter gewählt, die sich in zahlreichen Studien als aussagekräftige Kriterien zur Beurteilung des Bewußtseinsstatus erwiesen haben:

„Augen öffnen“,

„Verbale Reaktion“ und

„Motorische Reaktion“ [73, 74].

Die ursprüngliche Fassung der GCS war sowohl ohne numerische Punktwerte als auch ohne Summenscore [75]. Erst bei der Erweiterung der Skala um eine Stufe auf der Subskala „Motorische Reaktion“ wurden Punktwerte eingeführt, die es auch erlauben, einen Summenscore als Ausdruck des Gesamtzustandes des Patienten zu bilden [76]. So entstand aus diesen drei Kategorien ein Traumascoresystem mit einem Summenscore von 3 bis 15 Punkten, wobei sowohl in der Gesamtwertung als auch in den einzelnen Subskalen höhere Scorewerte bessere Grade des Patientenzustandes anzeigen (Tab. 3).

Glasgow-Coma-Scale		
Kriterien	Funktion	GCS-Wert
Augen öffnen	spontan	4
	auf Ansprechen	3
	auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
verbale Reaktion	orientiert	5
	verwirrt	4
	inadäquate Antwort	3
	unverständliche Laute	2
	keine Reaktion	1
motorische Reaktion	befolgt Aufforderung	6
	gezielte Abwehr	5
	Massenbewegungen	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	keine Reaktion	1

Tab. 3: Die Glasgow-Coma-Skala in der Fassung von 1977 nach Jennett und Teasdale [76].

7. Statistik und Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden alle Daten tabellarisch erfasst und mittels Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) und SPSS Version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ausgewertet.

Zunächst haben wir die klinisch ermittelten 69 Parameter bei den beiden Gruppen durch univariate Analyse untersucht. Dafür prüften wir alle Parameter in beiden Gruppen auf die Normalverteilung mittels Levene-Tests. Für die Signifikanzermittlung nutzten wir bei Normalverteilung den t-Test.

Bei fehlender Normalverteilung kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz

Als signifikant wurden in dieser Auswertung Werte angenommen, für die höchstens eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,05$ gefunden wurde. Diese Werte sind in den Tabellen mit einem Sternchen gekennzeichnet.

Die als signifikant erkannten Parameter wurden mittels multivariater Analyse weiter untersucht.

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse unserer Untersuchungen dargestellt. Diagramme, wo eine Datendarstellung ohne Signifikanz vorliegt, sind besonders gekennzeichnet.

Nach einer ersten statistischen Bewertung der ursprünglich erfassten 69 Einzelparameter wurde unter Berücksichtigung des p-Werts (Irrtumswahrscheinlichkeit) ein Großteil von ihnen eliminiert. Die Ergebnisse dieser Bewertung sind im Anhang als Tabellen 3 und 4 zusammengefasst. Somit berücksichtigen Auswertung und Ergebnisse lediglich die als geeignet eingeschätzten Datensätze für insgesamt 186 Patienten.

8. Ergebnisse

8.1. Demographische Parameter

8.1.1. Diagnosen

Die 186 Patienten haben unterschiedliche Ursachen für den kardiogenen Schock gehabt und die Verteilung der Diagnoser stellt sich wie folgend dar:

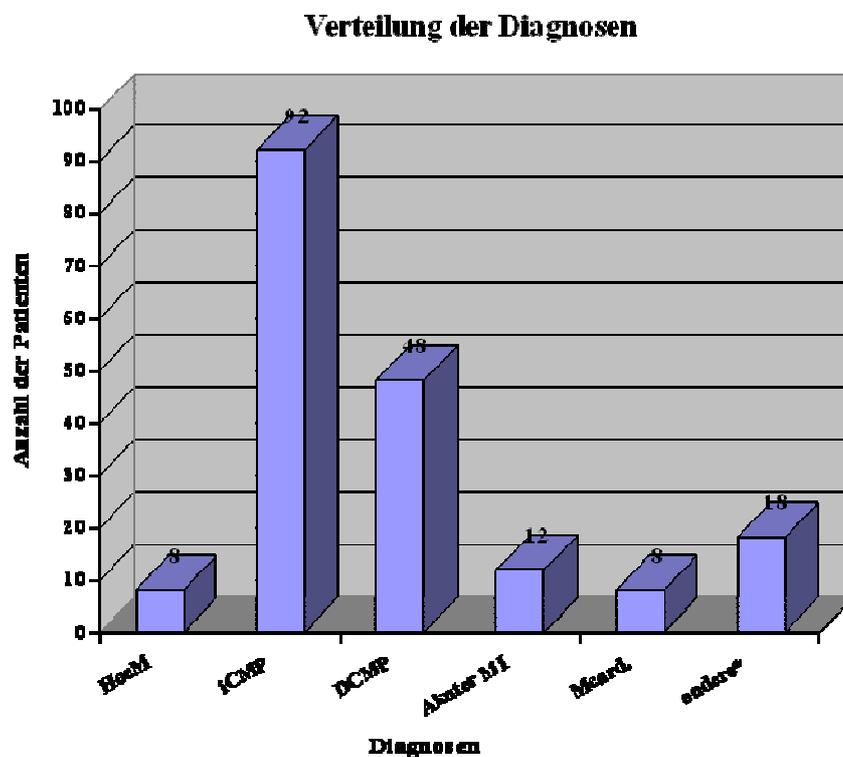


Abb. 7: Jeder Balken gibt die Anzahl der Diagnosen für alle Patienten wieder.

HCoM: hypertrophische obs. Kardiomyopathie; *iCMP*: ischämische Kardiomyopathie;

DCMP: dilatative Kardiomyopathie; *akuter MI*: akuter Myokardinfarkt; *Mcard.*:

Myokarditis; *andere**

Diagnosen (valvuläre Aortenstenose, Ebstein-Anomalie, Metabolische Myopathie,

Muskeldystrophie von Type Duchemin, Mitralklappenersatz, Pulmonalklappenersatz)

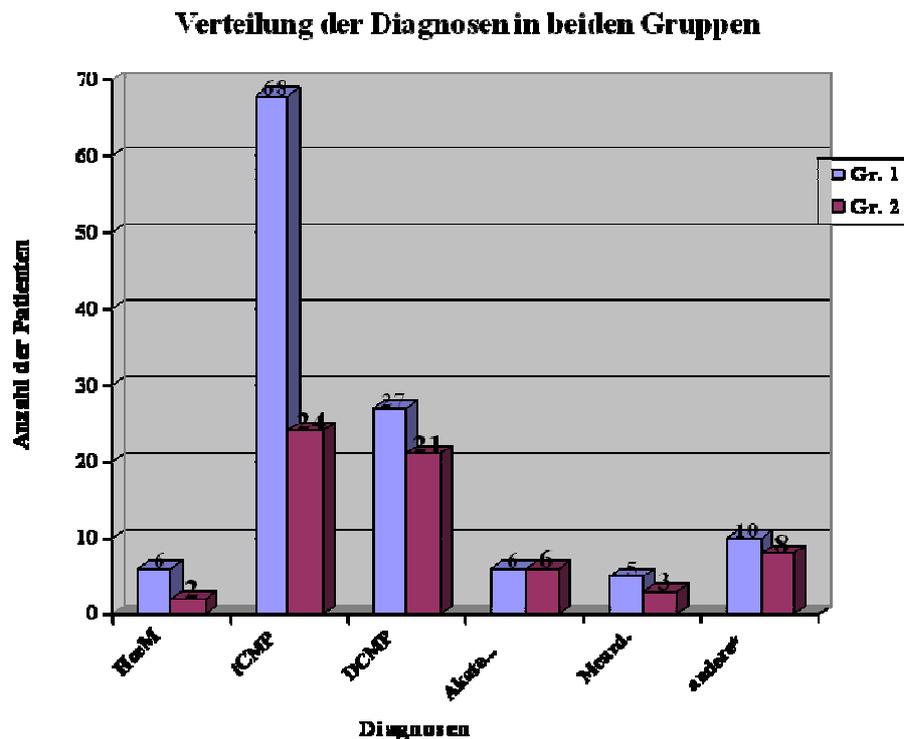


Abb. 8: Die Daten sind dargestellt als Diagnosenverteilung in den Gruppen 1 und 2 HCoM: Hypertrophische obs. Kardiomyopathie; iCMP: ischämische Kardiomyopathie; DCMP: dilatative Kardiomyopathie; akuter MI: akuter Myokardinfarkt; Mcard.: Myokarditis; andere * Diagnosen (valvuläre Aortenstenose, Ebstein-Anomalie, Metabolische Myopathie, Muskeldystrophie vom Typ Duchenne, Mitralklappenersatz, Pulmonalklappenersatz)

Nach der Berechnung der Diagnosen und der dazugehörigen 30-Tage-Mortalität ergab sich folgendes Bild:

Die 30-Tage-Mortalität lag bei Patienten mit der Diagnose

- obstruktive Kardiomyopathie bei **38%**,
- Ischämische Kardiomyopathie bei **28%**,
- dilatative Kardiomyopathie bei **44%**,
- Myokardinfarkt bei **50%**,
- Myokarditis bei **38%** und
- bei Patienten mit anderen Diagnosen bei **44%**.

8.1.2. Alter

Die Normalverteilung zwischen beiden Gruppen hat sich nicht bestätigt. So kam der U-Whitney-Test zur Anwendung. Zum Zeitpunkt der BVAD-Implantation betrug der Median-Wert des Lebensalters der Patienten in Gruppe 1 (**46,5 Jahre**) und in Gruppe 2 (**49 Jahre**). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (**p=0,02**).

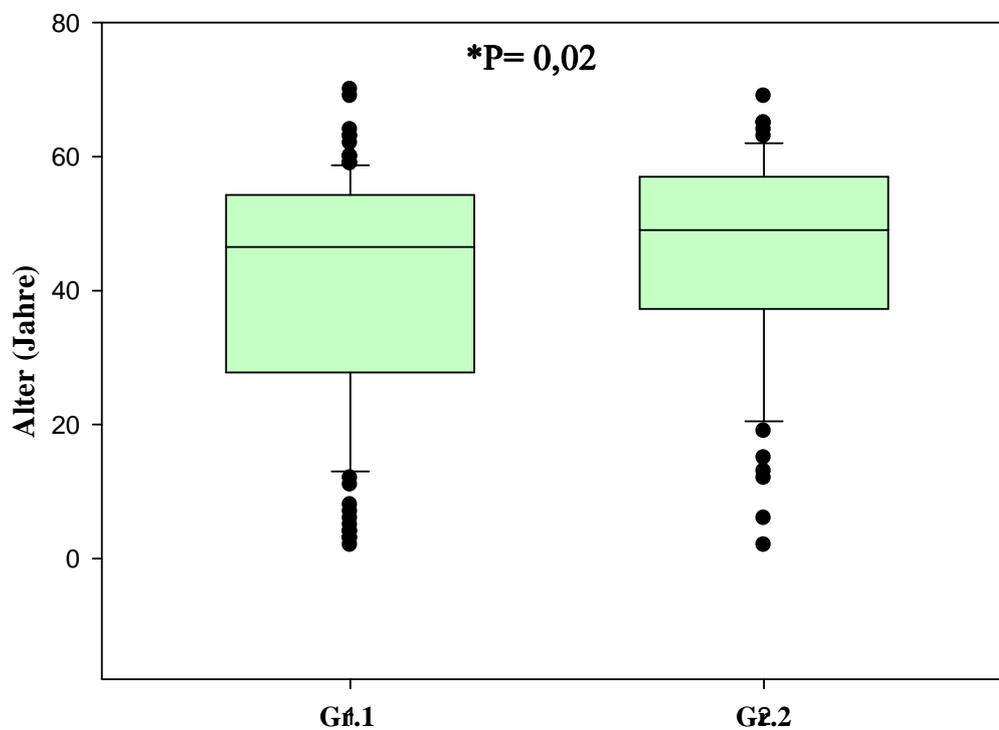


Abb.9: Altersverteilung in Abhängigkeit von den Gruppen, die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

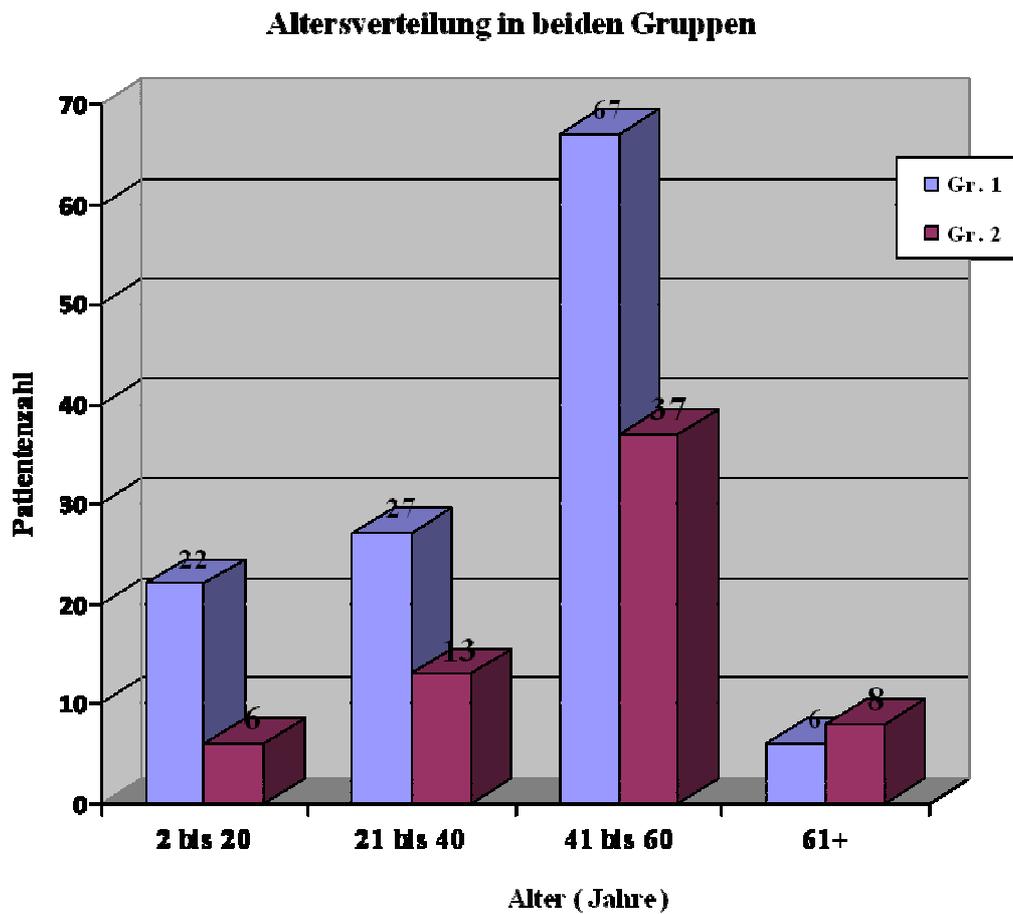


Abb.10: Vergleich der Altersverteilung in den Gruppen 1 und 2 (Einteilung in verschiedene Alterskategorien mit 20 Jahren Abstand).

Die Patienten in Gruppe 1 sind jünger als die Patienten in Gruppe 2. Das Durchschnittsalter der Patienten in beiden Gruppen liegt zwischen 41 Jahre und 60 Jahre.

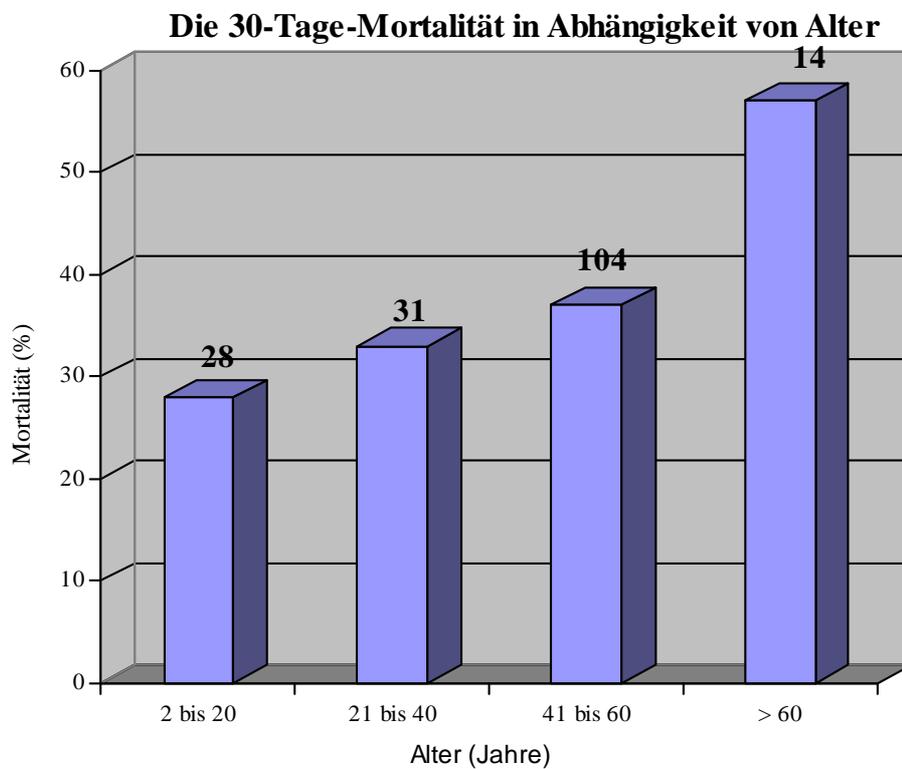
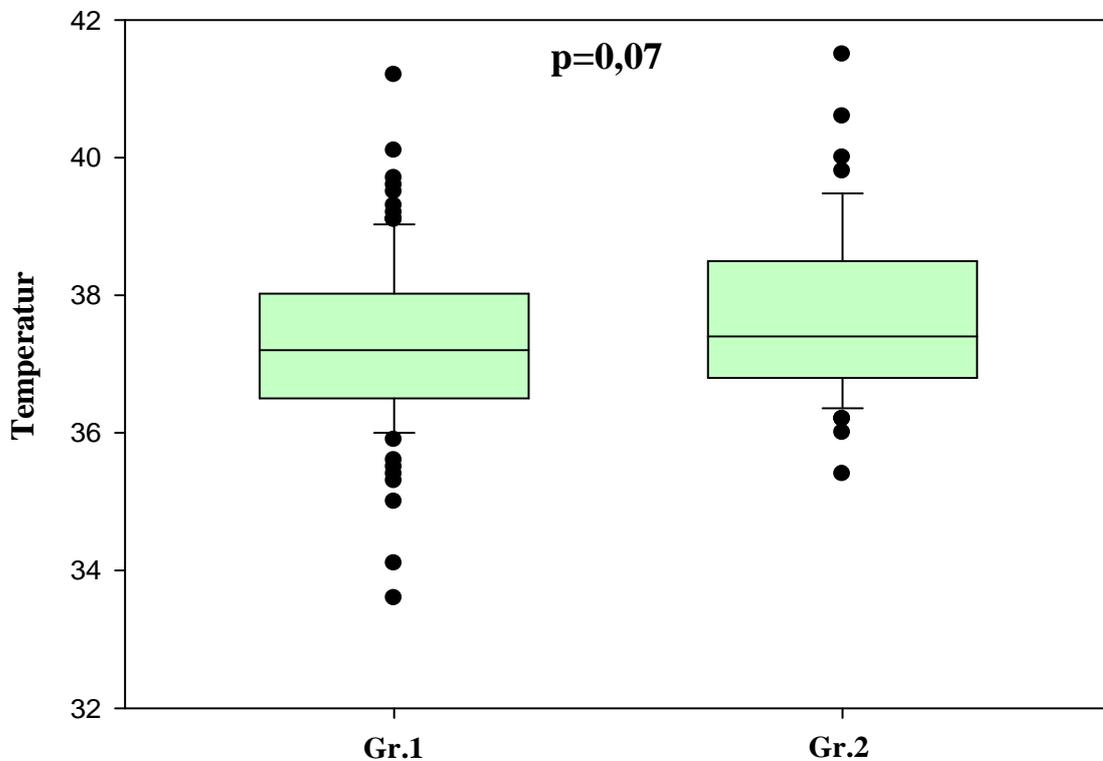


Abb.11 : Jeder Balken gibt eine Gruppe von Patienten mit bestimmten Altersstufen und die dazugehörige 30-Tage-Mortalität wieder.

Die höchste 30-Tage-Mortalität (60%) wurde bei Patienten gefunden, die älter als 60 Jahre waren.

8.1.3. Körpertemperatur

Bei diesem Parameter hat sich die Normalverteilung zwischen beiden Gruppen nicht bestätigt, so kam der U-Whitney-Test zur Anwendung. So betrug der Temperatur-Medianwert in Gruppe 1 bei BVAD-Implantation $37,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ und in Gruppe 2 $37,4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,07$).



