

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich von Indikationen, Demographie und klinischer
Ergebnisse der kurzfristigen mechanischen
Kreislaufunterstützung zwischen 1996 und 2008**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Patrick Swojanowsky
aus Mannheim

Datum der Promotion: 27.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Zusammenfassung	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
1.1 Herzinsuffizienz.....	1
1.1.1 Akute Herzinsuffizienz und kardiogener Schock.....	2
1.1.2 Postkardiotomie-Syndrom und Postkardiotomie-Versagen.....	3
1.1.3 Therapie der Herzinsuffizienz.....	3
1.2 Etablierte Konzepte der mechanischen Unterstützung.....	5
1.3 Restitution des Myokards unter mechanischer Unterstützung.....	6
1.4 Komplikationen infolge der mechanischen Unterstützung.....	7
1.4.1 Infektionen.....	7
1.4.2 Thrombenbildung und Embolien.....	8
1.4.3 Blutungen.....	9
1.5 Prädiktoren für eine erfolgreiche Unterstützung.....	10
1.6 Fragestellung der Dissertation	10
2. Methoden	12
2.1 Studiendesign und Patientenauswahl.....	12
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	12
2.3 Überblick über die eingesetzten Geräte.....	13
2.3.1 Levitronix CentriMag®.....	13
2.3.2 Medtronic Bio-Medicus ® und Terumo Capiox®.....	13
2.4 Erhobene Daten.....	14
2.5 Patientenmanagement.....	17
2.6 Begriffsdefinition.....	19
2.6.1 Primäreingriffe.....	19
2.6.2 Komplikationen.....	19
2.6.3 Todesursachen.....	20
2.7 Statistik.....	20

3.	Ergebnisse.....	22
3.1	Das Levitronix CentriMag® vs. Zentrifugalpumpen der 2.Generation.....	22
3.1.1	Präoperative Charakteristika.....	22
3.1.2	Hämodynamische Leistung.....	24
3.1.3	Komplikationen.....	26
3.1.4	Unterstützungsergebnis.....	31
3.2	Mechanische Kreislaufunterstützung von 1996 bis 1998 vs. 2004 bis 2008..	33
3.2.1	Präoperative Charakteristika.....	33
3.2.2	Hämodynamische Leistung.....	35
3.2.3	Komplikationen.....	37
3.2.4	Unterstützungsergebnis.....	43
3.3	Analyse möglicher Prädiktoren für eine erfolgreiche Unterstützung.....	45
4.	Diskussion.....	47
4.1	Das Levitronix CentriMag® vs. Zentrifugalpumpen der 2. Generation.....	47
4.1.1	Präoperative Charakteristika.....	47
4.1.2	Hämodynamische Leistung.....	48
4.1.3	Komplikationen.....	50
4.1.4	Unterstützungsergebnis.....	54
4.2	Mechanische Kreislaufunterstützung von 1996 bis 1998 vs. 2004 bis 2008..	58
4.2.1	Präoperative Charakteristika.....	58
4.2.2	Hämodynamische Leistung.....	59
4.2.3	Komplikationen.....	61
4.2.4	Unterstützungsergebnis.....	66
4.3	Analyse möglicher Prädiktoren für eine erfolgreiche Unterstützung.....	70
4.4	Limitationen der Studie und Ausblicke.....	71
5.	Literaturverzeichnis.....	73
	Eidesstattliche Versicherung.....	79
	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	80
	Curriculum vitae.....	81
	Publikationsliste.....	82
	Danksagung.....	83

Zusammenfassung

Einleitung: Die mechanische Kreislaufunterstützung ist für Patienten, die an einem kardiogenen Schock oder einem Postkardiotomie-Versagen leiden, die letzte Option für eine Genesung. Seit dem ersten Einsatz eines Kreislaufunterstützungssystems erfolgten zahlreiche Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet. Allerdings verblieben die Komplikationsraten sowie die Mortalität in diesem Patientenkollektiv nach wie vor hoch. Die Untersuchung soll zeigen, wie sich Morbidität und Mortalität innerhalb eines Jahrzehnts verändert haben.

Methoden: Insgesamt wurden 75 Patienten, die in den Zeiträumen 1996-1998 (Gruppe 1998, n=36 Patienten) und 2004-2008 (Gruppe 2008, n=39 Patienten) ein Unterstützungssystem erhielten, in die Studie aufgenommen und miteinander verglichen. Die Gruppe 2008 wurde weiterhin unterteilt in Patienten mit einem Levitronix CentriMag® (Levitronixgruppe, n=23 Patienten) und eine Kontrollgruppe (16 Patienten mit anderen Systemen). Analysiert wurden die demographischen Daten, die Komplikationsraten, die hämodynamischen Werte sowie die Ergebnisse der Unterstützung. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten.

Ergebnisse: Der Vergleich der Levitronixgruppe mit der Kontrollgruppe ergab keine Differenz hinsichtlich der präoperativen Charakteristika. Auch die Leistung der Geräte war während der Unterstützung identisch. Lediglich der mittlere arterielle Druck war 30 Tage nach Unterstützung in der Levitronixgruppe signifikant höher ($p=0,04$). Auch hinsichtlich der Blutungsrate zeigte sich das Levitronixgerät als signifikant überlegen ($p=0,02$). Ca. 60% ließen sich in beiden Gruppen vom Gerät entwöhnen, die 30-Tage-Mortalität betrug 65,2% (Levitronixgruppe) und 81,3% (Kontrollgruppe).

Der Vergleich der Gruppen 1998 und 2008 ergab identische demographische Werte. In der Gruppe 2008 fanden sich signifikant mehr Notfalleingriffe ($p=0,03$), auch wurden signifikant weniger Geräte in linksventrikulärer Position implantiert ($p=0,001$) und der Euro-SCORE war bedeutend höher ($p=0,001$). Die hämodynamische Leistung und die Komplikationsraten waren vergleichbar. Ca. 60% der Patienten ließen sich vom Gerät entwöhnen, die 30-Tage-Mortalität lag zwischen 72% und 77%. Hinsichtlich möglicher Prädiktoren eines Überlebensvorteils zeigte kein Faktor eine Signifikanz.

Diskussion: Das Levitronix CentriMag® ist ein zuverlässiges Gerät, das sich gut

handhaben und implantieren lässt. Es ist den Geräten der Kontrollgruppe nicht unterlegen und weist hinsichtlich der Blutungskomplikationen eine geringere Rate auf. Trotz der Weiterentwicklung bei der mechanischen Kreislaufunterstützung zeigte sich im Zeitraum eines Jahrzehnts nur eine indirekte Reduktion der Sterblichkeit. Die Rate an Patienten im kardiogenen Schock mit schlechter Prognose stieg an und es fand sich ein höherer Euro-SCORE in der Gruppe 2008. Analog hat sich die Zahl der notfallmäßigen Eingriffe in diesem Kollektiv signifikant erhöht. Nichtsdestotrotz ist das Unterstützungsergebnis beider Gruppen nahezu identisch. Ein möglicher positiver Prädiktor in Bezug auf die Überlebensrate ließ sich nicht ermitteln.

Abstract

Background: A circulatory assist device is the last option for patients suffering from cardiogenic shock or postcardiotomy failure. After an assist device was implanted for the first time, several further developments have been made. Nevertheless, there are still several complications like bleeding, infection, thrombembolism. Clinical experience indicates that the mortality of these patients remains high.

Methods: 75 patients who received an assist device between 1996 and 1998 (1998 group, 36 patients) and between 2006 and 2008 (2008 group, 39 patients) were included and compared. The 2008 group was further divided into patients with an implanted Levitronix CentriMag® (Levitronix group, 23 patients) and patients with other assist devices (control group, 16 patients). Data acquisition was carried out retrospectively on basis of patients health records. Demographic data, complications, haemodynamic values and outcome during support were analysed.

Results: There were no significant differences between the preoperative parameters of the Levitronix group and the control group. The haemodynamic performance during support was similar in both groups. Mean arterial pressure was higher in the Levitronix group at the 30-day-follow-up ($p=0,04$). And the rate of bleeding complications were significantly lower in this group ($p=0,02$).

Comparison between the 1998 group and the 2008 group showed the following differences. There were significant more emergency procedures in the 2008 group ($p=0,03$). Secondly, patients of the 2008 group received more left ventricular assist

devices than patients in the 1998 group. Thirdly, the Euro-SCORE of the 2008 group was significantly higher ($p=0,001$). Demographic features, haemodynamic performance and rate of complications were similar. 63,9% (1998 group) respectively 61,5% (2008 group) could be weaned from support, the 30-day-mortality ranges between 72% and 77%. No analysed parameter showed a significant predictive value.

Conclusions: The Levitronix CentriMag® is a reliable device that is easy to handle and to implant. Despite its innovative technique, the Levitronix CentriMag® showed no major predominance compared to other devices. Only rate of associated bleeding complications showed a lower value. Between 1996 and 2008, the developments of the mechanical circulatory support caused an indirect reduction of mortality. A higher rate of cardiogenic shock which is associated with a poor outcome and a higher Euro-SCORE was found in the 2008 group. Accordingly, the number of emergency procedures increased significantly. In conclusion, outcome was similar between 1996 and 2008. No positive predictor could be found to increase survival rate.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzym (Angiotensin konvertierendes Enzym)
ADH	Antidiuretisches Hormon
BE	Base excess (Basenüberschuss)
BiVAD	Biventricular assist device (biventrikuläres Unterstützungssystem)
CABG	Coronary aortal bypass graft (Koronar aortaler Bypass)
CCT	Craniale Computertomographie
CrP	C-reaktives Protein
CVVH	Continuous veno-venous haemofiltration (Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration)
EEG	Elektroenzephalogramm
EK	Erythrozytenkonzentrat
Euro-SCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FFP	Fresh frozen Plasma (gefrorenes Frischplasma)
Hb	Hämoglobin
HFSS	Heart Failure Survival Score
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IMPACT	Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
LVAD	Left ventricular assist device (linksventrikuläres Unterstützungssystem)
MAP	Mean arterial preassure (mittlerer arterieller Druck)
NYHA	New York Heart Association
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss-End stage renal disease
RVAD	Right ventricular assist device (rechtsventrikuläres Unterstützungssystem)
SHFM	Seattle Heart Failure Model
TK	Thrombozytenkonzentrat
VAD	Ventricular assist device (ventrikuläres Unterstützungssystem)
ZVD	Zentraler Venendruck

1. Einleitung

Wenn bereits alle weiteren Therapieformen versagt haben, stellt die mechanische Kreislaufunterstützung die letzte Therapieoption bei der akut dekompensierten Herzinsuffizienz dar. Bei diesem Verfahren werden mechanische Blutpumpen eingesetzt, um die Pumpleistung des nativen Herzens teilweise oder gänzlich zu übernehmen. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass diese Patienten trotz der Verwendung der neueren ventrikulären Unterstützungssysteme (engl. *Ventricular Assist Device*, VAD) weiterhin eine hohe Mortalität und Morbidität aufweisen. Diese Tatsache erweckt den Eindruck, als hätte sich die Mortalitäts- sowie die Komplikationsrate auch über ein Jahrzehnt - trotz vielfältiger Fortschritte - nicht nennenswert senken lassen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird dieser Verdacht näher untersucht.