Ab.12: Körpertemperatur in beiden Gruppen. Die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

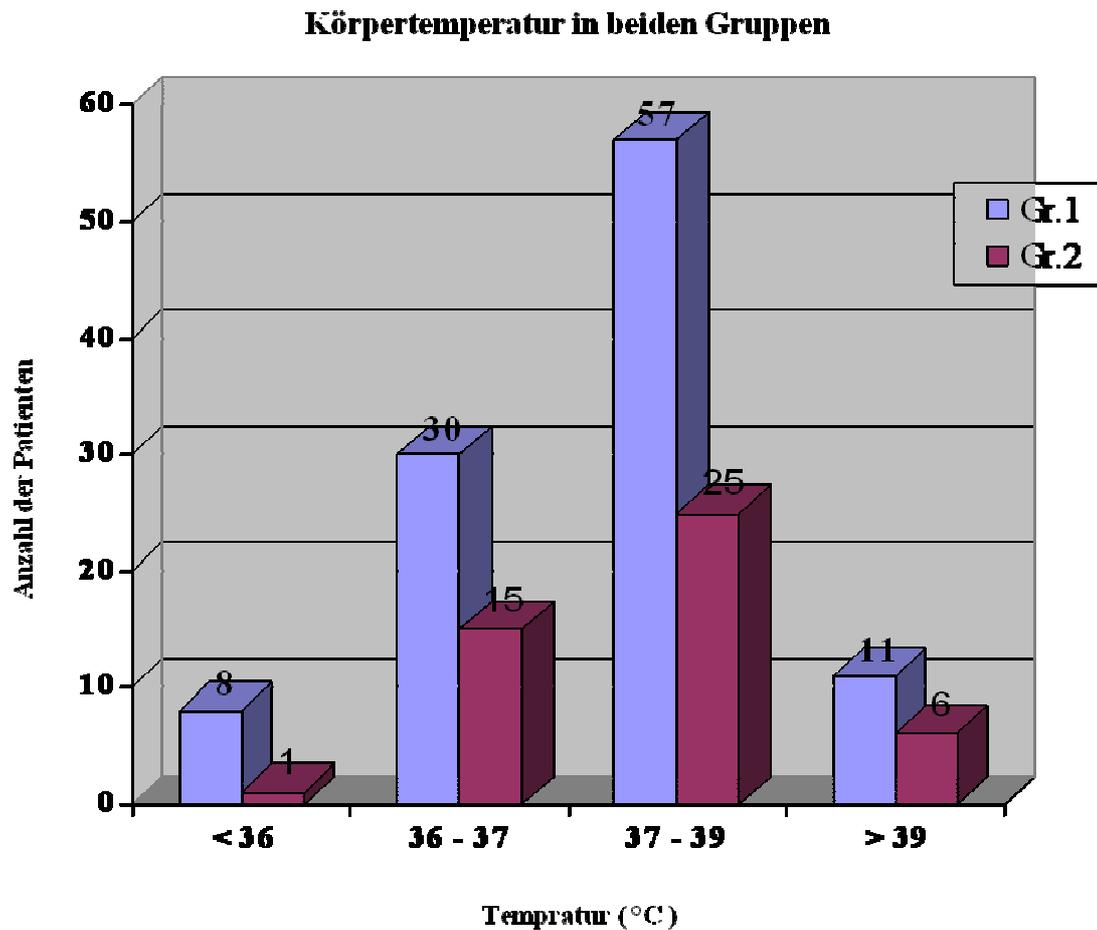


Abb.13: Vergleich der Körpertemperaturverteilung in den Gruppen 1 und 2 (Einteilung in verschiedene Temperaturkategorien).

Nach Einordnung der Patienten in Gruppen nach klinischer Körpertemperaturverteilung haben wir 4 Gruppen erhalten:

Gruppe 1: im Hypothermiebereich $< 36^{\circ}\text{C}$

Gruppe 2: im Normalbereich (afebril) $36 - 37^{\circ}\text{C}$

Gruppe 3: im Bereich erhöhter Temperatur (subfebril) $37,1 - 39^{\circ}\text{C}$

Gruppe 4: im Bereich hohes Fieber $> 39^{\circ}\text{C}$

Danach haben wir die 30-Tage-Mortalität für jede Gruppe errechnet (Abb. 14).

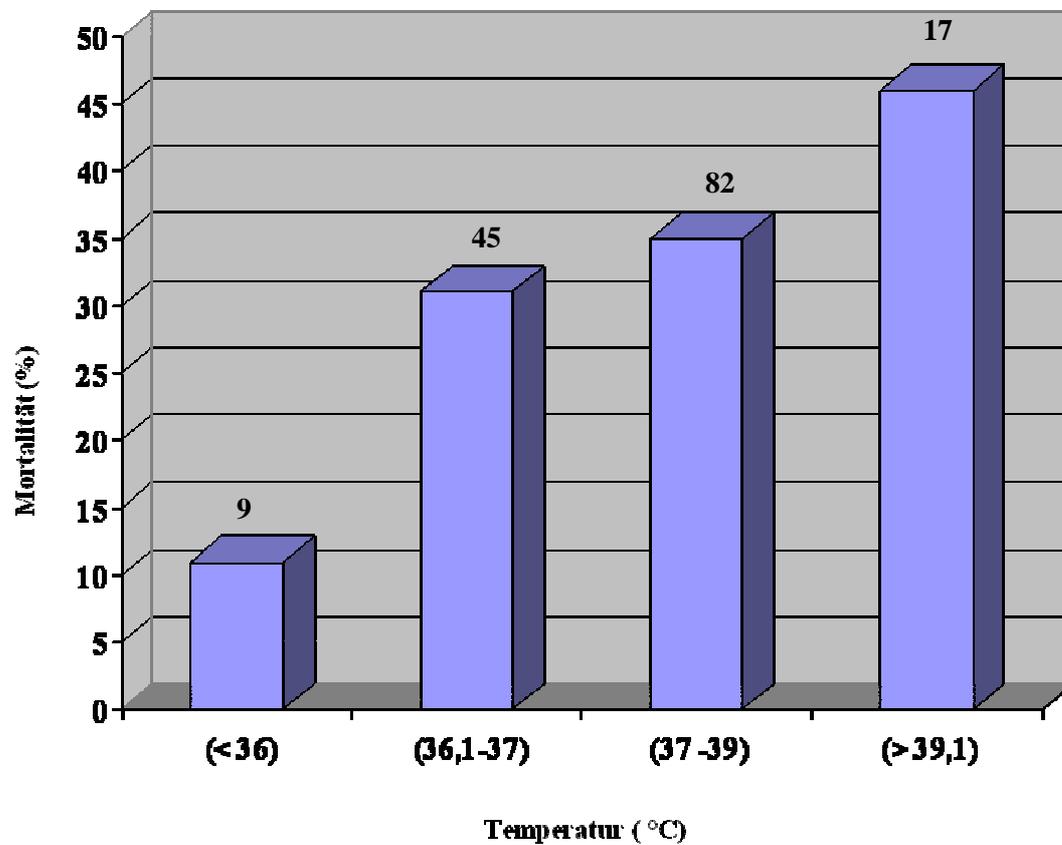
Die 30-Tage-Mortalität in Abhängigkeit von der Körpertemperatur

Abb. 14: Jeder Balken gibt eine Gruppe von Patienten mit einer bestimmten präoperativen Körpertemperatur und dazugehöriger 30-Tage-Mortalität wider.

8.1.4. Body-Mass-Index

Die Normalverteilung zwischen beiden Gruppen hat sich bestätigt. So kam der t-Test zur Anwendung. Zum Zeitpunkt der BVAD-Implantation betrug der Mittelwert des BMI der Patienten in Gruppe 1 ($24 \text{ kg/m}^2 \pm 5,2$) und in Gruppe 2 ($25,24 \text{ kg/m}^2 \pm 5,1$) Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,07$).

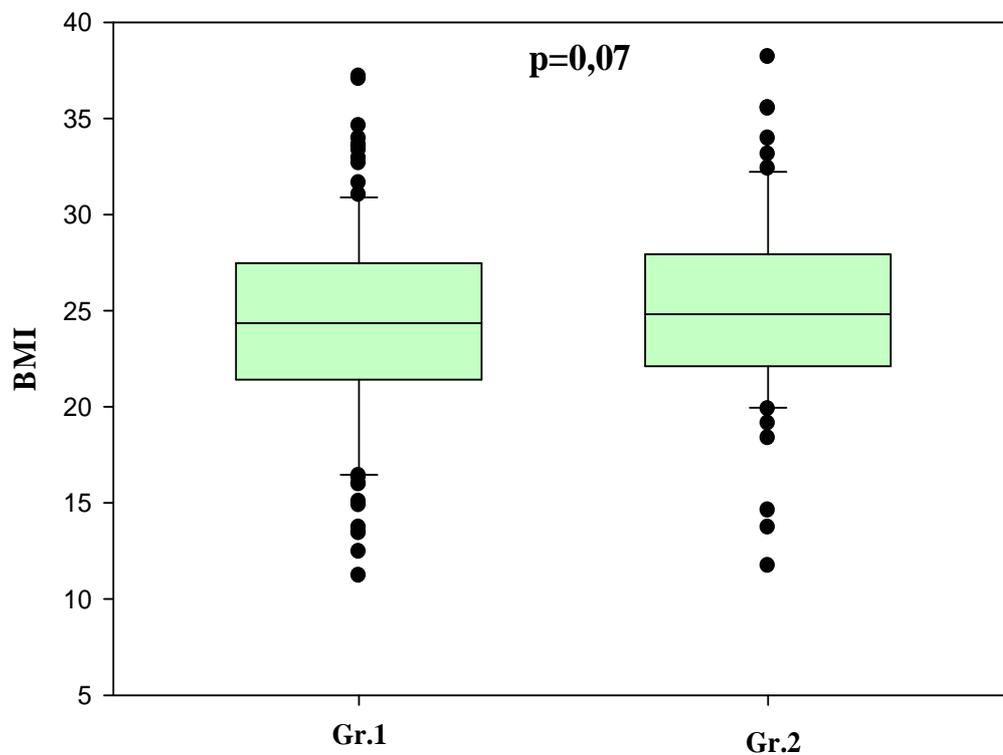


Abb.15: BMI in beiden Gruppe 1 und 2. Die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

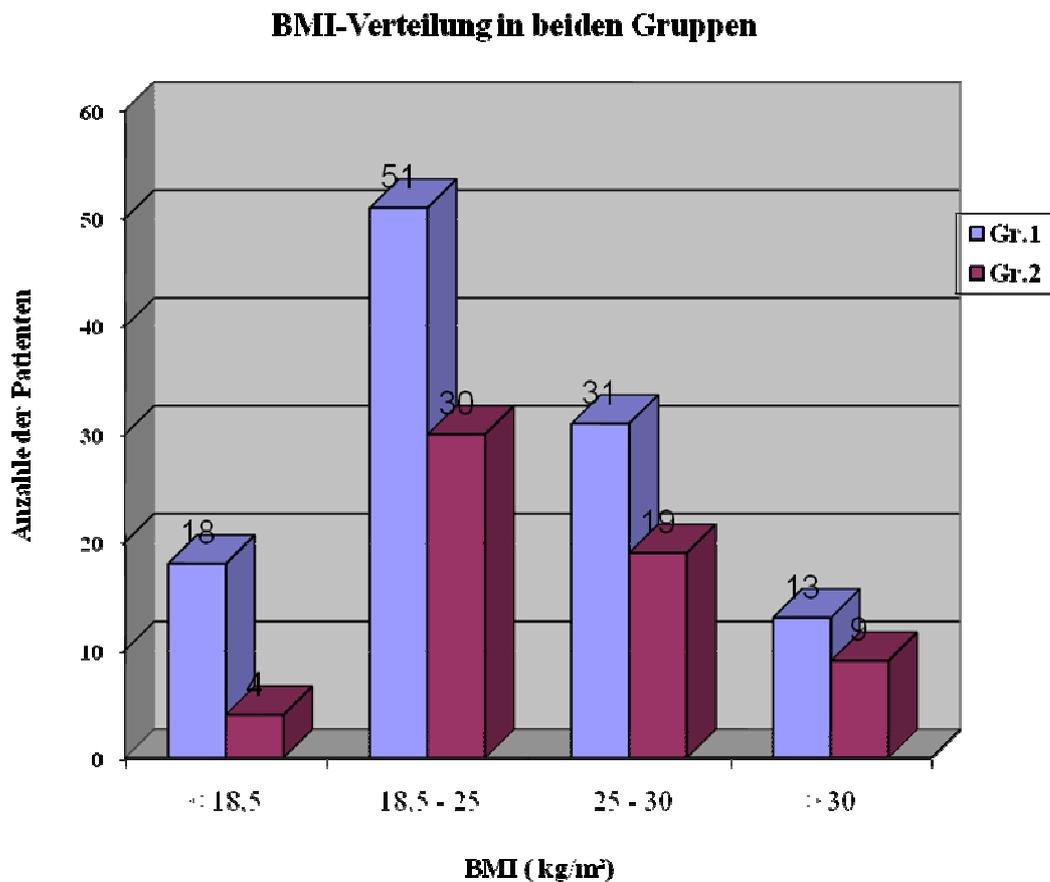


Abb.16: Vergleich der BMI-Verteilung in den Gruppen 1 und 2 (Einteilung in verschiedene BMI-Kategorien).

Wir haben alle Patienten nach ihrem BMI in 4 Gruppen unterteilt:

Gruppe 1: untergewichtige Gruppe < 18,5 kg/m²

Gruppe 2: normalgewichtige Gruppe 18,5 – 25 kg/m²

Gruppe 3: Präadipositas-Gruppe 25 – 30 kg/m²

Gruppe 4: übergewichtige (Adipositas-) Gruppe > 30 kg/m²

Dann haben wir für jede Gruppe die 30-Tage-Mortalität berechnet (Abb. 17).

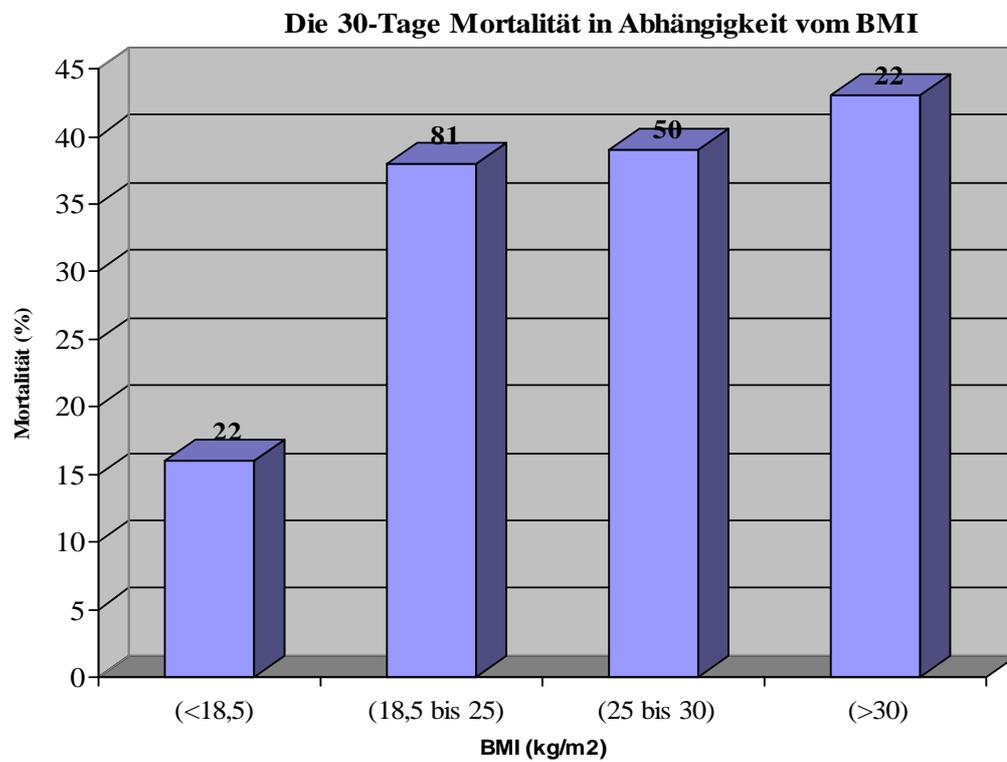


Abb.17: Jeder Balken gibt eine Gruppe von Patienten mit einem bestimmten präoperativen BMI und die dazugehörige 30-Tage-Mortalität wider.

8.2. Laborparameter

8.2.1. Arterieller pH-Wert

Nach Prüfung der Normalverteilung in beiden Gruppen hat sich diese nicht bestätigt. Somit kam der U-Whitney-Test zur Anwendung.

Der Medianwert des arteriellen pH-Werts lag in Gruppe 1 bei **7,5** und in Gruppe 2 bei **7,4**. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied (**p=0,004**).

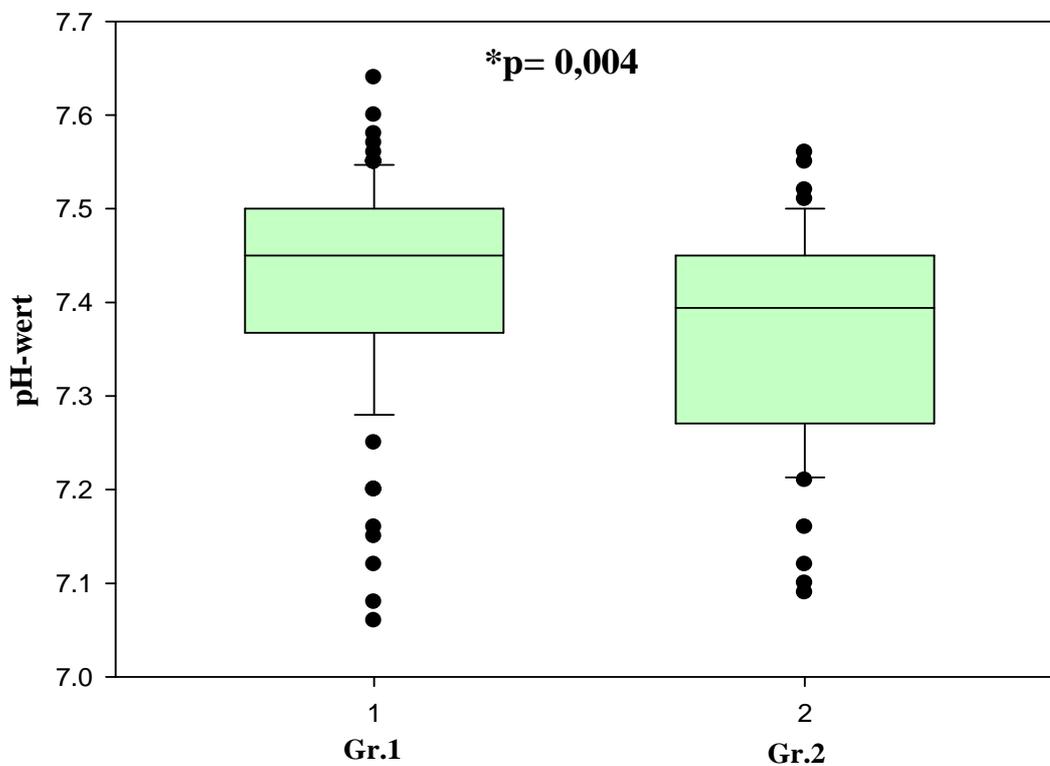


Abb. 18.: arteriellen pH-Wertes in beiden Gruppe 1 und 2. Die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

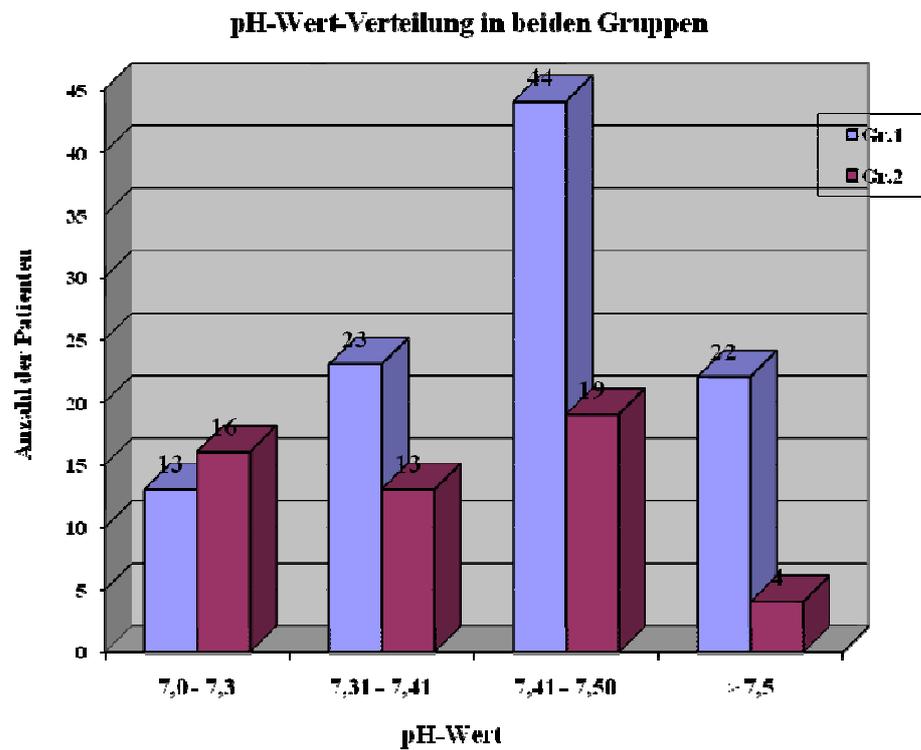


Abb.19: Vergleich der arteriellen pH-Wert-Verteilung in den Gruppen 1 und 2 (Einteilung in verschiedene pH-Wertkategorien).

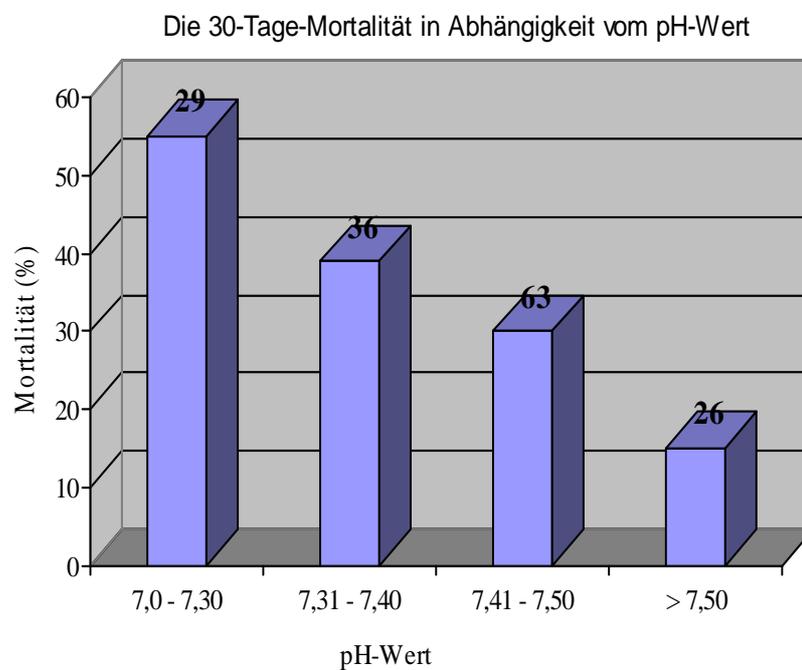


Abb.20: Jeder Balken fasst eine Gruppe von Patienten mit einem bestimmten präoperativen pH-Wert zusammen und gibt die dazugehörige 30-Tage-Mortalität wider.

8.2.2. Serum-Kreatinin

Nach Prüfung der Normalverteilung in beiden Gruppen hat sich diese nicht bestätigt. Somit kam der U-Whitney-Test zur Anwendung. Der Medianwert des Kreatinins lag in Gruppe 1 bei **1,5** mg/dl und in Gruppe 2 bei **2,3** mg/dl. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied (**p=0,005**).

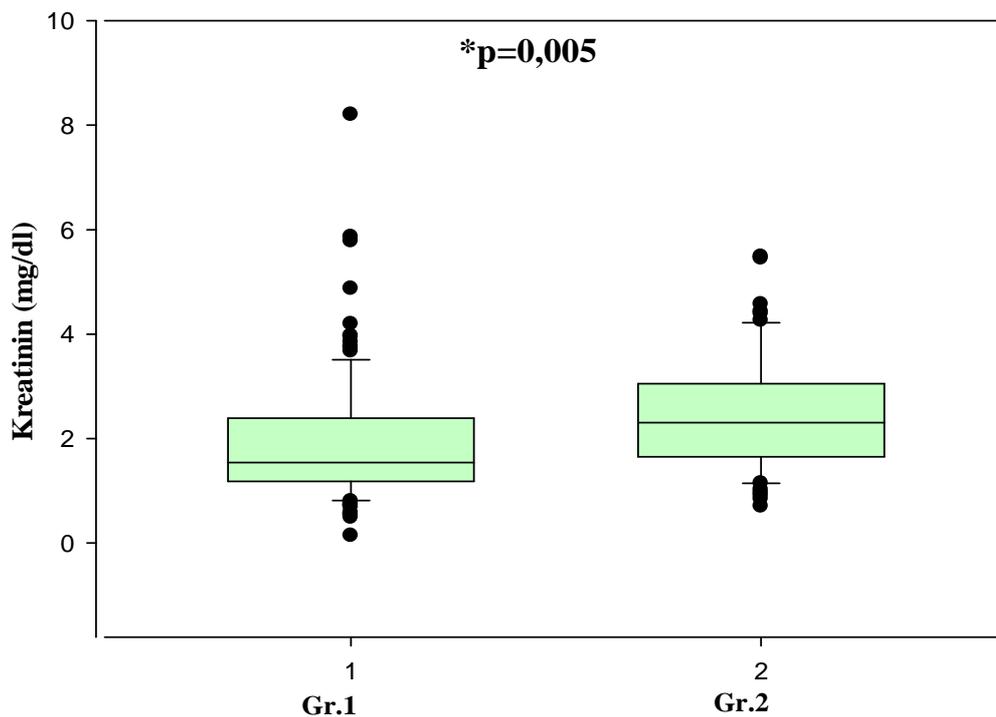


Abb.21: Serum- Kreatinin in beiden Gruppen 1 und 2. Die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

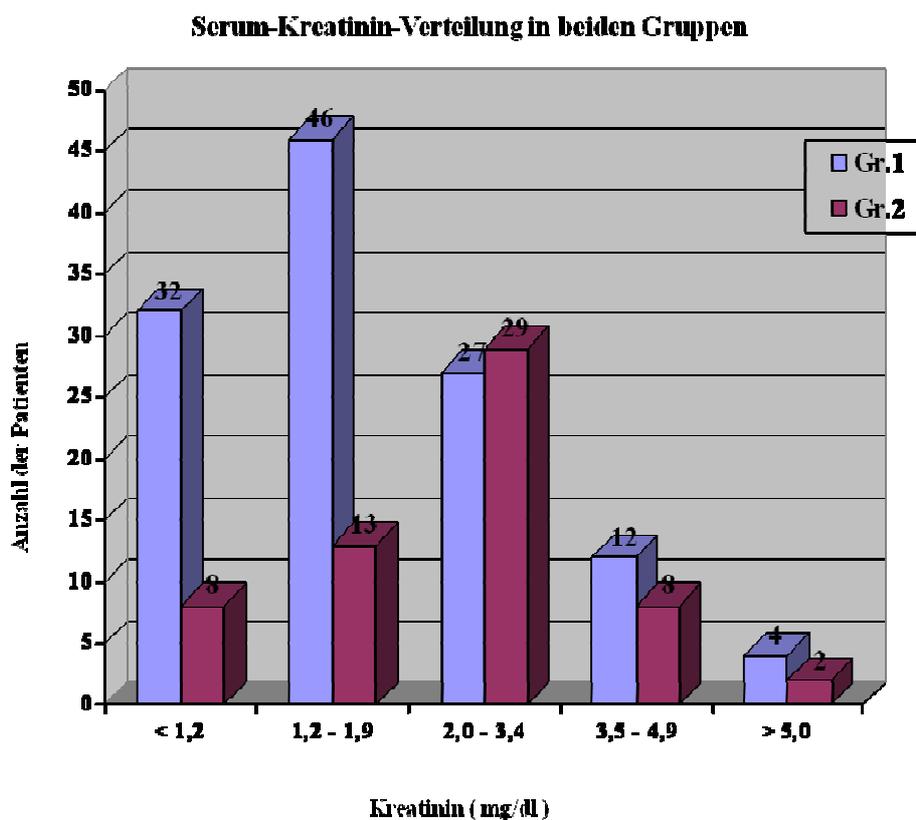


Abb.22: Vergleich der Serum-Kreatinin-Verteilung in den Gruppen 1 und 2 (Einteilung in verschiedene Kreatinin-Kategorien).

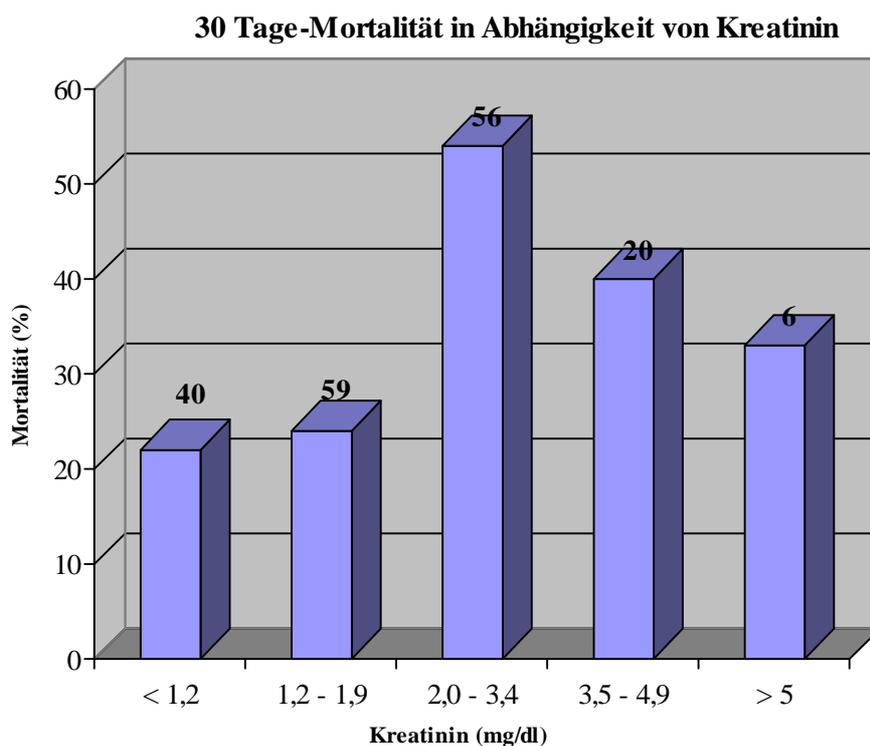


Abb.23: Jeder Balken gibt eine Gruppe von Patienten mit einer bestimmten präoperativen Serum-Kreatinin-Wert wider und zeigt die dazugehörige 30-Tage-Mortalität.

8.2.3. Gesamt-Bilirubin

Bei Gruppe 1 lag der niedrigste Wert bei **0,34 mg/dl**, der höchste Wert bei **14,38 mg/dl**. In Gruppe 2 war der niedrigste Wert bei **0,46 mg/dl** und der höchste Wert bei **30,9 mg/dl**.

Die Normalverteilung hat sich bestätigt, so kam der t-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung und ergab einen Mittelwert von **2,57 mg/dl \pm 0,30** für Gruppe 1 und **2,85 mg/dl \pm 0,38** für Gruppe 2, was zu keinem signifikanten Unterschied geführt hat (**p=0,58**).

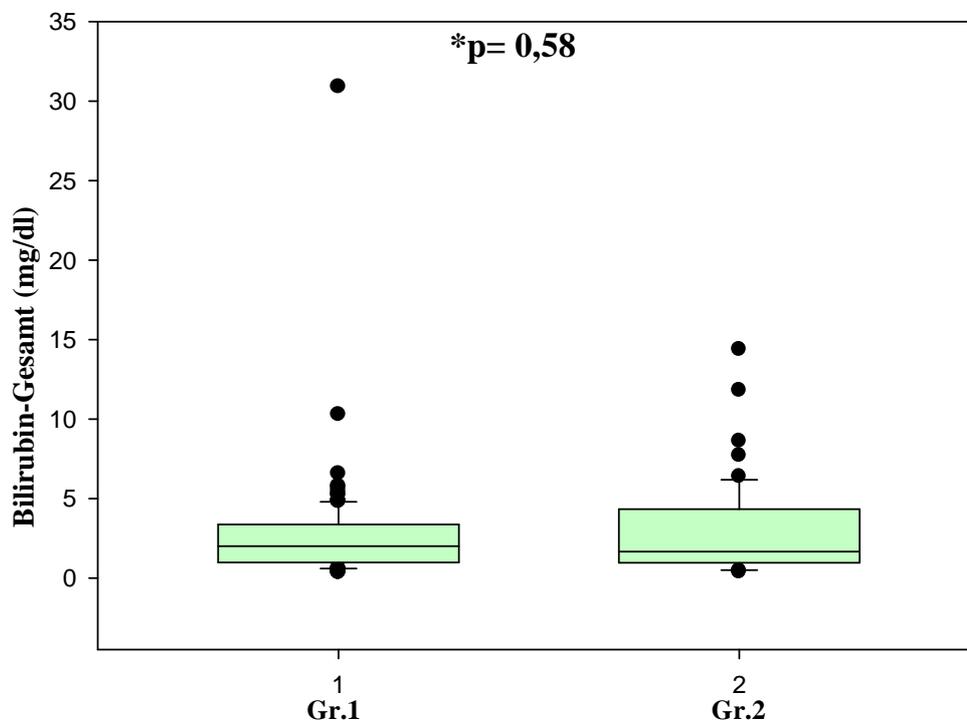


Abb.24: Gesamt-Bilirubin in beiden Gruppen. Die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

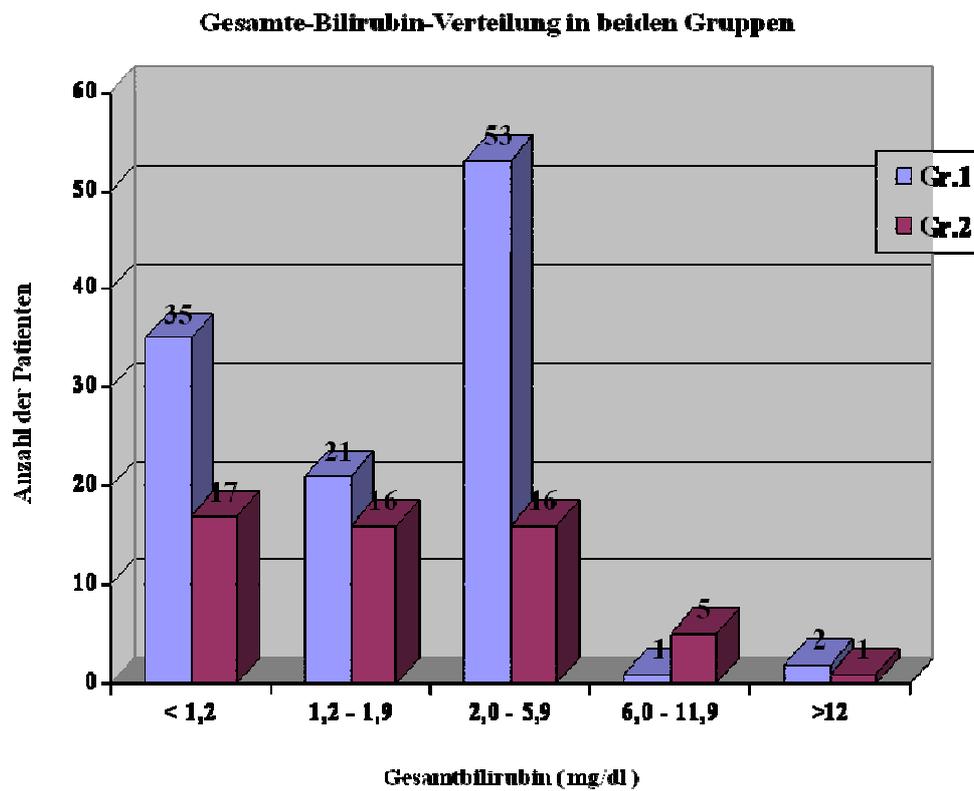


Abb. 25: Vergleich der Gesamt-Bilirubin-Verteilung in den Gruppen 1 und 2 (Einteilung in verschiedene Kategorien).

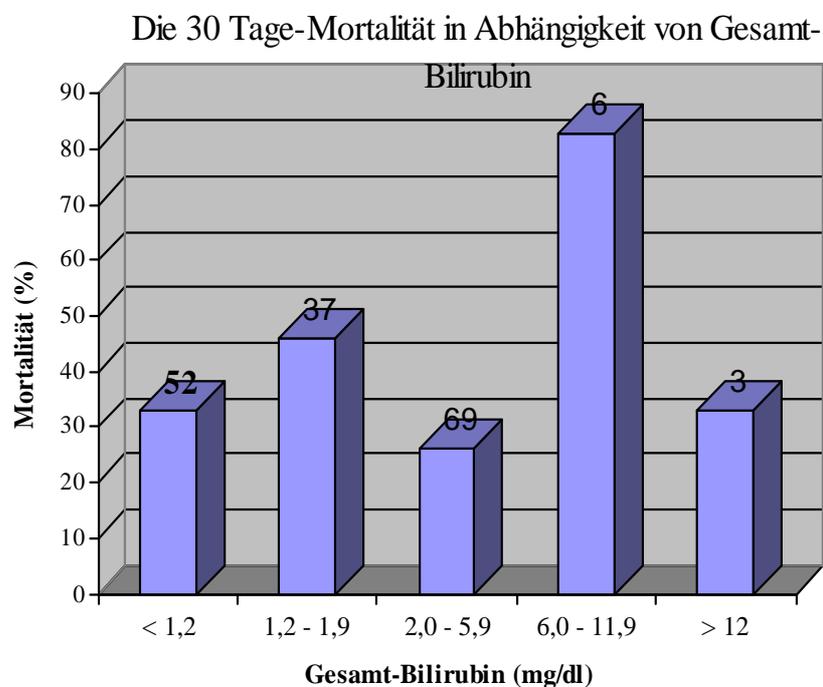


Abb.26: Jeder Balken zeigt eine Gruppe von Patienten mit einem bestimmten präoperativen Gesamt-Bilirubin-Wert und die dazugehörige 30-Tage-Mortalität.

8.3. Hämodynamische Parameter

8.3.1. Mittlerer Arterieller Druck

Der niedrigste Wert in Gruppe 1 lag bei **40 mmHg** und der höchste Wert bei **110 mmHg**. Bei Gruppe 2 war der niedrigste Wert bei **30 mmHg** und der höchste Wert bei **84 mmHg**. Hier kam der t-Test zum Einsatz.

Der Mittelwert für Gruppe 1 war **68,84 mmHg \pm 1,21** und für Gruppe 2 **63,45 mmHg \pm 1,48**. Daraus ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (**p=0,007**).

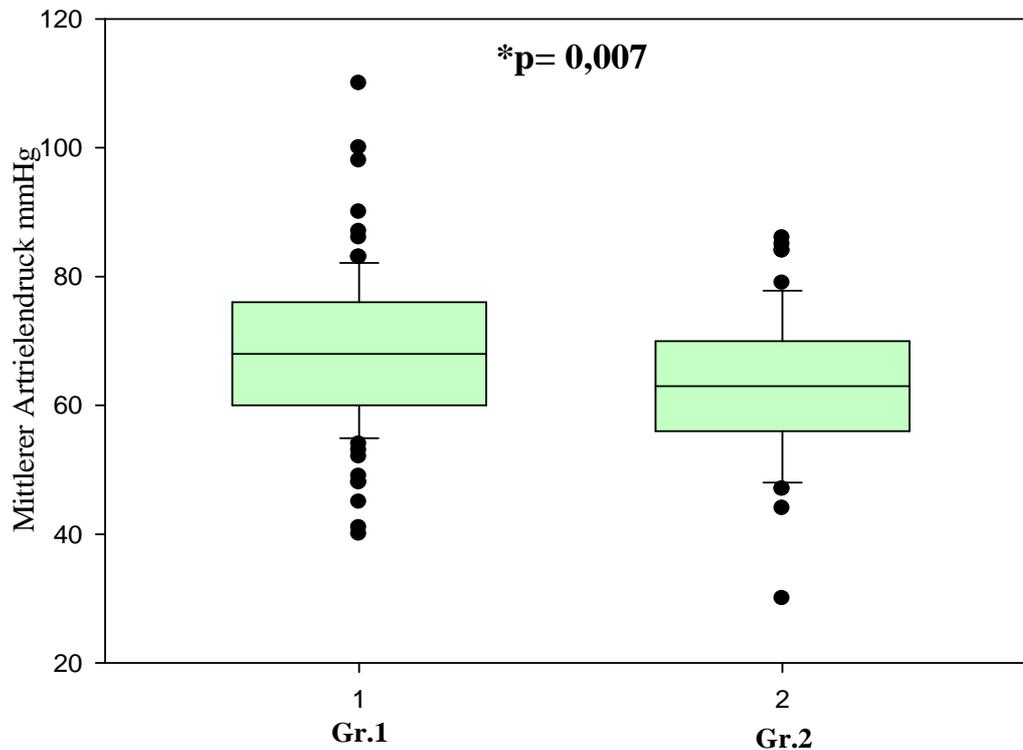


Abb.27: Mittleren, Arteriellen Druck in den Gruppen 1 und 2. Die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

8.3.2. Systolischer Blutdruck

In Gruppe 1 lag der niedrigste Wert bei **50 mmHg** und der höchste Wert bei **142 mmHg**. In Gruppe 2 lag der niedrigste Wert bei **64 mmHg** und der höchste Wert bei **177 mmHg**. Nach Bestätigung der Normalverteilung kam der t-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung. So lag der Mittelwert für Gruppe 1 bei **96,94 mmHg \pm 1,6** und für Gruppe 2 bei **90,55 mmHg \pm 2,4**. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied (**p=0,02**).