1.1 Herzinsuffizienz

Die Einteilung der Herzinsuffizienz kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. So wird zum Beispiel zwischen der akuten und der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden. Für die vorliegende Studie ist vor allem die akute Herzinsuffizienz (in ihrer schwersten Form, dem kardiogenen Schock) sowie das Postkardiotomie-Syndrom bzw. das Postkardiotomie-Versagen von Bedeutung.

Die akute Herzinsuffizienz stellt, neben der chronischen Herzinsuffizienz, die vornehmliche Implantationsindikation für ein ventrikuläres Unterstützungssystem dar. Beim Vorliegen dieses Krankheitsbildes ist das native Herz des Patienten nicht in der Lage, das vom Körper benötigte Herzzeitvolumen zu fördern. Hieraus folgt die Minderversorgung der arteriellen Stromgebiete mit Sauerstoff und Substraten. Es resultiert daraus eine Einschränkung der Endorganfunktion sowie eine reduzierte körperliche Belastbarkeit, deren Ausprägung vom Grad der Insuffizienz abhängt [1]. Um den Schweregrad der Herzinsuffizienz zu objektivieren, wurde die NYHA-Klassifikation entwickelt (siehe Tabelle 1.1).

Tab. 1.1: NYHA-Klassifikation

Die Tabelle zeigt die Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation (modifiziert nach [2])

NYHA-Stadium	Definition
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

Akut dekompensierte Patienten befinden sich in der Regel in fortgeschrittenen NYHA-Stadien (NYHA III-IV).

1.1.1 Akute Herzinsuffizienz und kardiogener Schock

Der akuten Herzinsuffizienz (respektive dem kardiogenen Schock) liegen ätiologisch zahlreiche Erkrankungen zugrunde. Vorrangig ist der akute Myokardinfarkt zu nennen, bei dem sich in 5% bis 10% der Fälle ein kardiogener Schock entwickelt [3]. Im Rahmen dieser Komplikation ist die Mortalität mit 55% bis 90% sehr hoch [3,4,5]. Auch Lungenembolien, akute Herzklappenvitien (beispielsweise durch eine destruierte Endokarditis ausgelöst) und Herzrhythmusstörungen können je nach deren Ausprägung zu einer akuten kardialen Dysfunktion führen [6]. Klinisch äußert sich der kardiogene Schock als systemische arterielle Hypotonie, Oligurie (<30ml/h), verminderter Herzindex (<2,2l/min/m²) und erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck (pulmonalarterieller Verschlussdruck >15mmHg) [3]. Pathophysiologisch liegt dieser Schockform eine massiv reduzierte Pumpfunktion zugrunde, die entweder durch eine systolische Dysfunktion (z.B. durch Verlust kontraktiven Myokards bei akutem Infarkt) oder durch eine diastolische Füllungsstörung (z.B. bei Lungenembolie) ausgelöst wird. Somit kommt es zur Hypotonie und damit konsekutiv zu einer peripheren Minderperfusion, woraufhin verschiedene Kompensationsmechanismen in Gang gesetzt werden. Die pathophysiologischen Vorgänge im Rahmen der akuten Herzinsuffizienz sind in Kapitel 1.4 ausführlicher dargestellt.

Wie bereits erwähnt, ist der akute Myokardinfarkt der häufigste Auslöser eines

kardiogenen Schocks. Durch die umgehende Revaskularisation ließ sich die Mortalität des kardiogenen Schocks (insbesondere die mittelfristige Mortalität über sechs Monate nach Infarkt) in den letzten Jahren senken [7]. Jedoch ist trotz intensiver medikamentöser, interventioneller und chirurgischer Therapie die Mortalität des kardiogenen Schocks mit bis zu 80% innerhalb eines Jahres noch immer sehr hoch [8].

1.1.2 Postkardiotomie-Syndrom und Postkardiotomie-Versagen

Das Postkardiotomie-Syndrom in seiner schwersten Ausprägung – dem Postkardiotomie-Versagen – stellt eine weitere wichtige Implantationsindikation zur kurzfristigen mechanischen Kreislaufunterstützung dar. Für dieses Krankheitsbild existiert bislang jedoch keine einheitliche Definition; stattdessen finden sich in der Fachliteratur verschiedene Auslegungen. Den meisten ist jedoch gemeinsam, dass es aufgrund einer nicht ausreichenden Pumpleistung des Herzens zu einer Minderperfusion der peripheren Organe kommt - ähnlich dem kardiogenen Schock [9,10].

Für die hier vorliegende Studie ist folgende Definition maßgebend: Bei einem Postkardiotomie-Versagen handelt es sich um eine akute therapierefraktäre Herzinsuffizienz während oder unmittelbar nach kardiochirurgischen Eingriffen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Es äußert sich entweder durch das Unvermögen, den Patienten von der Herz-Lungen-Maschine zu entwöhnen oder durch die akute kardiale Dysfunktion während der ersten 24 Stunden nach einer kardiochirurgischen Operation [9,10]. Epidemiologische Daten zeigen, dass in 2% bis 6% der herzchirurgischen Operationen ein Postkardiotomie-Syndrom auftritt [11]. In den meisten Fällen ist jedoch die medikamentöse Therapie ausreichend, um das Vollbild dieser Erkrankung – das Postkardiotomie-Versagen – zu verhindern. Wenn allerdings trotz hochdosierter Katecholamingabe und gegebenenfalls Implantation einer Intraaortalen-Ballongegenpulsation (IABP) der Kreislauf des Patienten nicht ausreichend stabilisiert werden kann, sollte die Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems in Betracht gezogen werden [12,13].

1.1.3 Therapie der Herzinsuffizienz

Im Allgemeinen erfolgt die Behandlung der akuten Herzinsuffizienz zum einen

symptomatisch, zum anderen muss die kausale Ursache therapiert werden. Die Therapieoptionen umfassen neben einem umfangreichen Monitoring die ausreichende Oxygenierung des Patienten und das Aufrechterhalten einer adäquaten Durchblutung der Endorgane. Dies lässt sich meist durch die Erhöhung des arteriellen Blutdrucks mittels Katecholaminen (z.B. Adrenalin und Noradrenalin) und anderen Sympathomimetika (z.B. Dobutamin) sowie durch Phosphodiesterasehemmer (z.B. Milrinon und Amrinon) erreichen [3]. Auch die optimale Steuerung des Blutvolumens durch Diuretika bzw. durch Volumenersatz kommt zum Einsatz. Eine weitere Option in der medikamentösen Therapie stellt der Kalzium-Sensitizer Levosimendan dar. Er ist indiziert bei kardialen Pumpversagen und wirkt durch eine gesteigerte Calciumempfindlichkeit der kontraktilen Proteine in der Herzmuskelzelle positiv inotrop. Weiterhin stellt sich eine Vasodilatation infolge einer Öffnung der zellulären Kalium-Kanäle ein [14]. Reicht die medikamentöse Therapie jedoch nicht aus, so steht die mechanische Kreislaufunterstützung mit zwei Verfahren zur Verfügung: die intraaortale Ballongegenpulsation und das ventrikuläre Unterstützungssystem.

Die mechanische Kreislaufunterstützung mittels ventrikulärer Unterstützungssysteme ist die Ultima ratio bei Versagen aller alternativen Therapieoptionen. Zum Beispiel findet die Implantation eines Unterstützungssystems bei ca. 1% der Patienten mit einem Postkardiotomie-Syndrom statt, nachdem sowohl die medikamentöse Therapie als auch die Implantation einer IABP zu keiner Stabilisierung des Kreislaufs führten [15]. Mittlerweile sind verschiedene Blutpumpen auf dem Markt etabliert, die sich sowohl in ihrem Aufbau als auch in ihrem Einsatzgebiet voneinander unterscheiden. Eines dieser Unterstützungssysteme stellt das Levitronix CentriMag® (Waltham, Mass, USA) dar. Hierbei handelt es sich um eine Zentrifugalpumpe, deren Rotor magnetisch gelagert und angetrieben ist. Der spezielle Aufbau der Pumpe soll die Komplikationen der mechanischen Kreislaufunterstützung reduzieren [16,17]. Eine Beschreibung des Levitronix CentriMag® findet sich in Kapitel 2.3.1. Das Gerät ist bislang für eine vierzehntägige Anwendung in Europa zugelassen. Jedoch werden weit längere Unterstützungszeiträume mit diesem System in der Literatur beschrieben [18,19].

Das innovative Design wirft die Frage auf, ob das Levitronix CentriMag® aufgrund seines speziellen Aufbaus den bisher verwendeten Geräten überlegen ist – insbesondere hinsichtlich einer Verbesserung der Überlebensrate und einer reduzierten

Komplikationsrate.