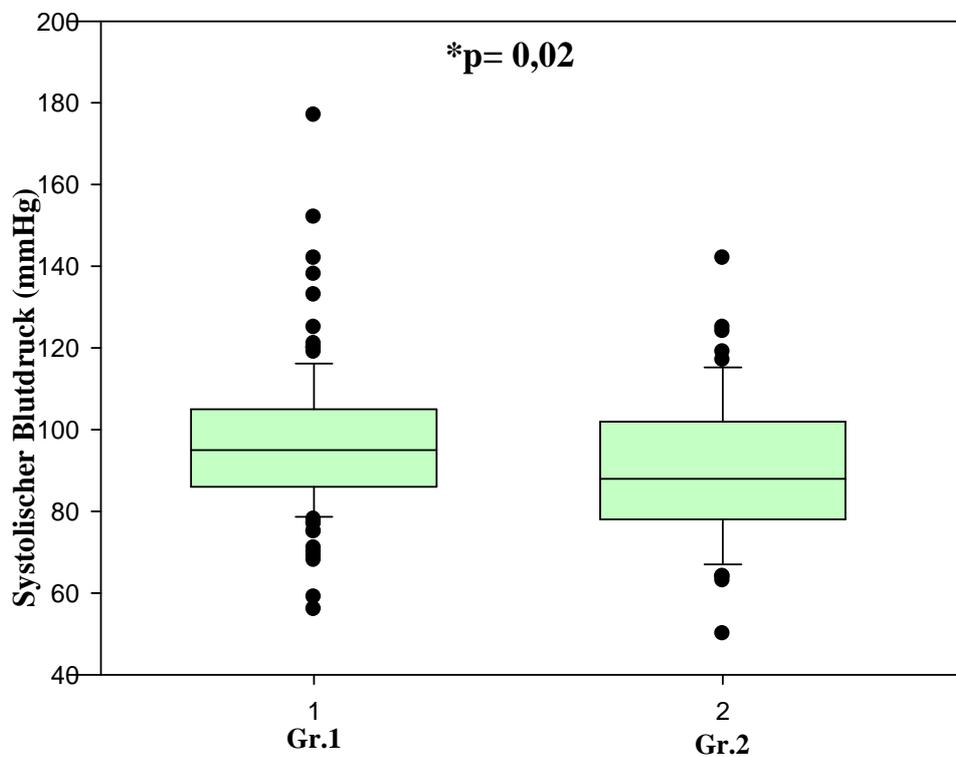


Abb.28 : Systolischen Blutdrucks in den Gruppen 1 und 2. Die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

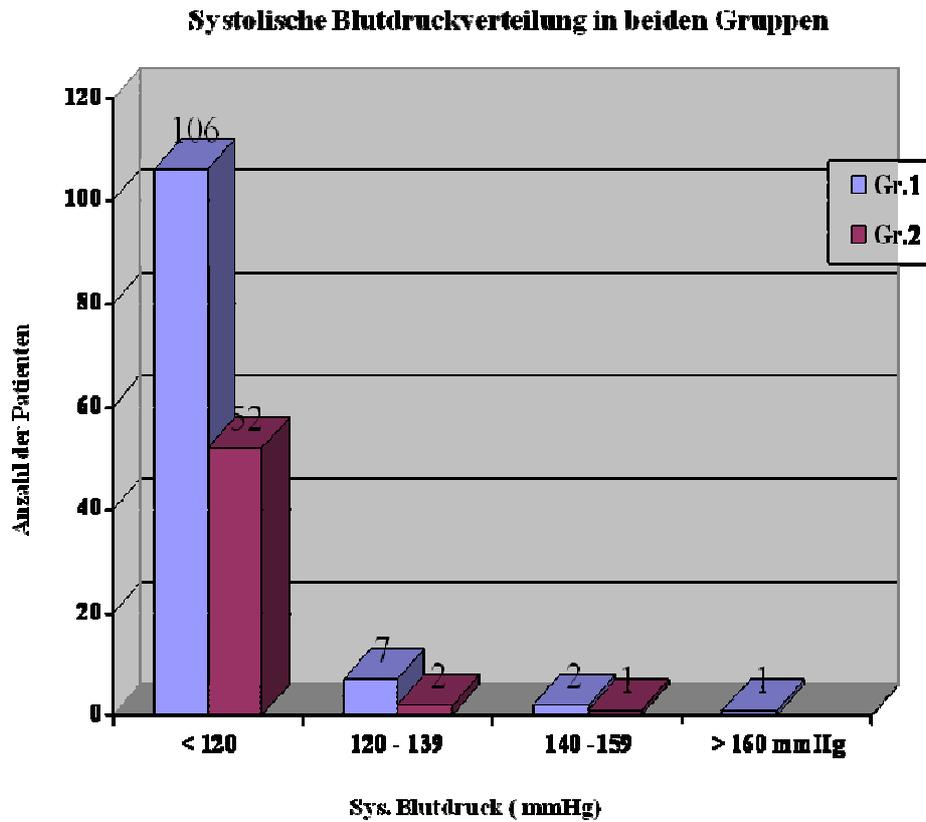


Abb. 29: Vergleich der systolischen Blutdruckwert-Verteilung in den Gruppen 1 und 2 (Einteilung in verschiedene systolische Blutdruckkategorien).

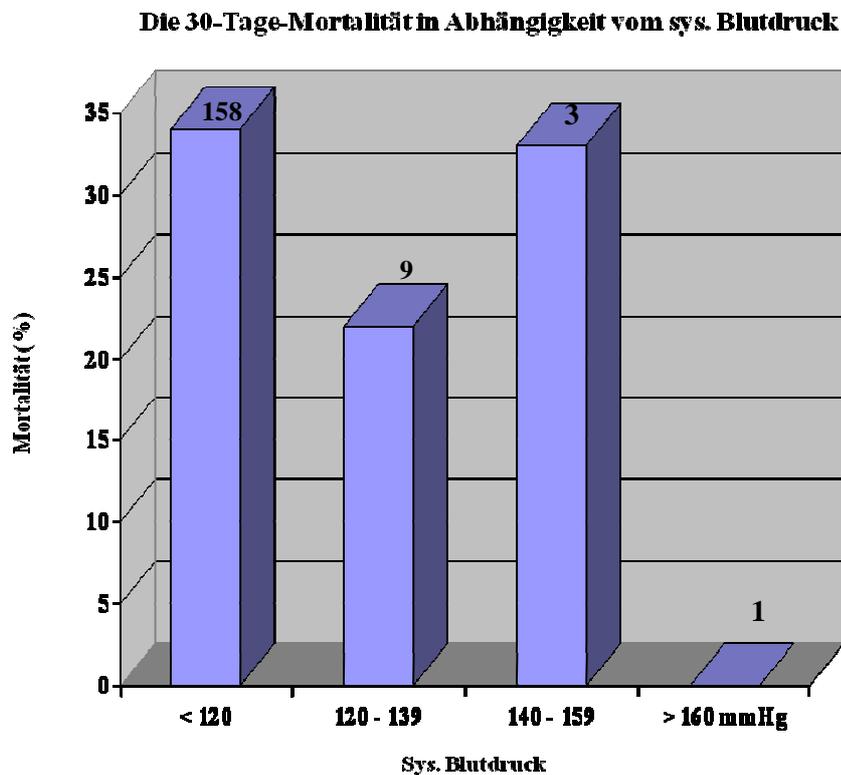


Abb. 30: Jeder Balken zeigt eine Gruppe von Patienten mit einem bestimmten präoperativen systolischen Blutdruck und die dazugehörige 30-Tage-Mortalität.

8.3.3. PaO₂/FiO₂-Ratio

Dieser Score kommt nur bei beatmeten Patienten zur Anwendung. So haben wir bei **65** Patienten der Gruppe 1 diesen Parameter betrachtet: der ungünstigste Wert lag bei **35,5** und der günstigste Wert bei **710**.

In Gruppe 2 konnten wir bei **38** Patienten diesen Parameter untersuchen: der ungünstigste Wert lag bei **40** und der günstigste bei **495**. Die statistische Prüfung zeigte einen signifikanten Unterschied von **p=0,02**.

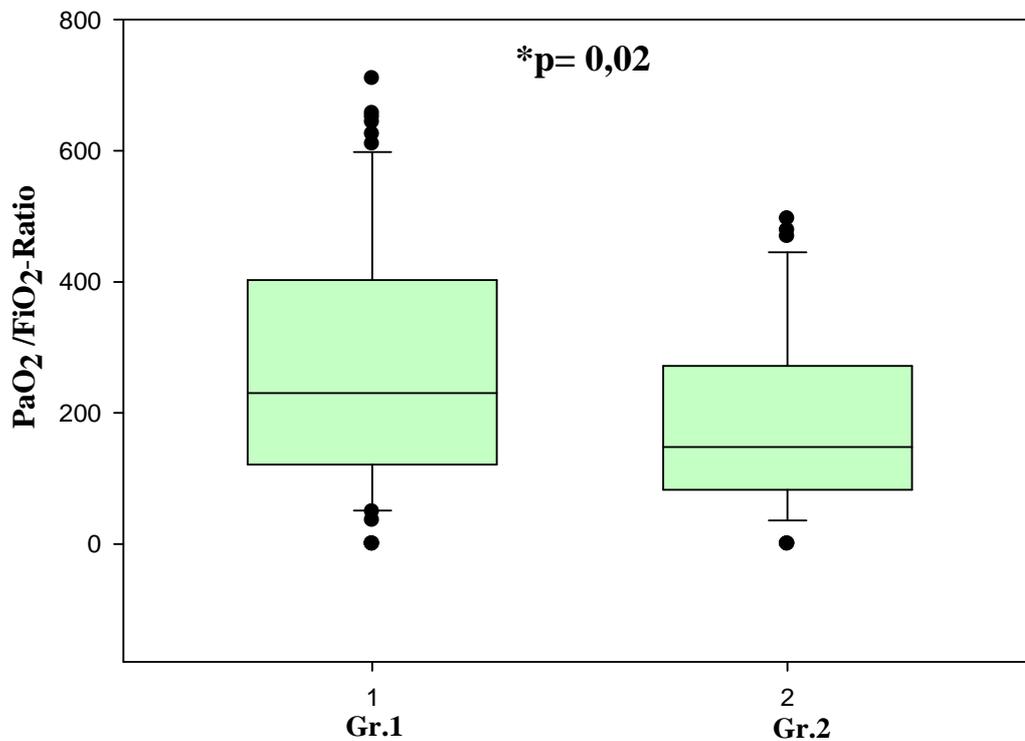


Abb.31: Der PaO₂/FiO₂-Ratio in den Gruppen 1 und 2. Die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

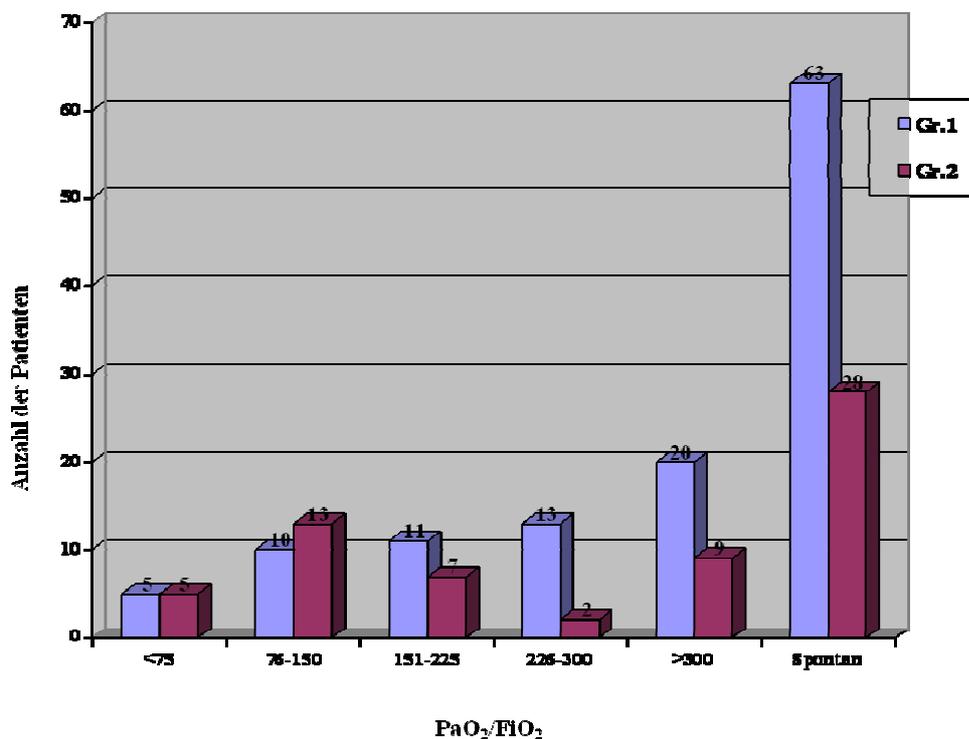
PaO₂/FiO₂-Ratio-Verteilung

Abb.32: Vergleich der PaO₂/FiO₂ Ratio- und Spontanatmungsverteilung in den Gruppen 1 und 2 (Einteilung in verschiedene PaO₂/FiO₂ Ratio-Kategorien zusätzliche Kategorie-Spontanatmung).

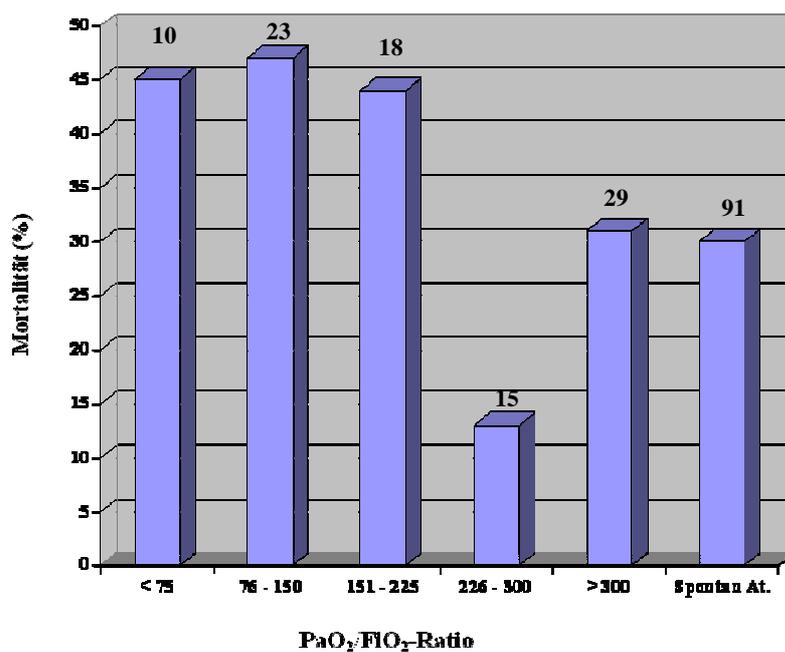
Die 30-Tage-Mortalität in Abhängigkeit von PaO₂/FiO₂-Ratio

Abb.33: Jeder Balken zeigt eine Gruppe von Patienten mit bestimmtem präoperativen PaO₂/FiO₂ Ratio-Wert und Spontanatmung sowie die dazugehörige 30-Tage-Mortalität

8.4. Scoringsysteme

8.4.1. SOFA-Score

Bei der Gruppe 1 war der niedrigste Wert **2** und der höchste Wert lag bei **17** und der Median lag bei **8**.

Bei Gruppe 2 lag der niedrigste Wert bei **4**, der höchste bei **23** und der Median bei **10**.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied **p=0,002**.

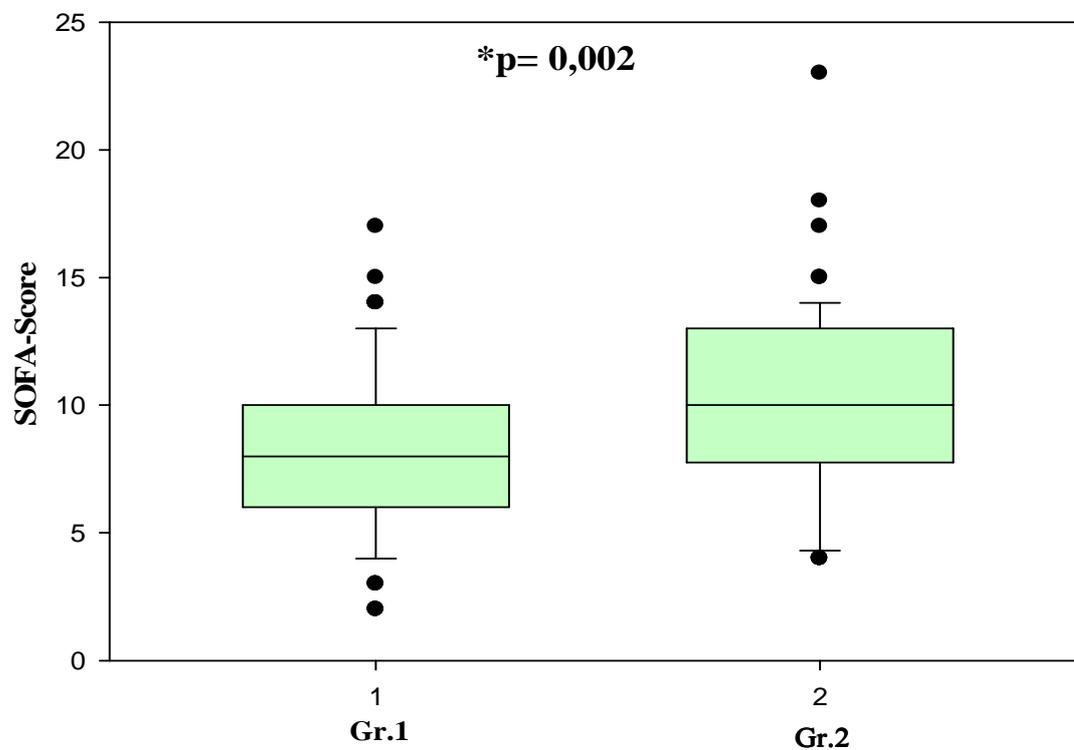


Abb. 34: SOFA-Score in Gruppe 1 und 2. Die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

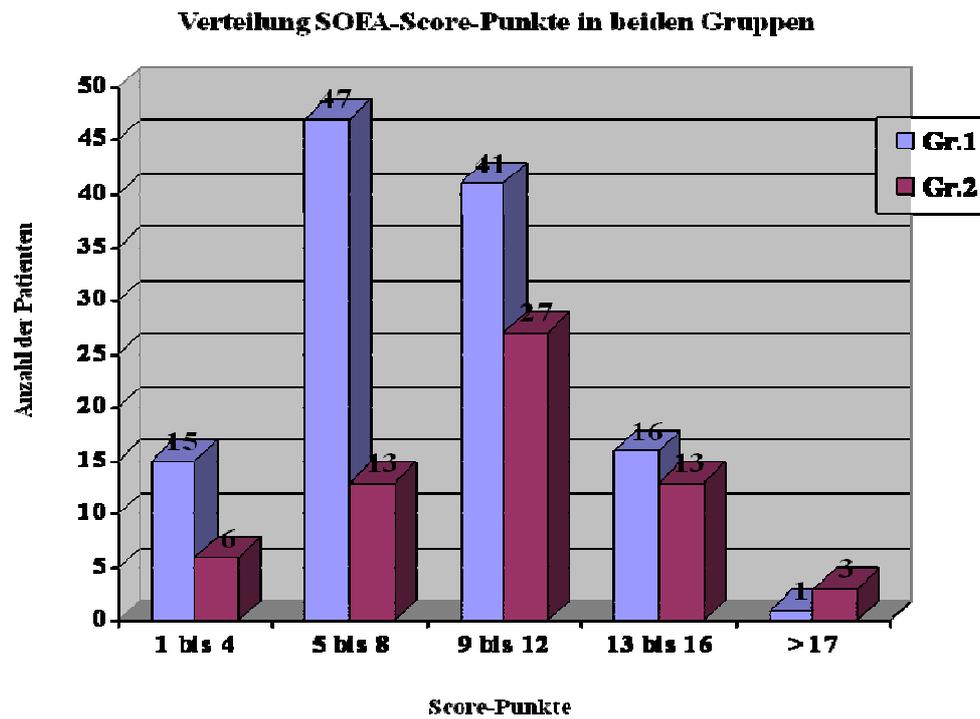


Abb. 35: Vergleich der erreichten präoperativen SOFA-Score-Punkte in den Gruppen 1 und 2 (Unterteilung nach Score-Punkt-Zahlen)

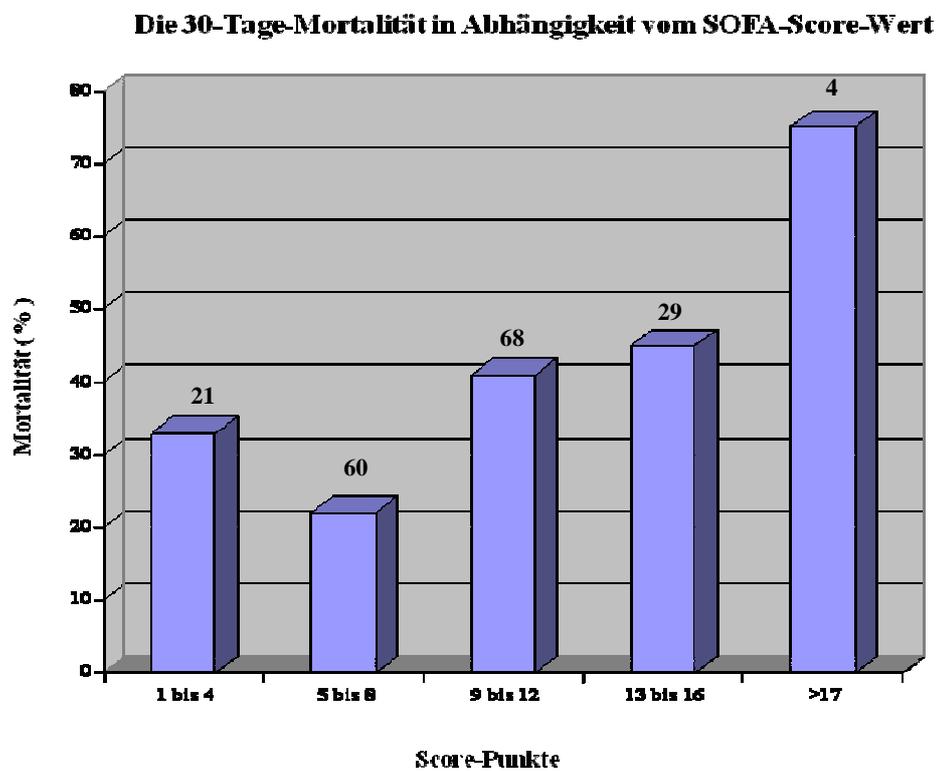


Abb. 36: Jeder Balken zeigt eine Gruppe von Patienten, die einen bestimmten präoperativen SOFA-Score-Wert erreicht haben und die dazugehörige 30-Tage-Mortalität.