1.3 Etablierte Konzepte der mechanischen Unterstützung

Unter zunehmender Verwendung mechanischer Unterstützungssysteme wurden nicht nur verschiedene Arten von Geräten entwickelt, es wurden mit wachsender Erfahrung auch diverse Konzepte zur kardialen Kreislaufunterstützung etabliert:

Überbrückung bis zur Herztransplantation (engl.: Bridge-to-transplant). Da die Bereitschaft zur Organspende weiterhin sehr gering und die Wartezeit auf ein Spenderorgan lang ist, wurde das im Jahr 1969 von Cooley und Kollegen begründete Konzept - Patienten mithilfe eines VAD mittel- bis langfristig bis zur Transplantation zu unterstützen - fester Bestandteil der Therapie terminal herzinsuffizienter Patienten [20, 21,22].

Überbrückung bis zur Erholung des Myokards (engl.: Bridge-to-recovery). Der zunehmende Einsatz der Unterstützungssysteme, vornehmlich zur längerfristigen Unterstützung bis zur etwaigen Transplantation, führte zu einer erstaunlichen Entdeckung: Es zeigte sich die Möglichkeit zur funktionellen Restitution des nativen Herzens während der temporären Kreislaufunterstützung bei akuter Herzinsuffizienz. Auf diese Weise entwickelte sich die Therapiestrategie, Patienten mit akuter kardialer Dekompensation kurzfristig einer mechanischen Kreislaufunterstützung zuzuführen, bis es durch die kardiale Entlastung zu einer Erholung des geschädigten Myokards kommt. Hat sich die Funktion des Herzens ausreichend erholt, so ist es möglich, die Pumpleistung des Gerätes schrittweise zu reduzieren, bis das System explantiert werden kann [23,24,25]. Die physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen, die zur Erholung des Myokards führen, sind in Kapitel 1.4 näher beschrieben.

Lebenslange mechanische Kreislaufunterstützung (engl.: Destination-therapie). Trotz der Möglichkeit zur Restitution des Myokards oder der Unterstützung bis zum Transplantationszeitpunkt, profitieren nicht alle Patienten von den genannten Verfahren. In der Praxis zeigt sich, dass bei multimorbiden Patienten, aufgrund ihres schlechten Zustandes und eventueller Kontraindikationen, weder eine Restitution des nativen Herzens zu erwarten ist, noch die Transplantation in Frage kommt. Hier bietet sich die mechanische Kreislaufunterstützung als zusätzliche längerfristige Therapieform der

Herzinsuffizienzbehandlung an [26].

1.4 Restitution des Myokards unter mechanischer Unterstützung

Wie es unter VAD-Therapie zu einer Erholung des nativen Herzens kommt, ist bislang noch nicht vollständig verstanden; ebenso die genauen physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen der akuten Herzinsuffizienz. Sicher ist jedoch, dass es bei der akuten Herzinsuffizienz zu einer massiven Abnahme des Herzminutenvolumens kommt, was wiederum verschiedene physiologische Kompensationsmechanismen in Gang setzt [27]. Unter anderem kommt es initial durch eine Sympathikusaktivierung zu einer Steigerung der Herzfrequenz, um so das benötigte Herzminutenvolumen zu fördern. Dies erfolgt jedoch zu Lasten der Diastolendauer, in welcher die Perfusion des Myokards erfolgt, mit konsekutiv weiterer Abnahme der Kontraktilität [3]. Des Weiteren findet eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen sowie eine Erhöhung des peripheren Widerstands statt. Durch die Minderperfusion der Niere und den erhöhten Katecholaminspiegel kommt es schließlich zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), das die Freisetzung der Protease Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere bewirkt. Das Renin bildet das inaktive Angiotensinogen der Leber in Angiotensin I um, das anschließend durch das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) in Angiotensin II umgewandelt wird. Dieses hat eine vasokonstriktorische Wirkung, die vornehmlich über den Angiotensin-Rezeptor (AT1-Rezeptor) vermittelt ist, und fördert zusätzlich die Ausschüttung von Aldosteron sowie dem antidiuretischen Hormon (ADH). Das in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde produzierte Aldosteron begünstigt die Natriumrückresorption in den Nierentubuli mit konsekutiver Rückresorption von Wasser. Somit kommt es, zusammen mit der Wirkung von ADH, zu einer Erhöhung des intravasalen Volumens und der kardialen Vor- und Nachlast. [28,29].

Diese Kompensationsmechanismen sind zumindest in der unmittelbar akuten Phase der kardialen Insuffizienz sinnvoll. Jedoch führen sie mittel- bis langfristig zu einer Zunahme der kardialen Pumparbeit sowie einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, was zu einer weiteren Progredienz der kardialen Dysfunktion, im Sinne eines Circulus vitiosus, führt. Auch die länger anhaltende Aktivierung des RAAS

bringt pathologische Veränderungen im Sinne eines zunehmenden fibrotischen Umbaus von kardialem und renalem Gewebe (engl. *Remodeling*) mit sich. Insbesondere bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es durch die anhaltende Volumenbelastung zu einer erhöhten Spannung und einer Hypertrophie der Myozyten. Beide Faktoren führen zur Ausschüttung von intrazellulärem Angiotensin II, das für die Fibrosierung eine wichtige Rolle spielt [30].

In diese komplexen Vorgänge greifen ventrikuläre Unterstützungssysteme vor allem an zwei Punkten ein: Zum einen kommt es zur Reduktion der kardialen Pumparbeit, was in der Senkung des kardialen Sauerstoffverbrauchs, der Abnahme der Vorlast und der kardialen Wandspannung resultiert. Zum anderen erfolgt eine Verbesserung der Endorganperfusion, unter anderem in der Niere, was in einer Konzentrationsabnahme von Renin und damit von Angiotensin und Aldosteron resultiert. Dies mündet schließlich in eine Reduktion der kardialen Vor- und Nachlast und ermöglicht somit eine Restitution des nativen Herzens [23,31,32].

1.5 Komplikationen infolge der mechanischen Unterstützung

Trotz der Möglichkeit, schwerstkranken Patienten das Überleben mithilfe der mechanischen Kreislaufunterstützung zu sichern, ist die Anwendung dieser Geräte nicht nur mit Vorteilen verbunden, sondern auch mit schwerwiegenden Komplikationen behaftet, die das Überleben der Patienten kompromittieren können. Zu diesen gehören vor allem Infektionen, Thrombembolien und Blutungen.

1.5.1 Infektionen

Die Ursachen für Infektionen sind unter anderem mit dem speziellen Aufbau der Geräte verbunden. Da Elemente des Systems ausserhalb des Körpers liegen, penetrieren die zu- und abführenden Kanülen bzw. die Zuleitungskabel die Haut oder werden durch die temporär verschlossene Sternotomiewunde ein- bzw. ausgeleitet. Diese Verbindungen zwischen Außenwelt und Situs stellen eine mögliche Eintrittspforte für Erreger dar, die zu einer lokalen oder systemischen Infektion bis hin zum septischen Schock führen können [33]. Die genauen Infektionsraten variieren allerdings in der Fachliteratur – beispielsweise wurden bei Patienten mit linksventrikulärer Unterstützung Werte

zwischen 15% bis 67% publiziert [10,15,34,35,36]. Allen gemein ist jedoch, dass die Infektionsrate mit der Dauer der extrakorporalen Unterstützung korreliert. So fällt auf, dass in den ersten Tagen der Unterstützung die Infektionen vornehmlich nicht mit dem System in Zusammenhang stehen. Erst bei zunehmender Anwendungsdauer – insbesondere innerhalb des Patientenkollektives mit Langzeitunterstützung – finden sich vermehrt mit dem Gerät assoziierte Infektionen [45]. Des Weiteren stellt die Tatsache, dass Infektionen zunehmend mit anderen Komplikationen wie Thrombembolien und renalem Versagen assoziiert sind, ebenfalls ein Problem dieses Patientenkollektives dar, was die Morbidität und Mortalität weiter erhöht. [37].

Als Ergebnis kann also festgehalten werden, dass eine Infektion stets zu einer Zunahme der Morbidität und Mortalität führt; dabei spielt es keine Rolle, was letztendlich die Infektion verursacht hat. Meist ist es ohnehin schwierig, die genaue Genese der Infektion bei diesen multimorbiden Patienten zu evaluieren [38].

1.5.2 Thrombenbildung und Embolien

Eine weitere schwerwiegende Komplikation der kardialen Unterstützungssysteme ist die Thrombenbildung, die vornehmlich innerhalb des Gerätes oder der Kanülen auftritt.

Auch bei den VAD-Patienten lässt sich eine Thrombenbildung auf das Virchow-Trias zurückführen. Hierbei beruht die Entstehung von Thromben auf einer Oberflächenveränderung (zum Beispiel einer Gefäßwandläsion), einer reduzierten Strömungsgeschwindigkeit und einer Viskositätsänderung des Blutes [39]. Analog hierzu lässt sich die vermehrte Bildung von Thromben unter anderem auf den Kontakt des Blutes mit der körperfremden nichtendothelialen Oberfläche des Gerätes zurückführen [40]. Auch Bereiche innerhalb des Pumpengehäuses, in denen der Blutfluss nur gering ist oder gar stagniert, prädisponieren zur Thrombenbildung. Doch nicht nur im Bereich der körperfremden Oberfläche des Gerätes bzw. der Kanülen können Thromben entstehen, auch innerhalb des Herzens selbst kann es durch die eingeschränkte Kontraktilität zu einer Stase des Blutes mit konsekutiver Thrombusbildung kommen. Die entstandene Thrombusformation kann sich spätestens bei erneut zunehmender Pumpfunktion lösen und in einer zerebralen oder peripheren Embolie resultieren [41]. Des Weiteren können Infektionen über die Aktivierung der Gerinnungskaskade zur Bildung von Thromben führen [41].

Betrachtet man das Auftreten zerebraler Thrombembolien, so finden sich bei den Patienten transiente neurologische Ausfälle bis hin zu irreversiblen neurologischen Defiziten. Auch klinisch stumme Mikroembolien sind in diesem Fall von Bedeutung. Diese sind mit einem erhöhten Risiko für spätere Thrombembolien assoziiert und lassen sich mittels einer transkraniellen Dopplersonographie nachweisen [42,43]. Thoennissen et al berichteten in diesem Zusammenhang von zirkulierenden Mikrothromben bei 87% der Patienten nach der Implantation eines Unterstützungssystems [44].

1.5.3 Blutungen

Auch Blutungen stellen eine schwerwiegende Komplikation der ventrikulären Unterstützung dar. In den vergangenen Jahren wurden Blutungsraten von 48% bis 79% bei der genannten Patientengruppe festgestellt [10,34,35,45,46]. Bei 23% bis 44% dieser Patienten war letztlich auch eine Re-Operation aus Blutungsgründen nötig [36,45,47,48]. Die Ursache der Blutungen kann zum einen der Einsatz von Antikoagulanzen im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation und zum anderen eine Koagulopathie durch Aktivierung der Thrombozyten sein. Diese Aktivierung erfolgt durch den Kontakt der Thrombozyten mit der thrombogen wirkenden, körperfremden Oberfläche innerhalb des Gerätes und der Kanülen. Dadurch kommt es zu einer Thrombenbildung und, aufgrund des Verbrauchs an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, zu einem erhöhten Blutungsrisiko [27,40]. Die ständige Weiterentwicklung der VAD-Systeme versucht den genannten Komplikationen Rechnung zu tragen und die Inzidenz der Komplikationen zu verringern. Es wurden beispielsweise Geräte entwickelt, deren inneren Oberflächen aufgrund ihrer Beschaffenheit und Materialeigenschaften die Entstehung von Thromben verringern bzw. vermeiden sollen. Und auch die neueren Arten der Assist-Systeme, wie das zuvor beschriebene Levitronix CentriMag®, sollen ihren Teil zu der Reduktion der Komplikationsraten und einer Verbesserung der Überlebensraten beitragen. Ob sich dies wirklich über die Jahre hinweg und mit der Einführung des Levitronix CentriMag® bewerkstelligen ließ, wird in dieser Arbeit untersucht.

1.6 Prädiktoren für eine erfolgreiche Unterstützung

Wie bereits erwähnt, wird die Indikation zur Implantation eines Unterstützungssystems als kurzfristige mechanische Zirkulation oftmals unter widrigen Bedingungen bei akut erkrankten und vital bedrohten Patienten gestellt. Die Entscheidung zur Implantation liegt dabei letztendlich bei dem verantwortlichen Chirurgen und ist abhängig von dessen Einschätzung und Erfahrungsstand. Die klinische Erfahrung lehrt, dass zahlreiche prä- und intraoperative Faktoren in Verdacht stehen, die Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu beeinflussen. Es ist somit hilfreich, diese Faktoren zu identifizieren, um im Voraus abschätzen zu können welcher Patient von der Kreislaufunterstützung profitieren würde. Hierzu entwickelten Saeed et al ein vielversprechendes Punktesystem, das eine Abschätzung der 30-Tage-Mortalität ermöglicht [49]. Das System bezieht sich jedoch auf Patienten nach IABP-Implantation und gibt einen Hinweis darauf, ob ein Patient nach IABP-Implantation zusätzlich ein Unterstützungssystem benötigt und kann somit bei der Entscheidungsfindung bezüglich VAD-Implantation behilflich sein. In das Punktesystem fließen Parameter wie Adrenalindosis, mittlerer arterieller Druck (MAP), zentralvenöser Druck (ZVD) und Laktat ein. Diese Parameter werden sechs Stunden nach der IABP-Implantation bestimmt.

Nichtsdestotrotz ließen sich bisher nur einige definitive Risikofaktoren in Studien eindeutig identifizieren. Auch konnte noch kein adäquates, einfach zu nutzendes und zuverlässiges System zur prä- bzw. intraoperativen Risikobewertung entwickelt werden welches sich explizit auf Patienten mit VAD-Implantation bezieht. Aus diesem Grund werden in dieser Studie Faktoren analysiert, die sich erfahrungsgemäß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirken.

1.7 Fragestellung der Dissertation

Ziel der Weiterentwicklung kardialer Assistsysteme ist es, den genannten Komplikationen entgegenzuwirken und so deren Auftreten zu reduzieren sowie dadurch die Überlebenswahrscheinlichkeit der akut bedrohten Patienten zu erhöhen. In der vorliegenden Studie wird der Einsatz der mechanischen Unterstützung in den Jahren 1996 bis 1998 und 2004 bis 2008 analysiert. Im Speziellen wird das Levitronix

CentriMag® näher auf seine klinische Anwendbarkeit und eventuelle Überlegenheit gegenüber anderen Zentrifugalpumpen untersucht.

Im Rahmen dieser Arbeit ergeben sich folgende Fragen, deren Beantwortung das Ergebnis dieser Studie ist:

Vergleich des Levitronix CentriMag® (Levitronixgruppe) mit den anderen verwendeten Zentrifugalpumpen (Kontrollgruppe):

- Weißt das Levitronix CentriMag® (Levitronixgruppe) im Zeitraum von 2004 bis 2008 einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der hämodynamischen Leistung gegenüber den anderen verwendeten Pumpen (Kontrollgruppe) auf ?
- Besteht zwischen der Levitronixgruppe und der Kontrollgruppe ein bedeutender Unterschied im Bezug auf die Komplikationsrate?
- Unterscheidet sich die 30-Tage-Mortalität der Patienten der Levitronixgruppe signifikant von den Patienten der Kontrollgruppe?
- Besteht eine Diskrepanz zwischen der Levitronix- und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die sich von dem Gerät entwöhnen ließen?

Vergleich der Kreislaufunterstützung zwischen den Zeiträumen 1996 bis 1998 (Gruppe 1998) und 2004 bis 2008 (Gruppe 2008):

- Lässt sich ein Wandel der demographischen Daten, der Komorbidität, der durchgeführten Eingriffe und der Dringlichkeit der Eingriffe verzeichnen?
- Liegt ein signifikanter Unterschied in der hämodynamischen Leistung der Geräte vor?
- Zeigt sich eine Differenz hinsichtlich der Komplikationsraten?
- Lassen sich Unterschiede bezüglich der Mortalität finden?
- Unterscheidet sich die Rate der Patienten, die sich von dem Gerät entwöhnen ließen, zwischen der Gruppe 1998 und der Gruppe 2008?

Analyse möglicher Prädiktoren:

- Lassen sich Prädiktoren ermitteln, die einen Einfluss auf das 30-Tage-Überleben haben und können somit Patienten identifiziert werden, die von einer VAD-Implantation profitieren?

2. Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive klinische Studie mit dem Ziel, die mechanische Kreislaufunterstützung zu evaluieren. Es wurden insgesamt 75 Patienten mit kurzfristiger mechanischer Kreislaufunterstützung in die Studie aufgenommen. Diese teilen sich in 36 konsekutive Patienten im Zeitraum 1996 bis 1998 (Gruppe 1998) und 39 konsekutive Patienten im Zeitraum 2004 bis 2008 (Gruppe 2008). Für die Evaluation des Levitronix CentriMag® (Levitronix, Waltham, MA, USA) wurde die Gruppe 2008 weiter unterteilt in 23 konsekutive Patienten, denen dieses Gerät implantiert wurde (Levitronixgruppe) und 16 konsekutive Patienten, die ein anderes zu dieser Zeit verwendetes Gerät implantiert bekamen (Kontrollgruppe). Zu den verwendeten Geräten siehe auch Kapitel 2.3. Die Implantation erfolgte ausnahmslos ungeplant.

Die primären Endpunkte der Studie waren die 30-Tages-Mortalität bzw. der Tod der Patienten jeglicher Genese. Sekundäre Endpunkte waren die Entwöhnung des Patienten von der Kreislaufunterstützung sowie die Entlassung bzw. Verlegung in kardiopulmonal stabilem Zustand aus der Klinik.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, denen im Zeitraum zwischen 1996 und 1998 bzw. 2004 bis 2008 eine Zentrifugalpumpe aufgrund einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz bei Postkardiotomie-Versagen oder präoperativem kardiogenen Schock implantiert wurde. Um die Vergleichbarkeit der Patienten untereinander zu gewährleisten, wurden Patienten unter achtzehn Jahren ausgeschlossen. Weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden nicht definiert.

2.3 Überblick über die eingesetzten Geräte

2.3.1 Levitronix CentriMag®

Bei dem Levitronix CentriMag® (Levitronix, Waltham, MA, USA) handelt es sich um eine Blutpumpe, die einen frei schwebenden, magnetisch gelagerten und angetriebenen Rotor besitzt [17]. Dieses Konzept kommt ohne Dichtungen und Lager aus und arbeitet somit sehr verschleißfrei [36]. Eine einzelne Motor- und Lagereinheit stellt sowohl die Antriebsfunktion als auch die magnetische Lagerung sicher und stabilisiert die räumlichen Freiheitsgrade des Rotors kontaktlos durch die Wände des Pumpengehäuses. Eine biokompatible innere Oberfläche soll durch ihre spezielle Beschaffenheit die Thrombenbildung und Hämolyse in dem Gerät und seiner Bestandteilen vermindern. Der schematische Aufbau des Gerätes lässt sich der Abbildung 2.1 entnehmen .