8.4.2. MODS-Score

Dieser Score wurde auch statistisch geprüft. Allerdings konnten wir bei 4 Patienten wegen fehlender Daten den MODS-Score nicht berechnen.

In Gruppe 1 lag der niedrigste Wert bei **1** und der höchste Wert bei **14**, der Medianwert für diese Gruppe lag bei **7**.

In Gruppe 2 lag der niedrigste Wert bei **2** und der höchste Wert bei **17**, der Medianwert für diese Gruppe lag bei **9**. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (**p=0,003**).

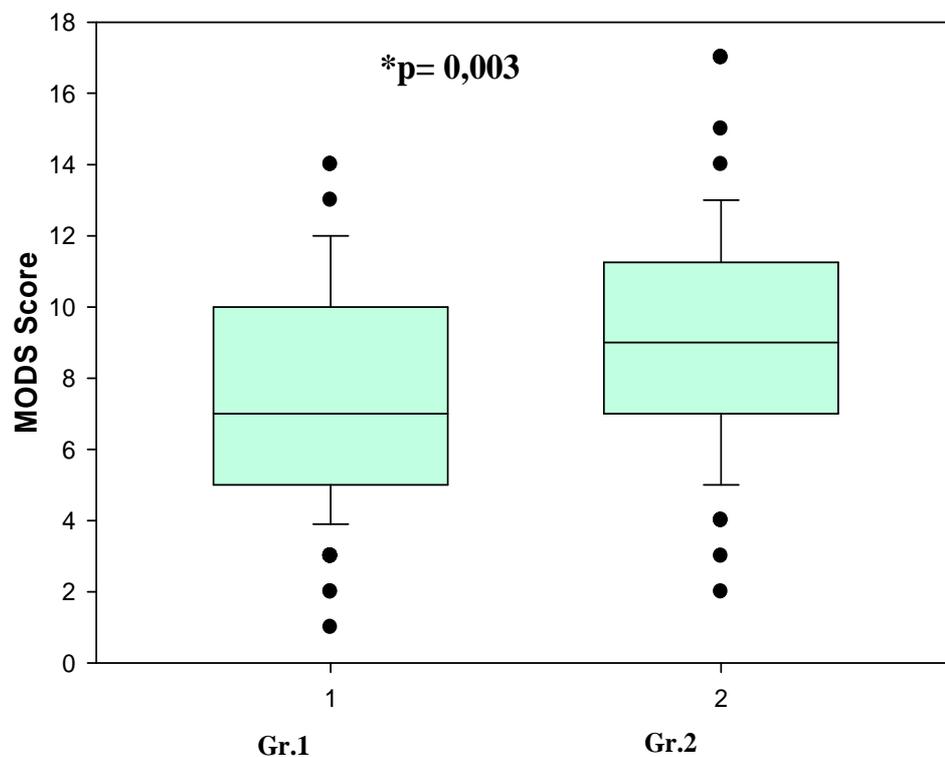


Abb. 37: MODS-Score für Gruppe 1 und 2, die Daten sind dargestellt als Median, 25 und 75 Perzentile (Kasten), 5 und 95 Perzentile (Linien).

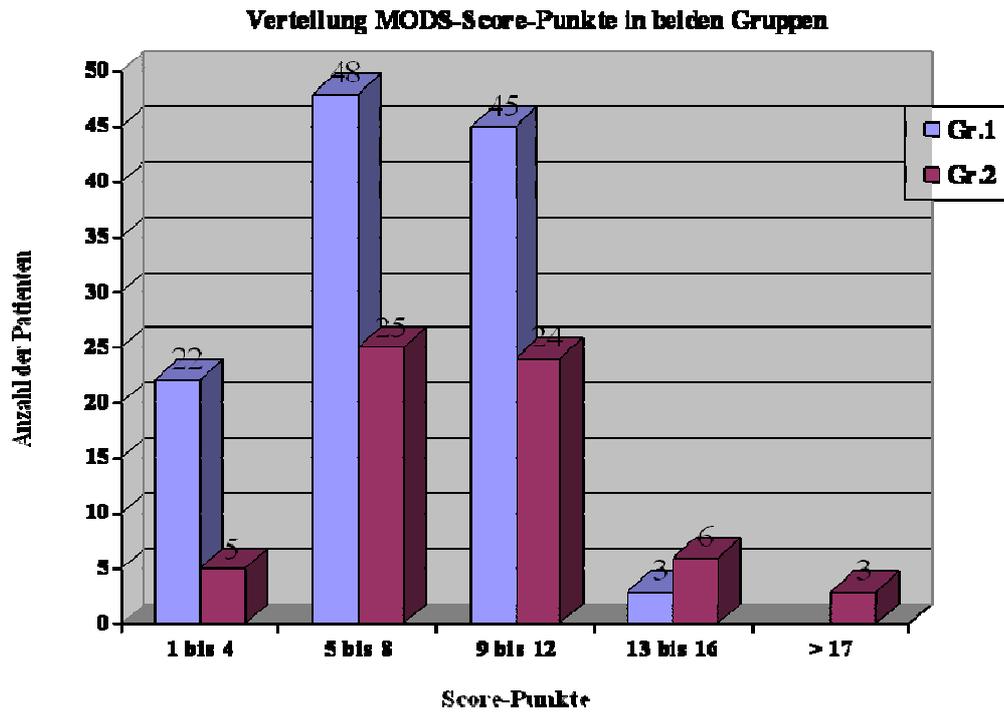


Abb.38: Vergleich der erreichten präoperativen MODS-Score-Punkte in den Gruppen 1 und 2 (Unterteilung in verschiedene MODS-Score-Punktgruppen)

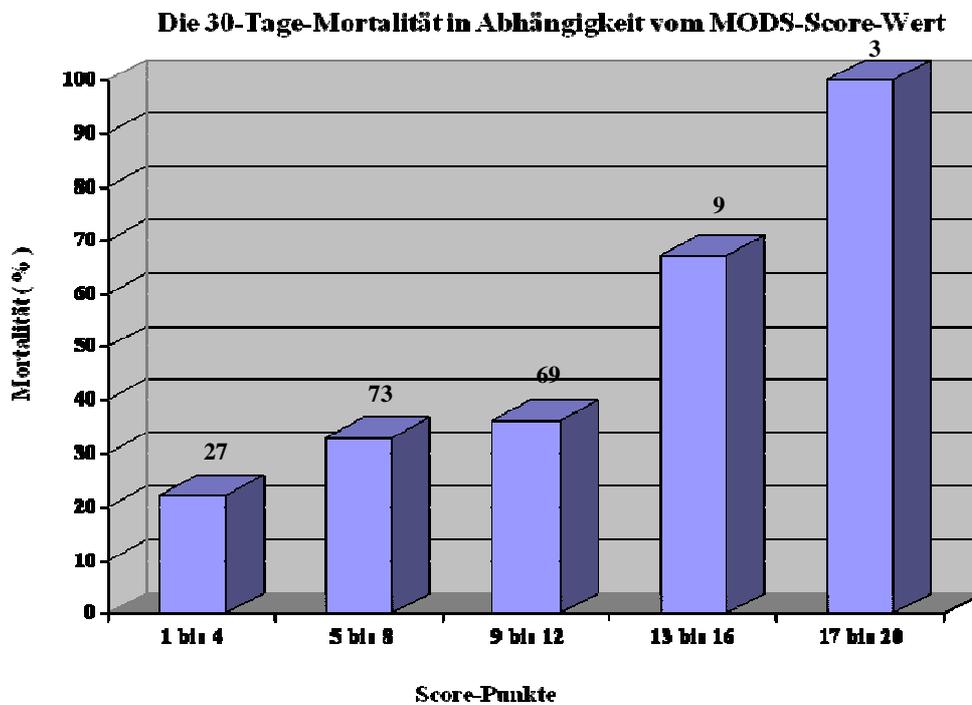


Abb.39: Jeder Balken zeigt eine Gruppe von Patienten, die einen bestimmten präoperativen MODS-Score-Wert erreicht haben und die dazugehörige 30-Tage-Mortalität.

8.4.3. Untersuchung der Spezifität und Sensitivität für Score-Systeme (ROC-Kurve)

Wir haben beide Scores auf die Spezifität und Sensitivität mittels ROC-Kurve untersucht.

So betrug die Fläche unter der Kurve für den SOFA-Score **0,64** und für den MODS-Score **0,62**.

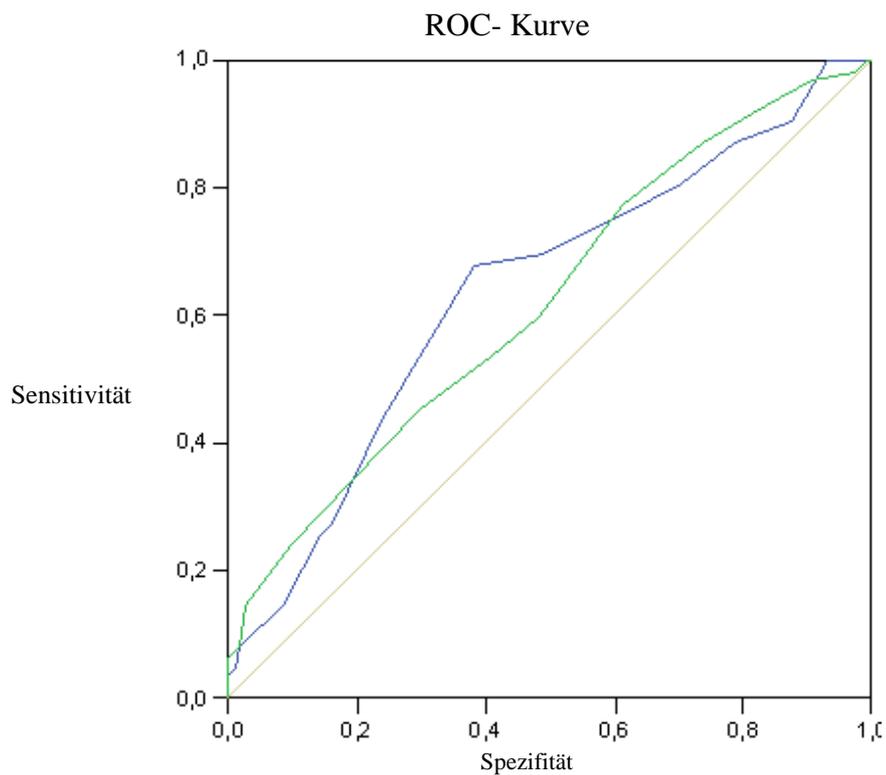


Abb. 40: ROC-Kurve Sie zeigt die Ergebnisse von Spezifität und Sensitivität (SOFA-Score - blaue Linie, MODS-Score - grüne Linie, Referenz - graue Linie)

8.5. Multivarianzanalyse (MVA)

Eine Multivarianzanalyse wurde mit den Parametern und Scores, die bei der Univarianzanalyse einen signifikanten Unterschied zu den Gruppen zeigten, durchgeführt.

Im Ergebnis der Multivarianzanalyse zeigt sich, dass nur zwei der untersuchten 69 Parameter und 2 Scores (Patientenalter und arterieller pH-Wert) als unabhängige Parameter anzusehen sind.

Parameter	Steigerung	OR	p
Alter	10 Jahre	1,42	0,005
Arterieller pH-Wert	0,01	0,012	0,005

Tab.4: (OR, Odds ratio), Multivarianzanalyse zur Untersuchung von unabhängigen Parametern.

9. Zusammenfassung und kritischer Ausblick

Die durchgeführte Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

Erstens: von den untersuchten 69 klinischen Parametern können lediglich 2 Merkmale (Patientenalter und arterieller pH-Wert) als signifikante unterschiedliche unabhängige Parameter angesehen werden.

Zweitens: Durch unsere Untersuchungen hat sich bestätigt, dass das Patientenalter bei der VAD-Implantation eine große Rolle spielt.

Drittens: Patienten mit einem kardiogenem Schock infolge einer ischämischen Kardiomyopathie haben bessere Überlebenschancen, als Patienten mit kardiogenem Schock infolge Herzinfarkt, obstruktive oder dilatative Kardiomyopathie und Myokarditis.

Viertens: Patienten mit niedrigerer Körpertemperatur (Hypothermie) haben bessere Überlebenschancen als Patienten mit erhöhter Körpertemperatur.

Fünftens: Die Scoringsysteme, die wir benutzt haben, um das Multiorgan-Versagen festzustellen und um eine Vorhersage über den postoperativen Verlauf nach VAD-Implantation treffen zu können, sind eingeschränkt anwendbar.

Letztendlich stellt sich aus unserer Sicht als eine Lösung für die Gruppe von Patienten, die unter kardiogenem Schock plus Multiorgan-Versagen leiden und für die kein Spenderherz in Sicht ist, folgendes dar:

Bei bestimmten Konstellationen (hohes Alter, niedriger Blut-pH-Wert, hohe Körpertemperatur) ist es sinnvoll, zuerst ein Kurzzeitsystem (Überbrückung) bis zur endgültigen Entscheidung zu implantieren, um später, bei einem guten Verlauf von Organerholung, auf ein Langzeitsystem zu wechseln. Der retrospektive Charakter dieser Arbeit ist als Anstoß für weitere Studien zu sehen. Als Konsequenz für zukünftige Therapieentscheidungen sollte aber eine prospektive Studie die von uns gefundenen Zusammenhänge ergänzend validieren und untersetzen.

10. Diskussion

10.1. Diskussion der Methodik

Ausgehend von 426 Patientendaten, die im DHZB im Zeitraum von Januar 1987 bis März 2006 mit BVAD versorgt worden waren, haben wir bestimmte Kriterien für unsere Studie zur Herausfilterung geeigneter Patienten festgelegt. So haben wir Patienten einbezogen, bei denen BVAD implantiert wurden, ohne zu betrachten, was das primäre Ziel der Implantation war: Ob Überbrückung bis zur Erholung diente oder bis zur Herztransplantation. Unberücksichtigt blieb auch, ob die Patienten an einer chronischen oder einer akuten Erkrankung gelitten haben, welche zur Herzinsuffizienz geführt haben. Trotzdem kann festgehalten werden, dass bei einer großen Zahl von Patienten ischämische und dilatative Kardiomyopathie als Ursache für die Herzinsuffizienz vorlag (Abb.6).

Wir haben von unserer Studie Patienten ausgeschlossen, bei denen BVAD nach einer Herzoperation oder nach einem Transplantatversagen implantiert wurden, weil diese Patienten präoperativ meistens nicht im MOV waren und eine erneute Operation in kurzem zeitlichen Abstand nach einer vorhergegangenen den postoperativen VAD-Implantationsverlauf beeinflusst. In einer Studie von Farrar Dj. et al. (1994) wurde festgestellt, dass Patienten, die eine Operation innerhalb der 30 Tage vor einer VAD-Implantation gehabt haben, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach einer VAD-Implantation aufweisen [77]. Auch in einer Studie von Mathew et al. (2001) wurde dasselbe mit einem relativen Risiko von 1,8 bestätigt [78]. Andere Studien haben keinen Einfluß einer der VAD-Implantation vorausgegangenen Operation gefunden [79].

Ausgeschlossen wurden ebenfalls Patienten, die wegen Nachblutung oder operationstechnischer Probleme rethorakotomiert wurden, weil diese Faktoren einen Einfluß auf den postoperativen Verlauf haben und somit zu falschen Ergebnissen führen können.

So haben wir von der Gesamtzahl der Patienten, die in dem berücksichtigten Zeitraum behandelt worden waren, für unsere Studie 186 geeignete Patienten gefunden. Alle diese Patienten wurden ausnahmslos in die vorliegende Studie aufgenommen, so auch Kinder im Alter von 2 Jahren.

Wir haben versucht, möglichst die Werte, die aus der Zeit kurz vor den Operationen stammen (<6 Stunden) zu berücksichtigen. Damit war es uns möglich, die Lage der Patienten kurz vor der Operation zu beschreiben. Bei manchen Patienten mussten wir die Werte anderer Krankenhäuser

übernehmen, weil die Patienten von dort als Notfall überwiesen worden waren und manche von ihnen direkt in den Operationssaal gebracht werden mussten.

Unsere Studie unterscheidet sich von allen anderen Studien in verschiedenen Punkten:

1. Es wurden nur Patienten in kardiogem Schockzustand betrachtet.
2. Bei allen Patienten wurde BVAD implantiert, d.h. der Blutkreislauf wurde völlig unterstützt.
3. Das Patientengut stellt eine homogene Gruppe dar.
4. Postoperative Faktoren, wie der Einfluß von technischen Defekten, Nachblutungen etc., d.h. Faktoren, die mit dem Schock nichts zutun haben, wurden ausgeschaltet.

10.2. Diskussion der Ergebnisse

In den letzten 20 Jahren wurden mehrere Studien zur Ausweisung von Prädiktoren der postoperativen Mortalität oder für einen Score zur Bestimmung des optimalen Zeitpunktes der VAD-Implantation verfasst. Durch eine zu frühe Implantation wird dem Patienten die Chance für eine primäre Herztransplantation oder die Möglichkeit der myokardialen Erholung unter medikamentöser Therapie genommen. Auf der anderen Seite stellt eine MCS-Implantation bei Patienten mit fortgeschrittenem kardiogenen Schock immer einen Notfall dar und erfordert eine biventrikuläre Unterstützung oder Implantation eines TAH [80-83]. Die Überlebensrate ist in solchen Fällen signifikant niedriger als bei Patienten nach einer geplanten Operation bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen. Durch eine rechtzeitige Implantation können die Folgen des kardiogenen Schocks vermieden und in den meisten Fällen das implantierbare linksventrikuläre System angewandt werden. Die erste Untersuchung zum optimalen Zeitpunkt der Transplantation nach einer VAD-Implantation wurde 1992 aus unserem Haus veröffentlicht [84]. In den folgenden 17 Jahren konzentrierten sich die meisten Autoren nach Implantation eines VAD auf die Vorhersage des postoperativen Verlaufes. Die Gruppe um M. Oz von der Columbia University erarbeitete bereits 1995 einen präoperativen Score, basierend auf solchen einfachen klinischen Parametern wie Diurese, ZVD, Beatmungspflichtigkeit und Leberfunktion. Dieser Score wurde 2003 aufgrund der sich im Laufe der Zeit verändernden Demographie und prä- und postoperativen Betreuung der Patienten validiert und modifiziert. Andere Autoren benutzten bereits etablierte Scores wie APACHI II oder Seattle Heart failure Model [85-87]. Obwohl viele dieser Scores die Patienten in „hohe“, „mittlere“ und „niedrige“ Risikogruppen einteilen, ist die Erfolgsrate bei der nachfolgenden Herztransplantation unabhängig vom Score [88].

In dieser Studie haben wir solche Systeme wie den MODS- und den SOFA-Score untersucht und geprüft, ob wir diese etablierten Scoringsysteme als geeignet für die Vorhersage des postoperativen Verlaufes bestimmter Gruppen von Patienten zukünftig nutzen können.

Eine im Rahmen dieser Studie vorgesehene Weiter- oder Neuentwicklung eines Scores blieb ohne Erfolg.