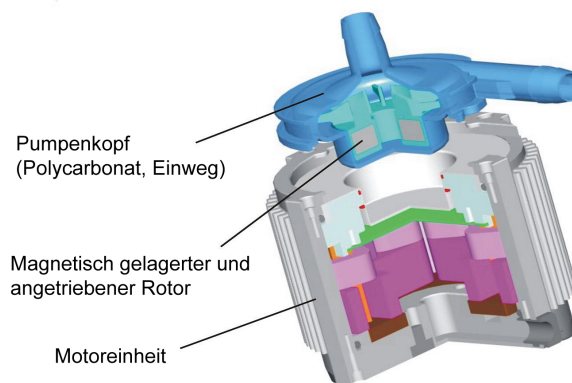


Abb. 2.1: Aufbau des Levitronix CentriMag®

Die Abbildung zeigt den schematischen Aufbau des Levitronix CentriMag®. (Mit freundlicher Genehmigung von Levitronix LCC, Waltham, Mass., USA)

Das System ist transportabel und hat eine Batteriekapazität von circa einer Stunde; die Kapazität der Reserve-Batterie beträgt drei Stunden. Die Blutpumpe besitzt ein Volumen von circa 31 ml und ist dafür ausgelegt, einen kontinuierlichen Blutfluss von bis zu 10 l/min zu fördern [50]. Die maximale Geschwindigkeit des Rotors liegt bei 5500 Umdrehungen pro Minute, der maximale Betriebsdruck bei 600 mmHg. [17,51].

2.3.2 Medtronic Bio-Medicus® und Terumo Capiox®

Bei den anderen verwendeten Geräten handelt es sich analog zu dem Levitronix

CentriMag® ausnahmslos um Zentrifugalpumpen. Sowohl das Bio-Medicus® Unterstützungssystem (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) als auch das Capiox®-System (Terumo CVS, Ann Arbor, MI, USA) kamen in den genannten Zeiträumen zum Einsatz.

Die beim Bio-Medicus®-System eingesetzte Bio-Pump® ist eine Zentrifugalpumpe, die ein nichtpulsatiles, laminares Flussprofil erzeugt. Das System produziert einen Fluss von 0,00 bis 9,99 l/min bei 0 bis 4500 Umdrehungen pro Minute und liefert hierbei einen Druck von -300 bis +999 mmHg [52].

Auch bei dem Capiox®-System handelt es sich um eine Zentrifugalpumpe mit einem nichtpulsatilen Flussprofil. Das Gerät läuft mit einer maximalen Umdrehungszahl von 3000 Umdrehungen pro Minute und liefert einen maximalen Fluss von 8 l/min und einen maximalen Druck von 800 mmHg [53].

2.4 Erhobene Daten

Die erforderlichen Daten wurden retrospektiv mittels der archivierten Patientenakten erhoben - soweit diese zu evaluieren waren. Verwendet wurden die frühestmöglichen vor Operationsbeginn vorhandenen Werte. Des Weiteren wurden die täglich erhobenen Werte während der Unterstützung und die erhobenen Werte innerhalb den ersten drei Tagen nach Explantation aufgenommen. Darüber hinaus auch die Werte 30 Tage nach Unterstützung. Bei den Parametern während und unmittelbar nach der Unterstützung wurde der Mittelwert berechnet und verwendet.

Die in die Studie eingeschlossenen Daten sind der Tabelle 2.1 zu entnehmen.

Tab. 2.1: Verwendete Daten

Präoperative Daten	
Demographie	<ul style="list-style-type: none"> Alter <i>Bezogen auf den Zeitpunkt der Implantation bzw. des Primäreingriffes</i> Geschlecht
Patientenstatus	<ul style="list-style-type: none"> Implantationsindikation <i>Die Implantationsindikation wurde in die Gruppen „Postkardiotomie-Versagen“ und „kardiogener Schock“ eingeteilt.</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Dringlichkeit des kardiochirurgischen Primäreingriffes <i>Die Dringlichkeit des Eingriffes wurde in „Notfall“ (unmittelbarer Eingriff nötig), „dringlich“ (Eingriff innerhalb von 24 Std. notwendig) und „elektiv“ (Eingriff in >24 Std. notwendig) eingeteilt. Eingeteilt wurde der kardiochirurgische Primäreingriff, nicht die VAD-Implantation die ausnahmslos ungeplant erfolgte.</i> • NYHA-Stadium <i>Präoperativer Schweregrad der Herzinsuffizienz (siehe auch Kapitel 1.1).</i> • Euro-SCORE <i>Präoperativ anhand der Krankenakte bestimmt (siehe auch unten).</i> • Op-Art <i>Anhand der Patientenakten wurden die unter 2.6.1 definierten Op-Arten aufgenommen.</i> • Unterstützungsart <i>Die Unterstützungsarten gliedern sich in linksventrikuläre Unterstützung (LVAD), rechtsventrikuläre Unterstützung (RVAD) und biventrikuläre Unterstützung (BiVAD).</i>
Unterstützung	
Gerätebezogene Daten	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützungsdauer <i>Aufgenommen wurde die Zeit (in Tagen) vom Zeitpunkt der Implantation bis zum Zeitpunkt der Explantation bzw. bei Patienten, die während der laufenden Unterstützung verstarben, bis zum Zeitpunkt des Todes.</i> • Gerätefluss in l/min • Umdrehungen des Gerätes pro Minute • Implantation einer Langzeitunterstützung <i>Jede Implantation eines Langzeitunterstützungssystems</i>
Hämodynamische Daten	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg • zentraler Venendruck (ZVD) in mmHg • IABP-Implantation <i>Verzeichnet wurde, ob der Patient während der Unterstützungsdauer ergänzend mit einer IABP versorgt wurde, unabhängig davon, ob die Implantation der IABP vor oder nach der Implantation des VAD erfolgte.</i> • Basenüberschuss (BE) in mmol/l
Komplikationen während bzw. unmittelbar nach Unterstützung	
Niereninsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit in % <i>Häufigkeit eines bedeutsamen Anstiegs der Retentionsparameter bzw. der Notwendigkeit der kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration (CVVH).</i> • Kreatinin in mg/dl
Re-Operation	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit in % <i>Häufigkeit von notwendigen Re-Operationen.</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Operationsart <i>Bei jeder unplanmäßig erfolgten Operation wurde die Art des Eingriffes verzeichnet und genannt.</i>
Blutung	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit in % <i>Häufigkeit von relevanten Blutungen</i> • Transfusionsbedarf <i>Es wurde die Anzahl der verabreichten Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate (EK), gefrorenes Frischplasma (FFP), Thrombozytenkonzentrate (TK)) verzeichnet.</i> • Hämoglobin (Hb) in mg/dl • Thrombozyten in U/l
Zerebrale Komplikation	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit in % <i>Häufigkeit von zerebralen Ereignissen im Rahmen der mechanischen Unterstützung.</i> • Art der Komplikation <i>Es wurde die Art der zerebralen Komplikation verzeichnet und genannt.</i>
Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit in % <i>Häufigkeit des Auftretens dieser (unter Kapitel 2.6.2 definierten) Komplikation.</i> • Art der Infektion <i>Es wurde die Art der Infektion sowie (falls vorhanden) der Fokus und der Erreger verzeichnet.</i> • C-reaktives Protein (CrP) in mg/dl • Leukozyten in U/l • Temperatur in °C
Periphere Embolie	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit in % <i>Häufigkeit des Auftretens von peripheren Embolien.</i> • Art der Komplikation <i>Es wurde die Art und Lokalisation der peripheren Embolie verzeichnet.</i>
Unterstützungsergebnis	
Daten	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit der Entwöhnung in % <i>Anzahl der Patienten, die sich vom Unterstützungssystem entwöhnen ließen und deren natives Herz eine ausreichende Pumpfunktion unmittelbar nach Entwöhnung aufwies. Ausgeschlossen waren Patienten, denen innerhalb von 72 Std. erneut ein ventrikuläres Unterstützungssystem implantiert werden musste.</i> • Häufigkeit des 30-Tage-Überlebens in % <i>Anzahl der Patienten, die länger als 30 Tage nach der Implantation überlebten.</i> • Häufigkeit Entlassung bzw. Verlegung in % <i>Anzahl der Patienten, die nach erfolgreicher Entwöhnung aus der Klinik entlassen bzw. verlegt werden konnten.</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Überlebensdauer in Tagen <i>Aufgenommen wurde die mittlere Zeit (in Tagen) seit Implantation des Unterstützungssystems bis zum Todeszeitpunkt.</i> • Todesursachen <i>Die Todesursache verstorbener Patienten wurde in die unter Kapitel 2.6.3 definierten Gruppen eingeteilt und deren Häufigkeit angegeben.</i>
--	--

Wie zuvor erwähnt wurde für die Patienten der Euro-SCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) berechnet. Hiermit lässt sich die voraussichtliche 30-Tage-Letalität in der postoperativen Phase nach kardiologischen Eingriffen abschätzen. Das Verfahren ist standardisiert und verwendet Parameter wie Vor- und Nebenerkrankungen sowie weitere prä- und postoperative Befunde. Zum Beispiel Alter, Geschlecht, renale Funktion, vorangegangene kardiologische Operationen, präoperativer Zustand des Patienten, Komorbiditäten, linksventrikuläre Funktion, Dringlichkeit des Eingriffes und Eingriffsart [54].

2.5 Patientenmanagement

Operationstechnik. Der Patient befand sich zur Implantation des Gerätes in Rückenlage und in Intubationsnarkose. Nach der Desinfektion des Operationsgebietes und dem Abdecken mit sterilen Tüchern erfolgte zunächst die mediane Sternotomie. Anschließend wurde das Perikard eröffnet und die Aorta ascendens sowie die rechte obere Lungenvene kanüliert. Alternativ konnte anstatt der Lungenvene auch das linke Atrium kanüliert werden. Nach Konnektion des linksventrikulären Unterstützungssystems mit den bereits eingebrachten Kanülen wurde das System sorgfältig entlüftet. Die Flussrate des Systems betrug initial $>4,0$ l/min und wurde anschließend an die hämodynamischen Bedürfnisse des Patienten angepasst. Es erfolgte schließlich die Kontrolle auf Bluttrockenheit. War diese gewährleistet, wurde der Thorax durch einen temporären Hautverschluss mittels „Epitouch®-Membran“ verschlossen. Nach dem Eingriff wurde der Patient weiterhin analgosediert, intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt. Die Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems erfolgte entsprechend, jedoch wurde hierbei das rechte Atrium und die Arteria pulmonalis kanüliert. Bei biventrikulärer Unterstützung wurden dem

entsprechend beide Arten der Kanülierung angewendet, um einen Einfluss- und Ausflusstrakt für jedes der beiden Systeme zu schaffen. Die Abbildung 2.2 zeigt die schematische Darstellung der möglichen Kanülierung eines VAD in BiVAD-Konfiguration.

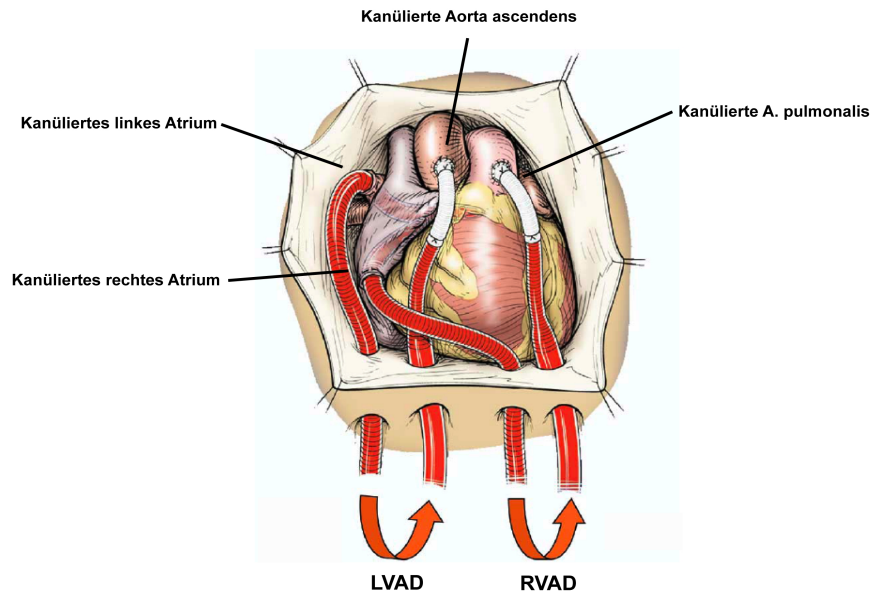


Abb 2.2: Schematische Darstellung der Kanülierung

Die Abbildung zeigt die schematische Kanülierung eines mechanischen Unterstützungssystems in BiVAD-Konfiguration.

Unterstützung. Während der Unterstützung befand sich der Patient unter kontinuierlicher Überwachung der pulmonalen und hämodynamischen Parameter auf der Intensivstation. Der Patient war während der Unterstützungsphase analgosediert und wurde invasiv beatmet. Die klinische und laborchemische Kontrolle auf eventuell auftretende Komplikationen sowie die Überwachung der Gerätefunktion erfolgte regelmäßig.

Entwöhnung vom System. Die Entwöhnung des Patienten vom Unterstützungssystem vor Explantation erfolgte mittels Flussreduktion. Hierbei wurde der Fluss des Gerätes täglich um ca. 1 bis 1,5 Liter pro Minute reduziert. Gleichzeitig wurde klinisch und echokardiographisch evaluiert, ob der Patient erneut Zeichen einer Herzinsuffizienz im Sinne einer abnehmenden Auswurfraction entwickelte. Wurde die Entwöhnung vom Patienten toleriert und lieferte das native Herz ein ausreichendes Herzminutenvolumen war die Explantation des Systems möglich.

2.6 Begriffsdefinition

2.6.1 Primäreingriffe

CABG. Alle Formen der chirurgischen koronaren Revaskularisation.

Klappe. Alle offenen Eingriffe an mindestens einer Herzklappe, wie zum Beispiel Klappenersatz und Valvuloplastien, unabhängig davon, welche Herzklappe betroffen ist.

CABG und Klappe. Alle Kombinationseingriffe, bei denen sowohl ein Eingriff an mindestens einer Herzklappe erfolgt als auch ein koronarer Bypass angelegt wird.

CABG und Andere. Alle Kombinationseingriffe, bei denen sowohl ein Bypass angelegt wird als auch ein weiterer Eingriff erfolgt und die sich nicht in eine der anderen genannten Kategorien eingliedern lassen.

Klappe und Andere. Alle Kombinationseingriffe, die aus einem Eingriff an mindestens einer Klappe und mindestens einem weiteren Eingriff bestehen und sich nicht zu den anderen genannten Eingriffen ordnen lassen.

CABG, Klappe und Andere. Alle Kombinationseingriffe, bei denen sowohl ein Eingriff an mindestens einer Klappe vorgenommen als auch ein Bypass angelegt wird und mindestens eine weitere kardiochirurgische Intervention erfolgt.

Andere. Alle anderen kardiochirurgischen Eingriffe, die sich nicht den oben genannten Gruppen zuordnen lassen.

2.6.2 Komplikationen

Niereninsuffizienz. Patienten, deren paraklinische Retentionsparameter bzw. deren quantitative Urinausscheidung eine kontinuierliche venovenöse Hämofiltration nötig macht.

Blutung. Jede Blutung, die entweder zum Tode, zu verlängertem Krankenhausaufenthalt, zu permanenten Störungen oder zur Notwendigkeit einer invasiven Evaluation der Blutungsquelle bzw. Re-Operation führt. Auch Patienten, bei denen massive Transfusionen (>3EK innerhalb 4Std.) notwendig sind bzw. die massive Drainageverluste aufweisen (anhaltende Drainageverluste von >150 ml/h für mindestens zwei Stunden bzw. Gesamtdrainageverlust >450 ml in drei Stunden) werden hierzu gezählt. Zerebrale Blutungen sind jedoch hiervon ausgenommen.

Re-Operation. Jeder nicht geplante operative Eingriff während der Unterstützungsphase

oder innerhalb von drei Tagen nach Explantation.

Zerebrale Komplikation. Alle zerebralen Ereignisse, die während oder unmittelbar nach der Kreislaufunterstützung auftreten und sich entweder durch neurologische Defizite äußern oder mittels kranialer Computertomographie (cCT) diagnostiziert werden. Auch zerebrale Blutungen werden berücksichtigt. Vorbestehende neurologische Defizite sind hiervon ausgenommen.

Infektion. Jede Infektion, die während des Einsatzes eines kardialen Assist-Systems durch positive Blutkulturen oder klinische bzw. paraklinische Zeichen einer Infektion diagnostiziert werden. Präexistente Infektionen (zum Beispiel Endokarditis) sind ausgenommen.

Periphere Embolie. Jedes thrombembolische Ereignis, das in der Zeit nach der Implantation auftritt.

2.6.3 Todesursachen

Sepsis. Alle Patienten, die an den Folgen einer Sepsis versterben, unabhängig davon, ob eine präexistente Infektion wie zum Beispiel eine Endokarditis, vorliegt.

Multiorganversagen. Patienten mit Multiorganversagen ohne evidenten Infektfokus.

Kardiovaskuläre Ursache. Patienten, die aufgrund kardialer Ursachen wie beispielsweise Rhythmusstörung, Myokardinfarkt oder therapierefraktärer Herzinsuffizienz versterben oder deren Kreislauf sich trotz der mechanischen Unterstützung nicht stabilisieren lässt.

Zerebrale Ursache. Patienten, die aufgrund zerebraler Ereignisse wie zum Beispiel zerebrale Blutungen oder Ischämien bzw. deren Folgen versterben.

Andere. Alle Todesursachen, die sich nicht in die oben aufgezählten Kategorien eingliedern lassen.

2.7 Statistik

Binäre und nominale Daten werden in prozentualer Anzahl dargestellt und mittels *Chi*²-Test miteinander verglichen. Stetige Werte werden anhand des *t*-Testes analysiert. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalles dargestellt. Mit Hilfe der Methode nach Kaplan-Meier werden die

Überlebensdaten untersucht und dargestellt sowie mittels des *Log Rank*-Tests verglichen. Die Prädiktoren werden mittels Kreuztabellen analysiert und es wird die *Odds ratio* mit 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Um die Ergebnisse anschließend hinsichtlich einer statistischen Signifikanz miteinander zu vergleichen wird der *Chi*²-Test verwendet. Statistische Signifikanz wird bei p-Werten $\leq 0,05$ angenommen.

Die vorliegenden Daten werden mittels der Statistik- und Analysesoftware SPSS® (V11.0.4 for Mac © SPSS Inc., Chic, IL, USA) analysiert.

Bei der graphischen Darstellung der Daten entsprechen die Fehlerbalken der Standardabweichung. Das dargestellte „ns“ in den Grafiken entspricht „nicht signifikant“. Sollte eine signifikante Differenz vorliegen, so ist oberhalb des Diagramms der p-Wert eingetragen.

3. Ergebnisse

3.1. Das Levitronix CentriMag® vs. Zentrifugalpumpen der 2. Generation

Im Folgenden wird die Levitronixgruppe, bestehend aus 23 Patienten, mit der Kontrollgruppe, bestehend aus 16 Patienten, hinsichtlich ihrer präoperativen Charakteristika, der hämodynamischen Leistung, der auftretenden Komplikationen sowie ihres Unterstützungsergebnisses verglichen.

3.1.1. Präoperative Charakteristika

In der Levitronixgruppe lag die Geschlechterverteilung bei 18 männlichen (78,3%) und fünf weiblichen (21,7%) Patienten; in der Kontrollgruppe bei zehn männlichen (62,5%) sowie sechs weiblichen (37,5%) Patienten. Diese Gegenüberstellung ergab keine signifikante Differenz. Das durchschnittliche Alter der Levitronixgruppe lag bei $59,6 \pm 12,7$ Jahren (Spanne 40,2; min. 34,7; max. 74,9) und innerhalb der Kontrollgruppe bei $62,8 \pm 15,7$ Jahren (Spanne 50,8; min. 24,8; max. 75,6). Auch hier war kein signifikanter Unterschied vorhanden. Bezüglich der Implantationsindikationen teilten sich diese in die Krankheitsbilder kardiogenen Schock und das Postkardiotomie-Versagen. Die erhobenen Ergebnisse sind in Abbildung 3.1 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied war nicht zu verzeichnen, jedoch zeigte sich eine deutliche Tendenz zugunsten der Patienten im kardiogenen Schock innerhalb der Levitronixgruppe.