10.2.1. Demographische Parameter

Äthiologie der Herzinsuffizienz

Die Patienten dieser Studie haben verschiedene Diagnosen gehabt. So bilden die **92** Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie die Mehrheit in unserer Studie (Abb.6) und weisen mit **28%** die niedrigste 30-Tage-Mortalitätsrate im Vergleich zu anderen Gruppen auf (Abb.8). Auf der anderen Seite gab es **12** Patienten, die unter Herzinfarkt gelitten haben. In dieser Gruppe lag mit **50%** die höchste 30-Tage-Mortalität vor (Abb.8). So hat sich unser Ergebnis mit dem aus anderen Studien getroffen. So heißt es in verschiedenen Studien über Patienten, die nach akutem Myokardinfarkt ein akutes Herzversagen mit kardiogenem Schock erlitten haben: Wird das akute Herzversagen aufgrund dieser Ursache durch das Eintreten eines kardiogenen Schocks kompliziert, ist die Prognose überaus kritisch. Es ist eine Mortalität zwischen 40% und 80% zu erwarten [10, 89, 90]. Auch in anderen Studien wurde erwähnt, dass Patienten mit akutem Herzinfarkt mehr unter Multi-Organversagen bei VAD-Implantation leiden und sich somit die Mortalitätsrate am VAD steigert. Diese Aussage wird unterstützt durch die Beobachtung, dass Patienten mit akutem Herzinfarkt sich meistens in einem schlechteren Allgemeinzustand während einer VAD-Implantation als Patienten mit chronischen Herzkrankheiten befinden [91]. Aus diesem Vergleich ergibt sich, dass die Ursache für die Herzinsuffizienz eine Rolle bei der Überlebenschance spielt, besonders wenn man die Äthiologie der Herzinsuffizienz in Betracht zieht.

Des Patientenalter-Verteilung in den Gruppen

Das Patientenalter wurde in verschiedenen Studien als Hauptrisikofaktor bei Assist-Device-Implantationen herausgearbeitet [92-94].

So ist im europäischen Novacor-Register erwähnt, wenn das Alter mehr als 65 Jahre beträgt, so steigt die Mortalität 3,01-fach an [94]. Es ist einfach sich vorzustellen, dass ein hohes Alter mit Multimorbidität die Überlebenschance bei VAD-Implantation negativer beeinflusst als bei einer Herztransplantation [95]. In unserer Studie haben wir das Alter bei Patienten mit kardiogenem Schock, die BVAD erhalten haben, als Risikofaktor untersucht. So waren die Ergebnisse wie erwartet und haben in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 gezeigt. So waren die Patienten in Gruppe 1 jünger als in Gruppe 2 (Abb. 9). Durch die Multivarianzanalyse hat sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ergeben.

Daraufhin haben wir die Patienten in Altersgruppen unterteilt und die dazugehörige 30-Tage-Mortalität dargestellt. Es zeigt sich, dass die Mortalität mit steigendem Alter zunimmt. Patienten, die zwischen 2 und 20 Jahre alt waren, wiesen mit 28% die niedrigste Mortalität auf. Die Mortalitätsrate steigt bis zum Alter von 60 Jahren in ungefährem 3%-Schritt an, dann erfolgt plötzlich ein rasanter 20%-iger Anstieg bei Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren.

Trotz dieser Ergebnisse bleibt die ethische Frage immer noch offen.

Darf man eine BVAD-Implantation wegen des höheren Alters eines Patienten nicht wagen?

Körpertemperatur

In einer Tierversuchsstudie von Hushan Ao. und seiner Gruppe wurden 14 Hunde in 2 Gruppen aufgeteilt. In Gruppe 1 waren 7 Hunde mit Normaltemperatur (37,5 °C) und in Gruppe 2 ebenfalls 7 Hunde mit Hypothermie 33°C zusammengefasst. Die Hunde in beiden Gruppen wurden für 20 min in Kammerflimmern versetzt. Dann wurde ein extrakorporales Lungen- und Herzunterstützungssystem eingesetzt und die Gruppe 2 direkt nach Beginn der Reanimation in Hypothermie versetzt. Anschließend wurden verschiedene Punkte evaluiert: Mortalität, Katecholamin-Dosis, Extubationszeit, nekrotische Myokardmasse, Neurologischer Defekt-Score (NDS).

Dabei konnte man interessante Ergebnisse herausarbeiten: In der Gruppe mit Normaltemperatur sind 4 Tiere durch kardiogenen Schock und ein Tier infolge Sauerstoffmangel gestorben. Die beiden Tiere, die überlebten, waren im Koma mit einem Neurologischen-Defekt-Score (NDS) von 60 Punkten und einer nekrotischen Herzmasse von 14,2 g.

Bei der Gruppe mit Hypothermie ist ein Tier durch Lungenfunktionsstörung gestorben und 6 Tiere haben mit 29 NDS-Punkten überlebt. Die Masse des nekrotischen Myokards war mit 4,2 g deutlich weniger als bei der Vergleichsgruppe, es wurde weniger Katecholamin verbraucht und die meisten überlebenden Tiere dieser Gruppe konnten früher extubiert werden als in der ersten Gruppe [96]. In einer anderen Studie wurde untersucht, ob eine milde Hypothermie eine positive neurologische Erholungswirkung bei Patienten, die einen Herzstillstand erlitten, hat. So hat sich bei der Hypothermiegruppe (32°C bis 34°C, Patientenzahl 136) eine 55%ige positive neurologische Erholung ergeben und eine 41%ige Mortalität innerhalb von 6 Monaten. Im Vergleich dazu gab es bei der Normalthermiegruppe (137 Patienten) nur eine 39%ige positive neurologische Erholung und eine Mortalitätsrate von 55% [97]. Die ersten Berichte über den

Einsatz von Hypothermie nach Herzstillstand wurden 1950 und Anfang 1960 veröffentlicht [98-100].

In einer weiteren Studie wurde die anti-inflammatorische und die Körpermetabolismus-senkende Wirkung von Hypothermie festgestellt [101]. In einer Studie der Florida Universität 2004 an Ratten konnte beobachtet werden, dass Hypothermie nicht nur anti-inflammatorisch wirkt durch Hemmung der Bildung der zwei proinflammatorischen Cytokine (IL-1 β und IL-8), sondern auch durch Aktivierung von anti-inflammatorischen Cytokinen (IL-4 und IL-10) [102].

Nach der Aufteilung von Patienten in Gruppen nach klinischer Körpertemperatur und einem anschließenden statistischen Vergleich zeigte sich in unserer Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen (Abb.12). Danach haben wir die 30-Tage-Mortalität für jede Gruppe dargestellt. Dabei hat sich folgendes gezeigt: je höher die Temperatur ist, desto höher ist die 30-Tage-Mortalität. So war sie mit **14%** am niedrigsten in der Gruppe, die die niedrigste Temperatur aufwies (zwischen **33,5 bis 35,5°C**). Und der höchste Wert mit **67%** für die 30-Tage-Mortalität war bei der Gruppe, bei der die Temperatur über **40,5°C** lag.

Wenn man die Ergebnisse anderer Studien und unsere Ergebnisse mit den physiologischen Mechanismen des kardiogenen Schocks, die wir anfangs beschrieben haben, in Verbindung bringt, kann man sagen: Durch die gewonnenen Erkenntnisse könnte man die Schockfolgen (d.h. die Organschädigung) minimieren. Die Hauptursache für die Organschäden ist der Mangel an Sauerstoff [14]. Das wiederum führt zu einer Umschaltung von körperaeroben Metaboliten auf körperanaerobe Metaboliten und zu einem Anstieg der Lactat-Produktion. Dieses wiederum ruft eine Steigerung in der Produktion der für die Zellen schädlichen radikalen Stoffe hervor, besonders, wenn Patienten im kardiogenen Schock diese Stoffe nicht schnell entsorgen können. Das führt zu irreversiblen Schäden.

So schlußfolgern wir, dass man durch eine künstliche Hypothermie eine Senkung des Körpermetabolismus erreichen kann, was wiederum zu einer Senkung der pro-inflammatorischen Stoffe und zu einer Aktivierung von anti-inflammatorischen Stoffen führt, was sich als schonend für die Organe erweist. Wir können uns dieses Phänomen zunutze machen und dadurch bessere Ergebnisse bei der Notfall-VAD-Implantation erreichen.

Body-Mass-Index

In einer neuen Studie (Musci M. et al., 2005) heißt es, dass Patienten mit extremer Adipositas während einer VAD-Implantation eine erhöhte postoperative Mortalität aufweisen[103]. Diese Autoren haben die Rolle des Bodymass-Index in Hinblick auf die Ergebnisse nach LVAD-

Implantationen untersucht. So hat sich gezeigt, dass ein höherer BMI mit einem erhöhten Risiko für eine Nierenfunktionsstörung und mit einem erhöhten Risiko für eine neue Operation einhergeht [100].

Wir haben auch für fast alle Patienten den Bodymass-Index (BMI) bestimmt und die Patienten in Gruppen nach BMI-Kategorien aufgeteilt. Anschließend haben wir dazu die 30-Tage-Mortalität betrachtet (Abb.17). Daraus ergibt sich, dass Patienten mit einem BMI größer als 30 eine erhöhte 30-Tage-Mortalität gegenüber allen übrigen Patienten haben. Hingegen wiesen Patienten in der Gruppe mit einem BMI zwischen 10 und 20 die geringste 30-Tage-Mortalität auf, d.h. Patienten mit einem niedrigeren BMI haben einen besseren postoperativen Verlauf nach VAD-Implantation zu erwarten als Patienten mit einem höheren BMI. Es läßt sich festhalten: Mit steigendem BMI steigt die Mortalität in unserem Untersuchungskollektiv.

10.2.2. Laborparameter

Alle Patienten, die in unserer Studie Berücksichtigung fanden, waren Patienten mit kardiogenem Schock. Durch den kardiogenen Schock entwickelt sich ein Multiorgan-Versagen-Syndrom. Das Kennzeichen für dieses Syndrom ist ein physiologisches Versagen von zwei oder mehreren Organen, das nach einer akuten Störung in der Organ-Homeostase entsteht [104].

Studien über das Multiorgan-Versagen fehlten bislang weitgehend wegen der fehlenden Übereinstimmung in den zu benutzenden Kriterien zur Definition der klinischen Syndrome: Welches Organ charakterisiert dieses Syndrom? Welcher Marker kann benutzt werden, um die Organfunktion zu beurteilen und den Störungsgrad einzuschätzen? [104]. Die meisten publizierten Studien sind retrospektiv und weichen stark voneinander in der Definition der Kriterien für die Syndrome ab. Einig sind sie sich in der Auffassung, dass die Mortalitätsrate mit der Zahl der ausgefallenen Organsysteme korreliert [105-111]. Andere Berichte haben gezeigt, dass die Mortalitätsrate nicht nur von der Zahl der betroffenen Organe, sondern auch von dem Organstörungsgrad abhängig ist [112, 113]. Und wenn wir die Herzinsuffizienz und ihre Folgen (kardiogener Schock und Multiorgan-Versagen) betrachten, so können die genannten Tatsachen entscheidend sein für das Überlebensergebnis. So beeinflusst die Zahl der versagenden Organe vor der VAD-Implantation die Überlebenschancen [114]. Verschiedene Autoren haben weiter untersucht, wie stark der Einfluss ist, wenn verschiedene Organe aufgrund des niedrigen Herzauswurfvolumens versagen [115].

So wurden fast alle Organstörungen bei kardiogenem Schock und ihre Wirkung auf die postoperative Phase nach VAD-Implantationen untersucht.

Patienten mit kardiogenem Schock sind meistens beatmungspflichtig. So wurde auch die Wirkung der maschinellen Beatmung auf die VAD-Implantation untersucht. Ein Lungenversagen ist einer der markantesten ungünstigen Faktoren für den Erfolg bei einer VAD-Implantation. Es erwies sich, dass Patienten, die maschinelle Beatmung brauchten oder FiO_2 von mehr als 70% aufwiesen, schlechtere Ergebnisse als Patienten ohne maschinelle Beatmung oder mit einer geringeren Sauerstoffkonzentration zeigten [116, 117]. Es wurde auch eine Abhängigkeit zwischen maschineller Beatmung und Nierenversagen festgestellt [118].

In Bezug auf Infektionen haben viele Studien berichtet, dass eine Infektion einen weiteren Risikofaktor für den Erfolg einer VAD-Implantation darstellt [119, 120]. Verschiedene Untersuchungen konnten keine Abhängigkeit zwischen präoperativer Leukozytose (mehr als 15

10³µl) und einer Temperatur höher als (38,6 °C) auf die Ergebnisse von VAD-Implantation feststellen [116].

Aufgrund dieser unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse haben wir entschieden, alle klinischen, hämodynamischen, neurologischen und echokardiographischen Parameter zu berücksichtigen, um herauszufinden, mit welchen Parametern wir eine genaue Beschreibung für den Grad der Organschädigung geben und eine Aussage treffen können, in welchem Schockstadium sich der Patient befindet. So haben wir 69 Parameter ausgewertet (Tab.3). Von diesen gibt es nur 4 Parameter, die sich als signifikant erwiesen haben: Lipase, Kreatinin, mittlerer arterieller Druck und systolischer Blutdruck.

Arterieller pH-Wert

Der arterielle pH-Wert (apH) wurde nicht oft im Zusammenhang mit einer VAD-Implantation untersucht. So wurden in der Studie von Jan Bakker et al. im Jahre 1996 mehrere Parameter als Marker für die Entwicklung von Multiorgan-Versagen nach einem septischen Schock untersucht. Das Ergebnis war, dass Patienten, die überlebt haben, einen höheren arteriellen pH-Wert aufwiesen als Patienten, die infolge Multiorgan-Versagens gestorben waren [120].

In unserer Studie waren die Ergebnisse für den apH-Wert interessant: Dieser zeigte sich signifikant bei der univariaten Analyse. Nach der Einteilung der Patienten in vier Gruppen nach Höhe ihres apH-Wertes (normaler pH-Wert, tolerierbarer pH-Wert, Azidose, Alkalose) (Abb.19) zeigte sich, dass Patienten, die eine Alkalose (pH mehr als **7,50**) gehabt haben, mit **15%** die geringste 30-Tage-Mortalität aufwiesen. Bei Patienten, bei denen der apH-Wert zwischen **7,0 und 7,3** lag, war die 30-Tage-Mortalität mit **55%** am höchsten (Abb.20). Danach haben wir mittels Multivarianzanalyse die Parameter auf ihre Unabhängigkeit untersucht. Im Ergebnis erhielten wir eine Bestätigung ihrer Unabhängigkeit.

Diese Tatsache läßt den apH-Wert als unabhängigen und zuverlässigen Prädiktor des klinischen Verlaufes nach einer BVAD-Implantation betrachten.

Serum-Kreatinin

Fast alle Untersuchungen haben übereinstimmend festgestellt, dass die Nierenfunktion einen sehr wichtigen Einfluß auf die Implantationsergebnisse hat [115, 118, 121]. Nierenversagen ist meistens reversibel. Es stellt aber ein erhöhtes Risiko bei Unterstützung dar [122]. So lag die VAD-Postimplantationsmortalität von Patienten, die dialyseabhängig waren, bei 67% [123]. Auch in einer anderen Studie wurde erwähnt, dass akutes Nierenversagen bei kardiogenem Schock zu minimaler Nierenschädigung führen kann, wenn der Blutfluss schnell wieder hergestellt wird [124]. Der genaue Punkt, wo Serum-Kreatinin als Stellvertreter für die Nierenfunktion angesehen werden kann, ist noch nicht klar. So läßt das Serum-Kreatinin bei Patienten mit Kachexie und Muskelabbau keine sichere Aussage über die Nierenfunktion zu. Allgemein werden Patienten, bei denen das Serum-Kreatinin mehr als 5mg/dl erreicht oder die chronisch dialysepflichtig sind, als "schlechte Kandidaten" für eine mechanische Unterstützung angesehen [118]. D. J. Farrar et al. publizierten 1994 die Studie. Darin haben sie in einer großen Untersuchung mit 186 Patienten von 42 Zentren in den Jahren 1990 bis 1994 herausgefunden, dass die Blut-Harnstoff-Konzentration prädiktiver für die Ergebnisse ist als Serum-Kreatinin [121]. Die Mortalität lag bei 46% für Patienten, bei denen die Harnstoffkonzentration bei 40mg/dl lag. Im Vergleich dazu lag die Mortalität für Patienten, bei denen die Harnstoffkonzentration weniger als 20mg/dl in der Zeit der VAD-Implantation erreichte, bei 20%.

Oz et al. [115, 116] haben herausgefunden, dass die Urinausscheidung den besten Indikator für die Nierenfunktion darstellt. Die Endphase der Kompensation mit einem Rang zwischen 20 und 30 ml/h für eine Dauer von 6- bis 8-Stunden ist mit dem höchsten Risiko für eine VAD-Implantation verbunden.

Betreffs unseres Patientenkollektivs können wir sagen, dass die Patienten mit einem niedrigen Serum-Kreatinin-Wert eine bessere Überlebenschance gegenüber Patienten mit einem höheren Serum-Kreatinin-Wert aufweisen.

Diese Tatsache wird von anderen Studien bestätigt. Nach wie vor kann man aber nicht genau vorhersagen, ab welchem Kreatinin-Wert man bei den Patienten mit ungünstigen postoperativen Ergebnissen rechnen muss. Zudem zeigte sich bei der Multivarianzanalyse kein signifikanter Unterschied, was bedeutet, dass dieser Parameter noch von anderen Faktoren beeinflusst wird.

Gesamt-bilirubin

Eine präoperative Leberfunktionsstörung, besonders der Anstieg von Serum-Bilirubin, ist mit schlechten VAD-Implantationsergebnissen verbunden [79, 118, 125]. El-Banayosy et al. [125] hat berichtet, dass von den 104 Patienten mit VAD-Implantation als „Überbrückung“ mehr als die Hälfte eine BVAD-Implantation erhalten haben. Bei ihnen wurden 25 Parameter und zusätzlich die Leber- und Pankreasfunktion untersucht. So hat sich nur ein Anstieg im Serum-Bilirubin gezeigt, was mit einem 1,41-fachen relativen Risikoanstieg für die Mortalität verbunden ist. So hieß es in einer anderen Studie, obwohl Lebersversagen einen niedrigen voraussagenden Wert für die VAD-Implantation hat, er dennoch eine große prognostische Bedeutung besitzt, wenn es nach Normalisierung des Herzzeitvolumens weiter existiert [126]. Reinhartz et al. haben 30 präoperative Parameter untersucht, darunter waren das totale, das direkte und das indirekte Bilirubin. So hat sich gezeigt, dass nur das direkte und das indirekte Bilirubin bei den gestorbenen Patienten im Vergleich zu den überlebenden Patienten 4-mal höher waren. Wenn der präoperative direkte Bilirubin-Blutspiegel 3-mal höher war als der Normalwert, so lag die Überlebensrate bei 33% und bei Patienten, bei denen der Gesamtbilirubin-Blutspiegel 3-mal höher als der Normalwert war, lag die Überlebensrate bei nur 25% im Vergleich zu 82% und 70% bei Patienten, die einen normalen direkten und Gesamtbilirubin-Wert gehabt haben. Der direkte Bilirubin-Wert scheint der beste präoperative Prädiktor für den postoperativen Verlauf bei VAD-Implantation zu sein [79]. Dazu hat die Untersuchung der St. Louis Gruppe keine signifikante Abhängigkeit gezeigt, was die Leberfunktion und den Verlauf nach VAD-Implantation betrifft [127].

Bei unseren Patienten im DHZB wurde nur der Gesamt-Bilirubin-Wert erhoben. Die statistische Auswertung hat keine Abhängigkeit zwischen dem Gesamt-Bilirubin-Wert und der 30-Tage-Mortalität ergeben. So nehmen wir nach unseren Ergebnissen an, dass man den Total-Bilirubin-Wert nicht als präoperativen Marker für die Beurteilung der Leberfunktionsstörung oder den Schädigungsgrad der Leber heranziehen kann. Auch nach Zuordnung der Patienten zu verschiedenen Gruppen nach ihrem Gesamt-Bilirubin-Wert hat sich bestätigt, dass Gesamt-Bilirubin kein sicherer Parameter zur Widerspiegelung der Leberfunktion ist (Abb. 25-27).

10.2.3. Hämodynamische Parameter

Hämodynamische Parameter wurden in verschiedenen Studien untersucht. So wurden durch Farrar et al. verschiedene Parameter untersucht: darunter waren der Herzindex und der pulmonalkapillare Verschlussdruck, die sich aber als nicht-signifikant herausgestellt haben [121]. In einer Studie von 1995 wurden die beiden Parameter mit anderen als Kriterien für eine LVAD-Implantation untersucht. So wurde erwähnt, dass ein systolischer Blutdruck kleiner als 80 mmHg oder ein Mittlerer Arterieller Druck (MAD) weniger als 65 mmHg Indikatoren für eine LVAD-Implantation sind [115]. In einer Studie von Matthias K. et al. wurde festgestellt, dass der präoperative Adrenalinegebrauch ein Risiko für das Sterben auf der Intensivstation bei Patienten mit VAD ist [128].