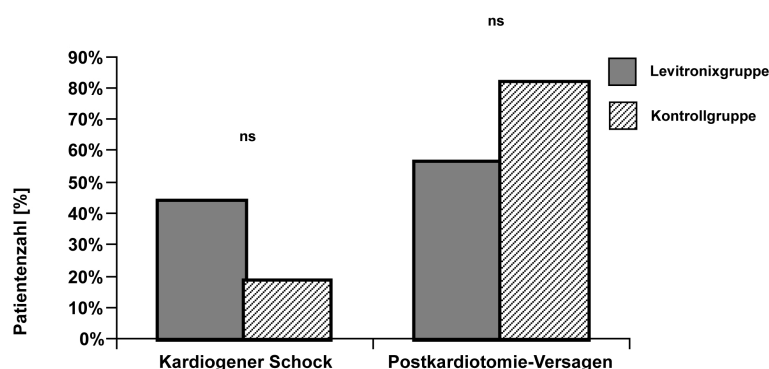


Abb. 3.1: Implantationsindikation

Vergleich der zugrundeliegenden Indikation zur VAD-Implantation. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Der nachstehenden Abbildung 3.2 lässt sich die Dringlichkeit des kardiochirurgischen Primäreingriffes vor VAD-Implantation zwischen beiden Kollektiven entnehmen.

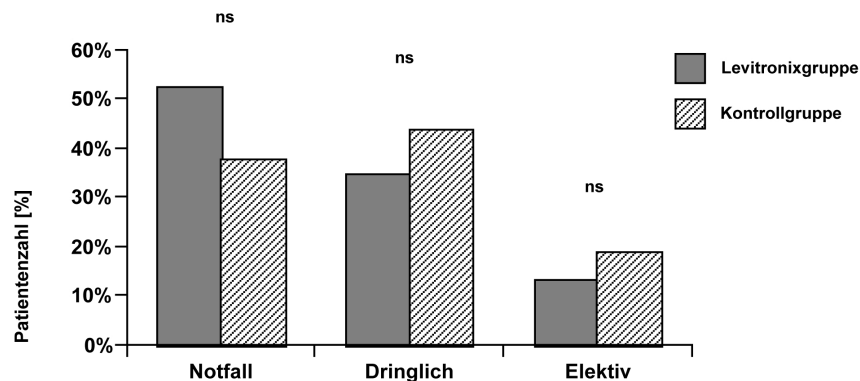


Abb. 3.2: Dringlichkeit der Primäreingriffe vor VAD-Implantation

Die Abbildung zeigt den Vergleich der Dringlichkeit der jeweiligen kardiochirurgischen Primäreingriffe der Patienten vor VAD-Implantation. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

In der Levitronixgruppe wurden 13 linksventrikuläre Unterstützungssysteme (56,5%) eingesetzt und in der Kontrollgruppe acht (50%). Rechtsventrikuläre Unterstützungssysteme wurden in vier Fällen (17,4%) der Levitronixgruppe respektive in fünf Fällen (31,3%) der Kontrollgruppe implantiert. Es wurden sechs (26,1%; Levitronixgruppe) respektive drei (18,8%; Kontrollgruppe) biventrikuläre Geräte verwendet. Zwischen beiden Gruppen ergab sich keine signifikante Differenz.

Ein Vergleich der NYHA-Stadien zum Zeitpunkt des Primäreingriffes ergab folgendes Ergebnis: Drei Patienten (13%) der Levitronixgruppe und drei Patienten (18,8%) der Kontrollgruppe befanden sich im NYHA-Stadium II-III. Im NYHA-Stadium III waren acht Patienten (34,8%) aus der Levitronixgruppe respektive neun Patienten (56,3%) aus der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Dem NYHA-Stadium IV waren zwölf Patienten (52,2%) aus der Levitronixgruppe sowie vier Patienten (25,0%) aus der Kontrollgruppe zuzuordnen. Dieses Ergebnis zeigt lediglich eine Tendenz aber keinen signifikanten Unterschied.

Der Standard-Euro-SCORE betrug $10,7 \pm 4,2$ Punkte in der Levitronixgruppe und $10,2 \pm 4,2$ Punkte in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis zeigt keine statistische Signifikanz. Der logistische Euro-SCORE lag in der Levitronixgruppe bei $28,8 \pm 20,3\%$

und in der Kontrollgruppe bei $24,1 \pm 21,1\%$.

Abbildung 3.3 demonstriert die Gegenüberstellung beider Gruppen bezüglich der Primäreingriffe. Eine signifikante Differenz ließ sich nicht verzeichnen.

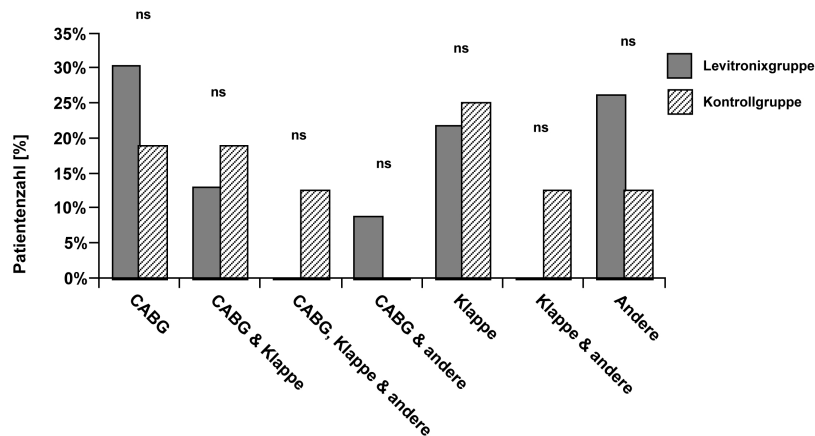


Abb. 3.3: Op-Art der Primäreingriffe

Die Abbildung zeigt die Op-Arten der jeweiligen Patienten im Vergleich. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

3.1.2 Hämodynamische Leistung

Die mittlere Unterstützungsdauer betrug in der Levitronixgruppe $3,1 \pm 2,7$ Tage (min. 0, max. 9), in der Kontrollgruppe $4,8 \pm 3,5$ Tage (min. 0, max. 13). Es besteht kein signifikanter Unterschied. Die Anwendungsdauer betrug $3,5 \pm 2,5$ Tage (Levitronixgruppe) respektive $5,3 \pm 3,8$ Tage (Kontrollgruppe) bei LVAD-Patienten, $3,0 \pm 4,2$ Tage (Levitronixgruppe) respektive $4,4 \pm 3,3$ Tage (Kontrollgruppe) bei RVAD-Patienten und $2,3 \pm 2,5$ Tage (Levitronixgruppe) respektive $4,0 \pm 4,4$ Tage (Kontrollgruppe) bei BiVAD-Patienten. In keinem der Fälle ergab sich eine signifikante Differenz. Der durchschnittlich während der gesamten Unterstützungsdauer vom Gerät produzierte Fluss lag bei den Levitronixsystemen bei $4,1 \pm 0,9$ Liter pro Minute und bei den Geräten der Kontrollgruppe bei $3,9 \pm 1,2$ Liter pro Minute (nicht signifikant). In der Levitronixgruppe kam es in keinem Fall zu einer unplanmäßigen Beendigung der Unterstützung oder einer Fehlfunktion des Gerätes bzw. eines seiner Bestandteile. In der Kontrollgruppe zeigte sich hingegen in einem Fall multiple Fibrinablagerungen innerhalb der Kanülen, was zu einer unplanmäßigen Beendigung der extrakorporalen Zirkulation und der Explantation des Gerätes führte. Eine Herztransplantation erfolgte in keiner der beiden Gruppen. 16 Patienten (69,6%) der Levitronixgruppe wurden

gleichzeitig mit einer IABP versorgt. Demgegenüber erfolgte bei zwölf Patienten (75,0%) der Kontrollgruppe die Implantation einer IABP. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Im Gegensatz zu der Levitronixgruppe kam es in der Kontrollgruppe in einem Fall (6,0%) zur Umstellung der mechanischen Unterstützung auf ein Langzeitsystem aufgrund einer unzureichenden Erholung des nativen Herzens.

Die Gegenüberstellung des mittleren arteriellen Drucks, zeigt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der 30-Tage-Nachsorge ($p=0,04$). Die korrespondierenden Daten sind in Abbildung 3.4 dargestellt.

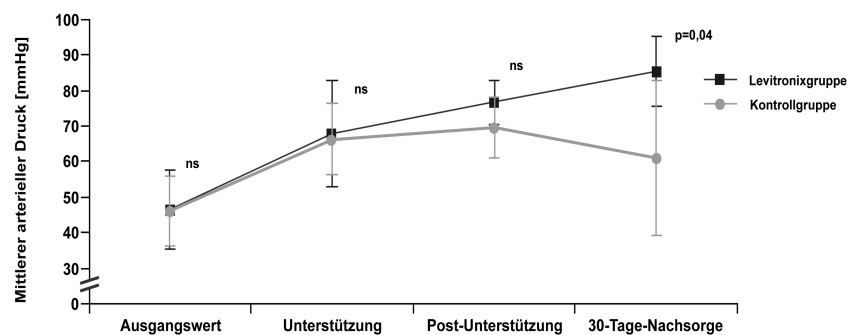


Abb. 3.4: Mittlerer arterieller Druck

Die Abbildung zeigt den mittleren arterielle Druck im Vergleich zwischen den beiden Gruppen während des Beobachtungszeitraum. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Der zentrale Venendruck hingegen wies keinen signifikanten Unterschied auf (Abbildung 3.5).