Bei unserer Untersuchung von hämodynamischen Parametern haben wir die folgenden Parameter als signifikant herausarbeiten können.

Mittlerer Arterieller Druck und systolischer Blutdruck

Der Mittlere Arterielle Druck (MAD) und auch der systolische Blutdruck (SAD) haben sich als signifikante Parameter gezeigt. So lag bei Gruppe 1 ein höherer Mittlerer Arterieller Druck (**69 ± 1 mmHg**) und ein höherer Mittelwert des RR (**97 ± 2,62 mmHg**) vor als bei den Patienten in Gruppe 2: So besaßen diese einen niedrigeren MAD-Mittelwert (**63 ± 1 mmHg**) und einen niedrigeren systolischen Blutdruck (**91 ± 3 mmHg**) (Abb.27, und Abb.28).

Wir haben dann entschieden, die Katocholaminwerte bei beiden Gruppen zu berechnen, da bekannt ist, dass MAD- und SAD-Wert besonders stark durch Katocholamine beeinflusst werden. Unsere Vermutung hat sich bestätigt: Die Patienten aus Gruppe 1 haben mehr Katocholamine gebraucht (der Medianwert für diese Gruppe lag bei **21,3 Einheiten** und bei Gruppe 2 lag dieser bei **17,8 Einheiten**). Trotz alledem kann man nicht sagen, dass die MAD- und SAD-Werte Parameter sind, durch die man eine Vorhersage über den postoperativen Verlauf treffen kann, da diese Parameter durch die Menge der eingesetzten Katocholamine nicht stabil und stark beeinflussbar sind. Es wurde durch die Multivarianzanalyse bestätigt, dass beide Parameter keine unabhängigen Parameter sind, d.h. beide sind abhängige Parameter und durch andere Faktoren beeinflussbar.

PaO₂/ FiO₂-Ratio

Dieser Parameter wurde in verschiedenen Studien in Zusammenhang vom Multiorgan-Versagen untersucht.

So wurde er als idealer Indikator für das Lungenversagen eingeschätzt [69]. Es wurde vermutet, dass auch kein Multiorgan-Versagen auftritt, wenn das "acute respiratory distress syndrome" (ARDS) nicht vorliegt [128]. Aus dieser Sicht es ist wichtig, einen Maßstab für die Lungenfunktion in jeden Multiorgan-Versagen-Score zu integrieren [129]. In verschiedenen Studien, wo es um ARDS geht, wurde betont, dass dieser Parameter kein konstanter Prädiktor für die Ergebnisse ist [130-133].

Wir haben diesen Parameter untersucht. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied. Im Ergebnis zeigt sich, dass die Patienten in Gruppe 1 einen höheren PaO₂/ FiO₂-Ratio-Wert im Vergleich zu Patienten in Gruppe 2 aufweisen (Abb.31). Danach haben wir die Patienten in 6 Gruppen nach ihren PaO₂/FiO₂-Ratio-Werten aufgeteilt und die 30-Tage-Mortalität für jede Gruppe berücksichtigt. So haben wir sechs Gruppen gebildet. Dabei fallen in die sechste Gruppe Patienten, die nicht maschinell beatmet wurden. Es hat sich herausgestellt, dass Patienten, deren PaO₂/FiO₂-Ratio niedriger als 225 war, schlechtere postoperative Ergebnisse zeigten als Patienten mit einem PaO₂/FiO₂-Ratio höher als 225 (Abb.33). Nach diesen Ergebnissen können wir bestätigen, was auch andere Studien bereits festgestellt hatten: Dieser Parameter ist kein konstanter Prädiktor für die zukünftigen Ergebnisse.

10.2.4. Scoringsysteme

Etwa seit 1980 wurden verschiedene Scoringsysteme entwickelt, davon die meisten auf Intensivstationen. Normalerweise besteht ein Score aus zwei Teilen. Einer ist der Score selbst, d.h. es gibt ein Punktesystem. Je höher eine Zahl ist, desto höher ist das Leiden, der zweite Teil ist ein Wahrscheinlichkeitsmodell und beinhaltet gleichzeitig die Angabe der Wahrscheinlichkeit für die Patientensterblichkeit im Krankenhaus [134]. Es gibt Scoringsysteme, die nur am ersten Tag auf der Intensivstation berechnet werden, wie z.B. „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation“ APACHE II [135] oder „Simplified Acute Physiology Score“ SAPS [136]. Die anderen werden nur in den ersten 3 Tagen erhoben, können aber auch jederzeit wiederholt angewandt werden wie der „Sequential Organ Failure Assessment“ SOFA- [71] oder der „Multiple Organs Dysfunction Score“ MODS-Score [69].

Es gab verschiedene Versuche, unterschiedliche Scoringsysteme bei Patienten, die mit VAD versorgt werden, zur Einschätzung des postoperativen Verlaufs anzuwenden. In einer Studie wurde eine Gruppe von Patienten, die mit LVAD versorgt wurden, mit APACHE II-Score untersucht. So wurde berichtet, dass Patienten, die mehr als 20 Score-Punkte gehabt haben, schlechtere Ergebnisse nach LVAD-Implantation erzielten als Patienten, die zwischen 10 und 20 Punkten erhalten haben [137]. Der APACHE II-Score wurde auch bei Patienten mit akutem Herzfehler getestet [138, 67]. So hat sich gezeigt: Patienten, die mit akutem Herzinfarkt gestorben waren, erhielten im APACHE II-Score 23 Punkte [67].

SOFA- und MODS-Score

Im Oktober 1994 einigten sich die Mitglieder der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) auf ein Scoringsystem, das so objektiv wie möglich die Organdysfunktion von sechs verschiedenen Organsystemen beschreiben sollte, den SOFA-Score (Vincent et al. 1996) [71]. Zugrunde gelegt wurden verschiedene Prinzipien der Entwicklung eines Organversagens, welche als Grundlage des Scores dienen sollten, so unter anderem die Vorstellung, dass eine Dysfunktion nicht statisch als „anwesend“ oder „abwesend“ beschrieben werden kann, sondern sich in einem zeitlichen Verlauf befindet. Dieser Tatsache wurde durch das Skalensystem Rechnung getragen. Der SOFA-Score sollte auf einer begrenzten Anzahl von leicht und zu jeder Zeit zu erhebenden Parametern basieren, die gleichzeitig so unabhängig wie möglich von der Therapie sein sollten. Die Ermittlung der kardiovaskulären Dysfunktion stützt sich auf den Einsatz von Katocholaminen. Dabei sind die Kategorien breit genug angegeben, um der unterschiedlichen Verwendung von Katocholaminen in verschiedenen Intensivstationen Rechnung zu tragen. Die neurologische Befunderhebung ist kompliziert wegen des Gebrauchs von Sedativa bei Intensivpatienten. Es ist nicht geklärt, ob der aktuelle Zustand unter Sedativa oder der angenommene Zustand ohne Sedativa ausschlaggebend zur Festlegung eines Wertes mittels der Glasgow-Coma-Scale ist, also fließen beide Zustände in die Beurteilung ein (Vincent et al. 1996). Weiterhin korrelieren ansteigende SOFA-Scores direkt mit der Mortalität. So haben Moreno et al. bei Patienten ohne ein Organversagen eine Mortalität von 3,2% festgestellt. Mit zunehmender Anzahl an Organversagen steigt verständlicherweise auch die Mortalität auf bis zu 91,3% bei 6 Organversagen an [138]

Der MODS-Score wurde bislang von niemandem in Bezug auf Patienten untersucht, die eine VAD-Implantation nach einem kardiogenen Schock erhalten haben. Wir haben den MODS-Score in unserer Studie untersucht, um herauszufinden, welches von den beiden Scoringsystemen für unsere Fragestellung brauchbarere Ergebnisse erzielen kann.

Wir haben in den beiden Scoringsystemen für den neurologischen Befund den GCS-Score zugrunde gelegt und gaben den Patienten, die sediert waren, den niedrigsten Wert.

Wir haben beide Scores bei unseren Patienten kalkuliert. Bei beiden Scoringsystemen hat Gruppe 1 die niedrigere Score-Punktezah im Vergleich zu Gruppe 2, (Abb.34 und Abb.37).

Danach haben wir die Patienten in Gruppen nach ihrer erreichten Score-Punktezah eingeteilt und für jede Gruppe die 30-Tage-Mortalität berücksichtigt. Interessanterweise lag bei Patienten, die eine Score-Punktezah zwischen 1 und 8 gehabt haben, die Mortalität mit **26%** am geringsten beim SOFA-Score und beim MODS-Score lag sie bei **30%**. Die 30-Tage-Mortalität steigt weiter mit steigender Score-Punktezah in beiden Scoringsystemen an. Eine **100%**ige 30-Tage-Mortalität wird beim SOFA-Score erreicht, wenn die Punktezah mehr als **20** und beim MODS-Score, wenn die Punktezah zwischen **17 und 20** liegt.

Wir haben auch alle Parameter untersucht, aus denen diese beiden Scores gebildet werden. Das Ergebnis ist, dass fast alle Parameter außer zweien in beiden Scoringsystemen keine Signifikanz besitzen. Serum-Kreatinin und PaO₂/FiO₂-Ratio (Abb.36 und 39) sind die beiden einzigen aussagekräftigen Parameter.

Durch die Untersuchung von Spezifität und Sensitivität der SOFA- und MODS Score mit ROC-Kurve (Abb. 40) hat sich herausgestellt, dass die beiden Scores nicht als Entscheidungskriterien für die VAD-Implantation geeignet sind. Der Grund hierfür liegt u.a. darin, dass sich die Begriffsfindung für die Organdysfunktion noch in der Entwicklung befindet und eine allgemein anerkannte Definition noch fehlt. In die betreffenden Scores sind sämtliche verlässliche Parameter, die momentan zur Verfügung stehen, eingeflossen. Daher ist eine Kontrolle aufgrund des Fehlens entsprechender Möglichkeiten nur schwer zu realisieren. Allerdings gibt auch unsere Studie Hinweise darauf, dass der SOFA- und der MODS-Score Organfunktionsstörungen ausweisen können.

11. Ethische Frage

Trotz dieser Ergebnisse mit der modernen Therapieform-VAD- Implantation bleibt immer die ethische Frage offen: Wer hat das Recht über das Leben dieser Menschen zu entscheiden? Oder andersherum: Wer darf sagen, welchem Patienten geholfen werden soll und welchem nicht?

Dies ist eine sehr schwierige Frage, die man nicht durch eine Studie beantworten kann, weil zahlreiche unterschiedliche Faktoren darin eine Rolle spielen. Z.B. bei einigen Patienten, die in unserer Studie waren, mussten die Angehörigen darüber entscheiden, ob eine VAD-Implantation vorgenommen werden soll oder nicht. Auch wenn wir sagen dürfen, dass wir durch diese Studie herausgefunden haben, dass bestimmte Patienten mit einer bestimmten Konstellation einen bestimmten postoperativen Verlauf haben, bleibt das immer prozentual. D.h., es gibt eine bestimmte Zahl von Patienten, die außerhalb dieser Regel bleiben. Und wir können nicht genau sagen, welcher Patient von denen betroffen ist. So kann eine falsche Entscheidung getroffen werden.

Auch durch Beobachtung und Vergleich der Daten haben wir herausgefunden, dass Patienten, bei denen man einen schlechten postoperativen Verlauf vorhergesagt hat, einige überlebt und andere Patienten mit einer sehr guten Konstellation entgegen allen Erwartungen nicht überlebt haben.

So wird diese ethische Frage immer offen bleiben und situationsabhängige und subjektive Antworten und Entscheidungen erfordern.

12. Literaturverzeichnis

1. Hausmann H, Siniawski H, Meyer R, Amthauer H, Gutberlet M, Felix R, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with highly impaired ventricular function. Long-term outcome. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127(47):2503-7.
2. Paul S, Leacche M, Unic D, Couper GS, Macgillivray TE, Agnihotri AK, et al. Determinants of outcomes for postcardiotomy VAD placement: an 11-year, two-institution study. *J Card Surg* 2006;21(3):234-7.
3. Leacche M, Winkelmayr WC, Paul S, Lin J, Unic D, Rawn JD, et al. Predicting survival in patients requiring renal replacement therapy after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81(4):1385-92.
4. Rao V. Condition critical: can mechanical support prevent death due to postcardiotomy shock? *J Card Surg* 2006;21(3):238-9.
5. Hausmann H, Potapov EV, Koster A, Krabatsch T, Stein J, Yeter R, et al. Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation* 2002;106(12 Suppl 1):I203-6.
6. Samuels LE, Holmes EC, Thomas MP, Entwistle JC, 3rd, Morris RJ, Narula J, et al. Management of acute cardiac failure with mechanical assist: experience with the ABIOMED BVS 5000. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S67-72; discussion S82-5.
7. Menon V, Hochman JS. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Heart* 2002;88(5):531-7.
8. Carnendran L, Abboud R, Sleeper LA, Gurunathan R, Webb JG, Menon V, et al. Trends in cardiogenic shock: report from the SHOCK Study. The Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *Eur Heart J* 2001;22(6):472-8.
9. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *Jama* 2001;285(2):190-2.
10. Menon V, Hochman JS, Stebbins A, et al. Lack of progress in cardiogenic shock: Lessons from the GUSTO trials. *Eur Heart J* 2000;21:1928-38.
11. Menon V, Hochman JS. Reference guide to cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9(1):95-8.
12. Walter Siegenthaler, Hubert E. Blum (2006) "Klinische Pathophysiologie ." 9 Auflage 2006 Georg Thieme Verlag KG.
13. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parillo JE: Cardiogenic Shock. *Ann Intern Med* 1999, 131 :47-59.

14. Ar'Rajab A, Davidson I, Fabia R: Reperfusion injury. *New Horiz* 1996, 4:224-234.
15. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(8):782-95.
16. Kamiy H, Koch A, Sack Fu, Akhyari P, Lichtenberg A, Who needs 'bridge' to transplantation in the presence of the Eurotransplant high-urgency heart transplantation program?. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(6): 1129-1133.
17. Herdman WJ: The surgeons pump. *Jornal of the American Medical Association* 1887; 9: 59-60.
18. New inventions: Allen's surgical pump. *Lancet* 1887; 2: 866.
19. The Allen surgical pump. *Lancet* 1888; 2: 228-229.
20. Truax C: The Allen surgical pump. Chas. Truax & Co., Chicago 1889.
21. Truax C: The mechanics of surgery. C. Truax & Co., Chicago 1899: 203-204.
22. DeBakey M: A simple continuous-flow blood transfusion instrument. *New Orleans Medical and Surgical Journal* 1934; 87: 386-389.
23. Henry L, Jouvelet P: Appareila a' transfusion du sang. *Bulletin de l'Acade'mie de Me'decine* 1934; 111: 312-319.
24. Gibbon JH, Jr: Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Archives of Surgery* 1937; 34: 1150-1131.
25. Gibbon JH. The maintenance of life during experimental occlusion of the pulmonary artery followed by survival. *Surg Gyn Obstet* 1939; 54: 1059.
26. Saxton GA, Andrews CB: An ideal heart pump with hydrodynamic characteristics analogous to the mammalian heart. *Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs* 1960; 6: 288-291.
27. Bernstein EF: A centrifugal pump for circulatory assistance. In: Unger F (ed.): *Assisted Circulation*. Springer-Verlag, Berlin 1979: 231-242.
28. Bernstein EF, Cosentino LC, Reich S, Stasz P, Levine ID, Scott DR, Dorman FD, Blackshear PL, Jr: A compact, low hemolysis, non-thrombogenic system for non-thoracotomy prolonged left ventricular bypass. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1974; 20: 643-652.
29. Johnston GG, Hammill FS, Johansen KH, Marzec U, Gerard D, Dilley RB, Bernstein EF: Prolonged pulsatile and nonpulsati LV bypass with a centrifugal pump. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22: 323-331.

30. Golding LR, Groves LK, Peter M, Jacobs G, Sukalac R, Nose' Y, Loop FD: Initial clinical experience with a new temporary left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1980; 29: 66-69.
31. Aaronson KD, Eppinger MJ, Dyke DB, Wright S, Pagani FD. Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(8):1247-54.
32. Olsen EK, Shaffer LJ, Pae WE, Jr., Parr GV, Rosenberg G, Pierce WS. Biventricular mechanical assistance in the postcardiotomy patient. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1980;26:29-33.
33. Pierce WS, Parr GV, Myers JL, Pae WE, Jr., Bull AP, Waldhausen JA. Ventricular-assist pumping patients with cardiogenic shock after cardiac operations. *N Engl J Med* 1981;305(27):1606-10.
34. Farrar DJ. The thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(3):243-50.
35. Farrar DJ, Lawson JH, Litwak P, Cederwall G. Thoratec VAD system as a bridge to heart transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9(4):415-22; discussion 422-3.
36. Schiessler A, Warnecke H, Friedel N, Hennig E, Hetzer R. Clinical use of the Berlin Biventricular Assist Device as a bridge to transplantation. *ASAIO Trans* 1990;36(3):M706-8.
37. Jett GK. Extracorporeal Support: The Abiomed BVS 5000. In: Goldstein D, Oz M, editors. *Cardiac Assist Devices*. Amonk, New York: Futura Publishing Co.,Inc.; 2000. p. 235-250.
38. Ramasamy N, Vargo R, Kormos R, Potner P. Intracorporeal Support: The Novacor Left Ventricular Assist Device. In: Goldstein D, Oz M, editors. *Cardiac Assist Devices*. New York: Futura Publishing Company; 2000. p. 323-340.
39. Goldstein D. Intracorporeal Support: Thermo Cardiosystems Ventricular Assist Devices. In: Goldstein D, Oz M, editors. *Cardiac Assist Devices*. Amonk, New York: Futura Publishing Co.,Inc.; 2000. p. 307-322.
40. Goldstein DJ. Worldwide experience with the MicroMed DeBakey Ventricular Assist Device as a bridge to transplantation. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II272-7.
41. DeBakey ME. A miniature implantable axial flow ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1999;68(2):637-40.
42. Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, Gregoric ID. Use of the jarvik 2000 left ventricular assist system as a bridge to heart transplantation or as destination therapy for patients with chronic heart failure. *Ann Surg* 2003;237(5):631-7.
43. Westaby S. New implantable blood pumps for medium and long-term circulatory support. *Perfusion* 2000;15(4):319-25.

44. Griffith BP, Kormos RL, Borovetz HS, Litwak K, Antaki JF, Poirier VL, et al. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S116-20; discussion S114-6.
45. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(6):1186-95.
46. Potapov EV, Loebe M, Hennig E, Nasser BA, Sinawski H, Kopitz M, et al. Pulsatile Flow in Patients with a Novel Non-pulsatile Implantable LVAD. In: Swain JA, Utley JR, editors. 20th San Diego Cardiothoracic Surgery Symposium: Pathophysiology & Techniques of Cardiopulmonary Bypass; 2000; San Diego, California, USA.; 2000. p. 61.
47. Hetzer R, Weng Y, Potapov EV, Pasic M, Drews T, Jurmann M, et al. First experiences with a novel magnetically suspended axial flow left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(6):964-70.
48. Potapov EV, Hennig F, Wagner FD, Volk HD, Sodian R, Hausmann H, et al. Natriuretic peptides and E-selectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope-dependent heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):899-905.
49. Mussivand T, Hetzer R, Vitali E, Meyns B, Noirhomme P, Koerfer R, et al. Clinical results with an ePTFE inflow conduit for mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(12):1366-70.
50. Wheeldon DR, LaForge DH, Lee J, Jansen PG, Jassawalla JS, Portner PM. Novacor left ventricular assist system long-term performance: comparison of clinical experience with demonstrated in vitro reliability. *Asaio J* 2002;48(5):546-51.
51. Wheeldon DR, Jansen PG, Portner PM. The Novacor electrical implantable left ventricular assist system. *Perfusion* 2000;15(4):355-61.
52. Dagenais F, Portner PM, Robbins RC, Oyer PE. The Novacor left ventricular assist system: clinical experience from the Novacor registry. *J Card Surg* 2001;16(4):267-71.
53. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(20):1435-43.
54. Rose EA. Left ventricular assist devices: evolution from bridge to transplant to long-term destination therapy. *Heart Surg Forum* 2003;6(2):119.
55. Haj-Yahia S, Birks EJ, Rogers P, Bowles C, Hipkins M, George R, et al. Midterm experience with the Jarvik 2000 axial flow left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(1):199-203.
56. Houghton P. Living with the Jarvik 2000: a five-plus year experience. *Artif Organs* 2006;30(5):322-3.

57. Haft J, Armstrong W, Dyke DB, Aaronson KD, Koelling TM, Farrar DJ, et al. Hemodynamic and exercise performance with pulsatile and continuous-flow left ventricular assist devices. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I8-15.
58. Kirklin JK, Holman WL. Mechanical circulatory support therapy as a bridge to transplant or recovery (new advances). *Curr Opin Cardiol* 2006;21(2):120-6.
59. Frazier OH, Delgado RM, 3rd, Kar B, Patel V, Gregoric ID, Myers TJ. First clinical use of the redesigned HeartMate II left ventricular assist system in the United States: a case report. *Tex Heart Inst J* 2004;31(2):157-9.
60. Bruschi G, Ribera E, Lanfranconi M, Russo C, Colombo T, Garatti A, et al. Bridge to transplantation with the MicroMed DeBakey ventricular assist device axial pump: a single centre report. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(2):114-8.
61. Komoda T, Weng Y, Nojiri C, Hetzer R. Implantation technique for the DuraHeart left ventricular assist system. *J Artif Organs* 2007;10(2):124-7.
62. Esmore DS, Kaye D, Salamonsen R, Buckland M, Rowland M, Negri J, et al. First clinical implant of the VentrAssist left ventricular assist system as destination therapy for end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(8):1150-4.
63. Pasic M, Loebe M, Hummel M, Grauhan O, Hofmeister J, Weng Y, et al. Heart transplantation: a single-center experience. *Ann Thorac Surg* 1996;62(6):1685-90.
64. Potapov EV, Weng Y, Hausmann H, Kopitz M, Pasic M, Hetzer R. New approach in treatment of acute cardiogenic shock requiring mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):2112-4.
65. Potapov EV, Weng Y, Jurmann M, Lehmkuhl H, Hetzer R. Bridging to transplantability with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(3):930.
66. Salzberg SP, Lachat ML, von Harbou K, Zund G, Turina MI. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(2):222-5.
67. Teskey RJ, Calvin JE, McPhail I. Disease severity in the coronary care unit. *Chest* 1991;100:1637-42.
68. Hetzer R, Muller J, Weng Y, Wallukat G, Spiegelsberger S, Loebe M. Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1999;68(2):742-9.
69. Marshall JC et al., (1995) Multiple organe dysfunktion score: a reliable predictor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23: 1638-1652.

70. Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., G, T.L. (1996): The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive-Care-Med* 22, 707 - 710.
71. Vincent, J.L., De Mendonca, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P.M., Sprung, C.L., Colardyn, F., Blecher, S. (1998): Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit-Care-Med* 26, 1793 - 1800. – 82.
72. Teasdale, G.M. and L. Murray, *Revisiting the Glasgow Coma Scale and Coma Score*. *Intensive Care Med*, 2000. 26(2): p. 153-4.
73. Fisher, C.M., *The neurological examination of the comatose patient*. *Acta Neurol Scand*, 1969.45(Suppl): p. 1-56.
74. Frowein, R.A., *Classification of coma*. *Acta Neurochir*, 1976. 34(1-4): p. 5-10.
75. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment and prognosis of coma after head injury*. *Acta Neurochir (Wien)*, 1976. 34(1-4): p. 45-55.
76. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. *Lancet*, 1974. 2(7872): p. 81-4.
77. Farrar DJ. Preoperative Ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation: Thoratec Ventricular Assist Device Principal investigation. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:93-100.
78. Mathew R. Williams, MD, and Mehmet C. Oz, MD. Indications and Patient Selection for Mechanical Ventricular Assistance. *Ann Thorac Surg* 2001;71:S86-91.
79. Reinhartz O, Farrar DJ, Hershon JH, Avery GJ, Jr, Haeusslein EA, Hill JD. Importance of preoperative liver function as a predictor of survival in patient supported with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to transplantation. *Ventricular assist devices as a bridge to transplantation*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:633-40.
80. El-Banayosy A, Arusoglu L, Morshuis M, Kizner L, Tenderich G, Sarnowski P, et al. CardioWest total artificial heart: Bad Oeynhausen experience. *Ann Thorac Surg* 2005;80(2):548-52.
81. El-Banayosy A, Korfer R, Arusoglu L, Minami K, Kizner L, Fey O, et al. Bridging to cardiac transplantation with the Thoratec Ventricular Assist Device. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47 Suppl 2:307-10.
82. Pavie A, Leger P, Regan M, Nataf P, Bors V, Szefer J, et al. Clinical experience with a total artificial heart as a bridge for transplantation: the pitie experience. *J Card Surg* 1995;10(5):552-8.

83. Morshuis M, Reiss N, Arusoglu L, Tenderich G, Korfer R, El-Banayosy A. Implantation of CardioWest total artificial heart for irreversible acute myocardial infarction shock. *Heart Surg Forum* 2007;10(4):E251-6.
84. Hetzer R, Hennig E, Schiessler A, Friedel N, Warnecke H, Adt M. Mechanical circulatory support and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11(4 Pt 2):S175-81.
85. Gracin N, Johnson MR, Spokas D, Allen J, Bartlett L, Piccione W, et al. The use of APACHE II scores to select candidates for left ventricular assist device placement. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. J Heart Lung Transplant* 1998;17(10):1017-23.
86. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113(11):1424-33.
87. May HT, Horne BD, Levy WC, Kfoury AG, Rasmusson KD, Linker DT, et al. Validation of the Seattle Heart Failure Model in a community-based heart failure population and enhancement by adding B-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol* 2007;100(4):697-700.
88. Lima B, Kherani AR, Hata JA, Cheema FH, Casher J, Oz MC, et al. Does a pre-left ventricular assist device screening score predict long-term transplantation success? A 2-center analysis. *Heart Surg Forum* 2006;9(5):E783-5.
89. Sanborn TA, Sleeper LA, Bates JR, et al. Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counterpulsation, and thier combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction : a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1123-9.
90. Paer WE Jr, Miller CA, Mathews Y, Pierce WS. Ventricular assist devices for postcardiotomy cardiogenic shock. A combined registry experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:541-52.
91. Daniel Y, Loisançe, MD, Frédéric Pouillart, MD, et al. Mechanical bridge to transplantation: when is too early? When is too late? *Ann Thorac Surg* 1996 Jan;61(1):388-90; discussion 391-2.
92. Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, et al.: Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation* 2001, 103:231-237.
93. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al.: long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001, 345:1435-1443.
94. El-Banayosy A, Deng M, Loisançe DY, et al.: The European Novacor left ventricular assistance (LVAS) therapy as a bridg to transplant: a retrospective multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg* 199, 15:835-841.
95. Bramstedt KA: Left ventricular assist devices and the slippery slop of ageism. *Int J Cardiol* 2001, 81:201-203.

96. Hushan Ao, Tanimoto H., Yoshitake A., Long term mild hypothermia with (ECLHA) improved survival in dogs subjected to prolonged cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;48:2:163-174.
97. Michael Holzer, M.D., et al, mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:8;549-556.
98. Benson DW, Williams GR Jr, Spencer FC, Yates Aj. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1985;38:423-8.
99. Williams Gr Jr, Spencer Fc. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg* 1959;148:462-8.
100. Ratvitch MM, Lane R, Safar P, Steichen FM, Knowles P. Lightning stroke: report of a case with recovery after cardiac massage and prolonged artificial respiration. *N Engl J Med* 1961;264:36-8.
101. Gundersen Y, Vaagenes P, Pharo A, et al. Moderate hypothermia blunts the inflammatory response and reduces organ injury after acute haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:994-1001.
102. Philip O. Scumpia, BS; Paul J. Sarcia, BS; Kindra M. Kelly, BS; Vincent G. DeMarco, PhD and Jeffrey W. Skimming, MD. Hypothermia Induces Anti-Inflammatory Cytokines and Inhibits Nitric Oxide and Myeloperoxidase-Mediated Damage in the Hearts of Endotoxemic Rats*. *Chest*. 2004; 125 (4):1483-91.
103. Musci M. MD, Loforte A. MD, Potapov E.V. MD, Hetzer R. MD, PhD et al. Body Mass Index and Outcome after Ventricular Assist Device Placement. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 66-73.
104. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
105. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al: Multiple-organ-failure-syndrome. *Arch Surg* 1986; 121:196-208.
106. Tran DD, Groeneveld ABJ, van der Meulen J, et al: Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18:474-479.
107. Deitch EA: Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 216:117-134.
108. DeCamp MM, Demling RH: Posttraumatic multisystem organ failure. *JAMA* 1988; 260:530-534.
109. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL. Et al: Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980; 115:136-140.

110. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al: Multiple organ system failure and infaction in adult respiratory distress syndrome. *ANN Intern Med* 1983; 99:293-298.
111. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* 1985; 202:685-692.
112. Goris RJA, te Boekhurts TPA; Nuytinck JKS, et al: Multiple-organ failure: Greneralized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120:1109-1115.
113. Marshall JC, Christou NV, Horn H, et al: The microbiology of multiple organ failure: The proximal GI tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg* 1988; 123:309-315.
114. Schiessler A, Friedel N, Weng Y, et al.: Mechanical circulatory support and heart transplantation: preoperative status and outcome. *ASAIO J* 1994, 40:M476-M481.
115. McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, et al.: Risk analysis in patients bridged to transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001, 71:1839-1844.
116. Oz MC, Rose EA, Levin HR, Selection criteria for placement of left ventricular assist devices. *AM Heart J* 1995;129:173-7.
117. Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, et al. Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation* 1995;92:II169-73.
118. Peters J. Effects of artificial breathing on kidney and liver functions. In: Ahnefeld FW, ed. *Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 39. Grundzüge der Beatung*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1991:364-378.
119. Reedy JE, Swartz MT, Termuhlen DF, et al. Bridge to heart transplantation: importance of patient selection. *J Heart Transplant* 1990;9:473-80.
120. McCarthy PM, Schmitt SK, Vargo RL, Gordon S, Keys TF, Hobbs RE. Implantable LVAD infections: implications for permanent use of the device. *Ann Thorac Surg* 1996;61:359-65.
121. Farrar Dj. Preoperative predictors of survival in patients with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation. *Thoratec Ventricular Assist Device Principal Investigators*. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13:93-101.
122. Kaltenmaier B, Pommer W, Kaufmann F, et al.: Outcome of patients with ventricular assist devices and acut renal failure requiring renal replacement therapy. *ASAIO J* 2000, 46:330-333.
123. Luckraz H, Woods M, Large SR: And hemolysis gose on: ventricular assist device in combination with venovenous hemofiltration. *Ann Thorac Surg* 2002, 73:546-548.

124. Koreny M, Karth GD, Geppert A et al. Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. *Am J Med* 2002 Feb 1;112(2):115-9.
125. El Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L et al. Predictors of survival in patients bridged to transplantation with the thoratec VAD device: a single-center retrospective study on more than 100 patient. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:964-8.
126. Masai T, Sawa Y, Ohtake S, et al.: Hepatic dysfunction after left ventricular mechanical assist in patients with end stage heart failure: role of inflammatory response and hepatic microcirculation. *Ann Thorac Surg* 2002, 73:549-555. Sheds light on the fact that liver function is one of the most crucial predictors of outcome in bridge Patients.
127. Pennington DG, McBride LR, Peigh PS, Miller LW, Swartz MT. Eight years' experience with bridging to cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:472-81.
128. Matthias K, Emmanuelle V, Castin R, Brigit S, et al. Impact of preoperative hemodynamic support on early outcome in patients assisted with paracorporeal Thoratec® ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34 (2):262-7.
129. Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G. Multiple organ Failure in polytrauma patients. *J Trauma*. 1983;23:775-787.
130. Patrick J, Offner, MD, MPH, and Ernest E. Moore, MD et al. Lung injury severity scoring in the era of lung protective mechanical ventilation: the PaO₂/FiO₂ Ratio.
131. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, et al. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome-an analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Med*. 1996; 22:519-529.
132. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, et al. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6 pt 1):1818-1824
133. Le Gall J, et al. The use of severity scores in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2005 Dec; 31(12): 1618-23.
134. Knaus WA, Draper Ea, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829.
135. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F (1994) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American Multicenter. *JAMA* 1993; 270: 2957-63.[Erratum, *JAMA* 1994; 271: 1321.]
136. Gracin N, Johnson MR, Spokas D, et al. The use of APACHE II scores to select candidates for left ventricular assist device placement: acute physiology and chronic health evaluation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:1017-23.

137. Fedullo M, Swinburne M, Wahl GW, Bixby KR. APACHE II score and mortality in respiratory failure due to cardiogenic pulmonary edema Crit Care Med 1988;16:1218-21.
138. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S (1999) The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Intensive Care Med 25:686-696.

13. Veröffentlichungen aus dieser Arbeit

Diese Arbeit wurde auf verschiedenen Kongressen präsentiert und in wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert:

Präsentationen:

- 54th ASAIO Annual Conference San-Francisco, Juni 2008, SF, USA.
- European Society of Cardiology, August 2008, München, Deutschland.
- 29th Annual Meeting & Scientific Session ISHLT, April 2009, Paris, Frankreich.

Publikationen:

- Potapov EV, Stepanenko A, Kukucka M, **Ba Fadhil FH**, Qedra N, Weng Y, Pasic M, Lehmkuhl HB, Krabatsch T, Hetzer R. Prediction of survival in patients with cardiogenic shock and multiorgan failure treated with biventricular assist device. ASAIO J. 2010 Jul-Aug;56(4):273-8.

14. Anhang**Tabellen**

Parameter	Gruppe 1 n=122	Gruppe 2 n=64	p
Alter (Jahre)	40,12 ± 1,6	45,6 ± 1,9	0,03
Geschlecht (m/w)	96/26	53/11	XXX
Größe (cm)	170,2 ± 1,9	174,7 ± 1,9	0,09
Gewicht (kg)	71,3 ± 2,2	79,2 ± 2,6	0,02
BMI (Kg/m ²)	23,7 ± 0,5	25,2 ± 0,6	0,06
Temperatur (°C)	37,3 ± 0,1	37,7 ± 0,1	0,06

Tabelle 1: Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

Parameter	Gruppe 1 n=122	Gruppe 2 n=64	p
pH	7,4 ± 0,01	7,4 ± 0,01	0,004
PaO ₂ (mmHg)	115,9 ± 6,4	105,4 ± 10,4	0,36
pCO ₂ (mmHg)	36 ± 1	37,8 ± 1,2	0,27
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	23 ± 0,50	22,01 ± 0,8	0,30
BE (mmol/l)	-0,80 ± 0,70	-2,71 ± 1,1	0,12
O ₂ -Sättigung (%)	95,3 ± 0,94	91,900 ± 1,9	0,113
FiO ₂	23,5 ± 4,3	16,92 ± 4,5	0,372

Tabelle 2: Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

Parameter	Gruppe 1 n=122	Gruppe 2 n=64	p
GOT (U/l)	427,47 ± 78,5	721,2 ± 201,6	0,17
HBDH (U/l)	498,35 ± 64	610 ± 99,8	0,33
AP (U/l)	161,43 ± 20,8	168,2 ± 30,8	0,87
CRP (mg/l)	8,71 ± 1,3	10,2 ± 1,18	0,47
Cholinesterase (U/l)	78,65 ± 6,2	132,5 ± 36,5	0,96
Harnstoff (mg/dl)	94,55 ± 5,6	103,70 ± 8	0,35
Harnsäure (mg/dl)	38,8 ± 28,1	8,733 ± ,796	0,48
LDH (U/l)	1016,1 ± 125	1481,7 ± 360,7	0,22
Lipase (U/l)	79,8 ± 14,9	183,5 ± 55,9	0,08
CK- Ges (U/l)	463,35 ± 108,68	505,5 ± 132,4	0,81
Gamma-GT (U/l)	86,24 ± 8,89	98,2 ± 11,4	0,42
Eiweiß-gesamt (g/dl)	6,34 ± 0,11	6,2 ± 0,2	0,55
Triglyzeride (mg/l)	173,6 ± 23	177,9 ± 45,6	0,96
Albumin (mg/l)	3,4 ± 0,1	3,2 ± 0,1	0,13
Bilirubin gesamt (mg/l)	2,6 ± 0,3	2,9 ± 0,4	0,58
Kreatinin (mg/dl)	1,9 ± 0,1	2,4 ± 0,1	0,005
Glukose (mg/dl)	144,9 ± 6,5	156,4 ± 13	0,38
Natrium (mmol/l)	136,9 ± 1	135,9 ± 1,9	0,49
Kalium (mmol/l)	4,5 ± 0,1	4,6 ± 0,1	0,23
Calcium (mmol/l)	3,5 ± 0,4	2,2 ± 0,1	0,002
Magnesium (mmol/l)	1 ± 0,04	1 ± 0,04	0,73
Chlorid (mmol/l)	98,6 ± 3,8	101 ± 2,7	0,74
Phosphat (mmol/l)	1,5 ± 6,4	1,5 ± 10,4	0,76

Tabelle 3/1: Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

Cholesterin (mg/l)	78,65 ± 6,217	132,5 ± 36,5	0,37
Hämoglobin (G/dl)	11,849 ± 0,21	12,1 ± 0,3	0,46
Leukozyten (n/μl)	15,25 ± 0,73	15,5 ± 1,1	0,84
Erythrozyten (n/μl)	4,162 ± 0,09	4,1 ± 0,1	0,71
Thrombozyten (n/μl)	193,48 ± 9,98	183,9 ± 13,1	0,56
Hämatokrit (%)	35,6 ± 0,7	36,3 ± 0,9	0,54
MCV (fl)	86,9 ± 0,8	88,5 ± 0,9	0,21
MCHC (g/dl)	33,4 ± 0,1	33,795 ± 0,13	0,05
MCH (pg)	29,9 ± 0,6	29,94 ± 0,4	0,99
MPV	13,2 ± 1,7	11,212 ± 0,8	0,41
TPZ (sec)	49,4 ± 2,5	47,6 ± 2,7	0,64
PTT (sec)	60,2 ± 3,4	69,5 ± 7,6	0,20
Fibrinogen (mg/dl)	391,3 ± 24,1	417,2 ± 37,9	0,55
Antithrombin-III (mg/dl)	80,2 ± 8,3	75,36 ± 4,3	0,71
INR (%)	6,561 ± 1,332	4,292 ± 1,005	0,18
TZ (sec)	29,1 ± 9,2	35,3 ± 23,1	0,77

Tabelle 3/2: Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

Parameter	Gruppe 1 n=122	Gruppe 2 n=64	p
Hf	110 ± 2,6	105,3 ± 3,2	0,28
RR (mmHg)	96,9 ± 2,6	90,6 ± 3,2	0,02
ZVD (mmHg)	14,8 ± 0,7	15,7 ± 1	0,45
MAD (mmHg)	68,8 ± 1,2	63,5 ± 1,5	0,01
HZV (l/min)	4 ± 0,2	3,8 ± 0,2	0,60
HI (l/min)	2 ± 0,1	2 ± 0,1	0,67
LVEF (%)	17,7 ± 0,1	19,9 ± ,1	0,21
RVEF (%)	29 ± 1,3	27,1 ± 2	0,42
FS (%)	10,3 ± 1,6	6,7 ± 1,2	0,29
LVEDD (mm)	68,6 ± 1,9	64,7 ± 2,3	0,2
RVEDD (mm)	35 ± 0,9	34,8 ± 1,5	0,88
PA	45,3 ± 2,3	42,3 ± 2,7	0,42
PM	26,4 ± 1,4	24,7 ± 1,6	0,42
MS	36 ± 1,7	32,5 ± 1,9	0,19

Tabelle 4: Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

15. Danksagung

Als erstes will ich die Personen erwähnen, die mir sehr nahe stehen und mich außerhalb der Klinik unterstützt und gefördert haben. Mein Dank gilt meiner **Mutter** und meinem leider verstorbenem **Vater**, der mit mir diese Freude nicht erleben konnte, die immer an mich geglaubt und die mich bereits als Kind auf diesen Weg gebracht haben.

Hier werde ich meine Familie nicht vergessen: meine Frau und meine Kinder, die mich sehr viel unterstützt haben und mit mir in guten und schlechten Zeiten durchgehalten haben. Ich bedanke mich auch bei meinen Schwiegereltern für ihre Unterstützung und Hilfe.

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Prof. Dr. Roland Hetzer** für die Anregung zu dieser Arbeit und unter dessen Verantwortung ich diese Arbeit am Deutschen Herzzentrum Berlin durchführen durfte. Die Zeit am DHZB war äußerst eindrucksvoll und wird mir in guter Erinnerung bleiben.

Bedanken möchte ich mich aufrichtig bei Herrn **PD Dr. med. Evgenij V. Potapov** für seine Ausdauer und Geduld, sein Engagement und seine Freude bei der Arbeit mit Studenten sowie seine beharrliche und einfühlsame Auseinandersetzung mit dem Thema dieser Dissertation als Grundlage für eine ständig wachsende Vertrauensbasis. Diese Zusammenarbeit war nicht allein für effektives Lernen und Anwenden hilfreich. Es ist schön sagen zu können, dass man die Zeit der Dissertation genau so erlebt hat wie man es sich als Studienanfänger vorstellte.

Schließlich möchte ich mich bei Herrn **Alexander Stepanenko** für die Hilfe bei der Präsentation und Publikation von meiner Arbeit sowie bei **Frau Stein** für ihre hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung der Daten und Darstellung der Ergebnisse bedanken.

Lebenslauf

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

Erklärung

„Ich, Faiz Bafadhl, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:
„Vorhersage des Überlebens von Patienten mit kardiogenem Schock und Multiorganversagen,
die mit einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem versorgt wurden“
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie
ohne (unzulässige) Hilfe Dritter erstellt und auch in Teilen keine anderen Arbeiten verwendet
habe.“

Datum

Unterschrift