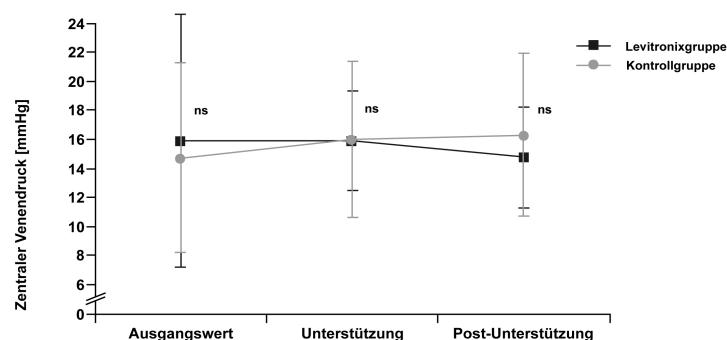


Abb. 3.5: Zentraler Venendruck

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte des zentralen Venendruck der jeweiligen Gruppe im Vergleich während des Beobachtungszeitraum. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Der Basenüberschuss als Parameter für den Säure-Basen-Haushalt belegt in beiden

Gruppen während der Unterstützung eine Normalisierung, d.h. es ergaben sich Werte im Normbereich. Eine signifikante Differenz zwischen den Werten der beiden Gruppe liegt nicht vor. Siehe hierzu auch Abbildung 3.6.

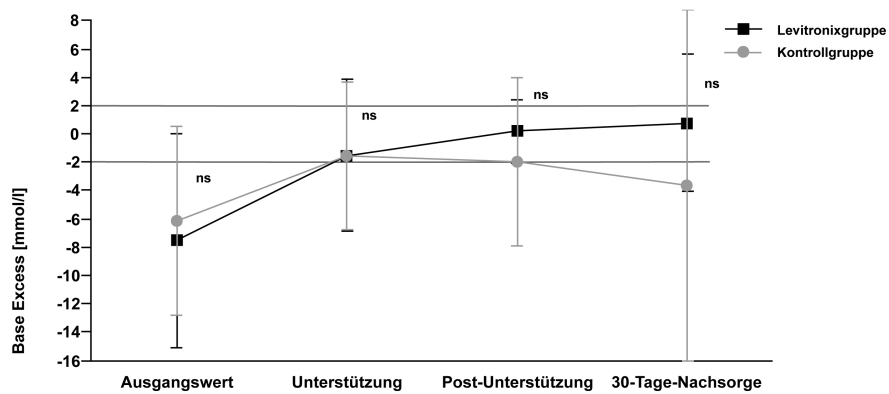


Abb. 3.6: Base Excess

Die Abbildung zeigt den Basenüberschuss beider Gruppen während des Beobachtungszeitraum. Die beiden horizontalen Linien markieren den Normbereich. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

3.1.3. Komplikationen

Während der mechanischen Unterstützung kam es in beiden Gruppen zu VAD-typischen Komplikationen. Nachstehende Abbildung 3.7 gibt einen Überblick über die Komplikationsraten.

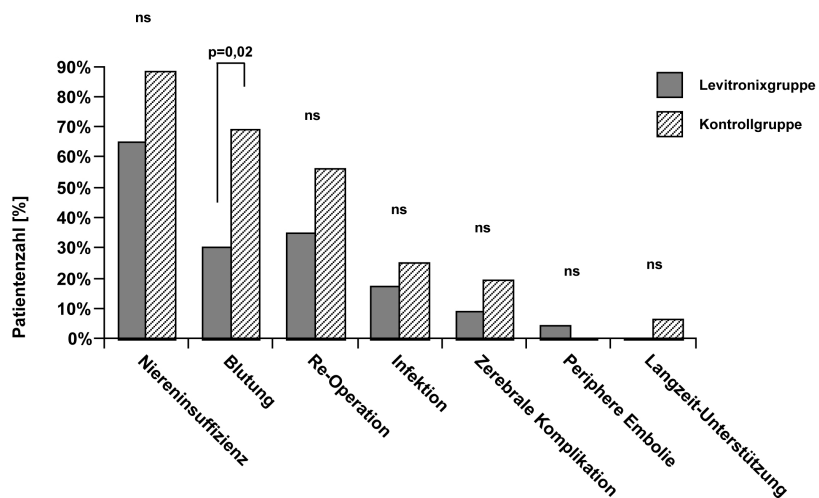


Abb. 3.7: Komplikationen

Die Abbildung zeigt die Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen im Vergleich zwischen beiden Gruppen. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Niereninsuffizienz. Die Niereninsuffizienz mit Indikation zum Einsatz der kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration fand sich in 65% der Fälle (15pts.) in der Levitronixgruppe und in 88% der Fälle (14pts.) in der Kontrollgruppe (nicht signifikant). Abbildung 3.8 stellt die Kreatininwerte als Parameter für die Nierenfunktion dar.

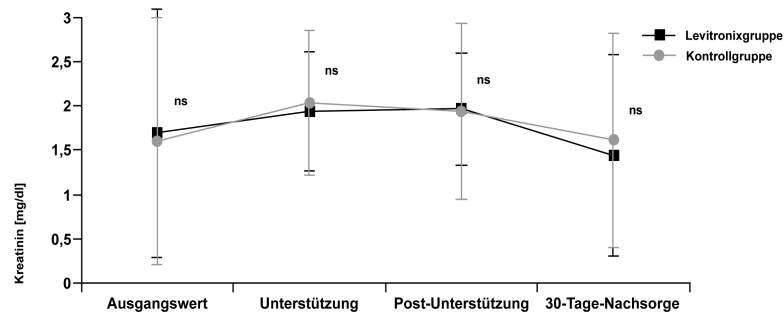


Abb. 3.8: Kreatinin

Die Abbildung zeigt die Kreatininwerte während des Beobachtungszeitraum im Vergleich. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Blutungen. Das Auftreten von Blutungskomplikationen konnte in der Levitronixgruppe in 30% der Fälle (7pts.) und in der Kontrollgruppe in 69% der Fälle (11pts.) verzeichnet werden. Hierbei lag ein signifikanter Unterschied mit $p=0,02$ vor. Der Transfusionsbedarf belief sich in der Levitronixgruppe bei $5,9 \pm 7,0$ (min. 1, max. 31) Erythrozytenkonzentrate, auf $11,3 \pm 14,4$ (min.0, max.64) Einheiten gefrorenem Frischplasma und auf $2,0 \pm 2,3$ (min.0, max.10) Thrombozytenkonzentrate. Bei der Kontrollgruppe betrug der Transfusionsbedarf $4,2 \pm 2,7$ Erythrozytenkonzentrate, $8,2 \pm 6,4$ Einheiten gefrorenes Frischplasma und $2,0 \pm 1,8$ Thrombozytenkonzentrate. Ein signifikanter Unterschied war hier nicht zu verzeichnen. Der Vergleich der Hämoglobinwerte im Verlauf findet sich in Abbildung 3.9 entnehmen.

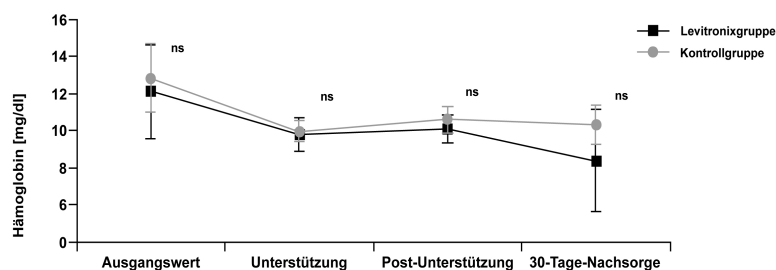


Abb. 3.9: Hämoglobin

Die Abbildung zeigt den Vergleich der Hämoglobinwerte zwischen beiden Gruppen während des Unterstützungszeitraum. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Die Abbildung 3.10 zeigt den Verlauf der Thrombozytenzahlen im Vergleich. Hier bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

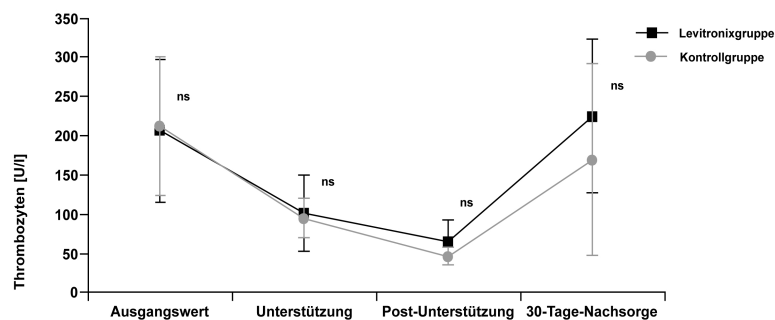


Abb. 3.10: Thrombozyten

Die Abbildung zeigt die Thrombozytenzahlen beider Gruppen im Vergleich während des Beobachtungszeitraum. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Re-Operationen. Bei den acht Re-Operationen innerhalb der Levitronixgruppe handelte es sich in sieben Fällen (30,4%) um Re-Thorakotomien zur Evaluation (und gegebenenfalls zur Revision) von Blutungsquellen bei erhöhten Drainageverlusten oder bei vorliegendem Verdacht auf eine Perikardtamponade. In einem Fall erfolgte eine Laparotomie bei Milz- und Niereninfarkt.

Innerhalb der Kontrollgruppe war in neun Fällen (56,3%) eine erneute Operation nötig. Hierbei handelte es sich in vier Fällen um die Exploration bei Blutungen bzw. erhöhten Drainageverlusten. Falls erforderlich erfolgte eine Revision. In drei weiteren Fällen erfolgte die Re-Thorakotomie zur Hämatomausräumung. Des Weiteren lag in einem Fall eine Perikardtamponade zusätzlich zu den erhöhten Drainageverlusten vor. Im letzten Fall erfolgte bei akutem Rechtsherzversagen die notfallmäßige Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems nach zuvor begonnener Linksherzunterstützung.

Infektionen. Infektionen fanden sich in beiden Gruppen in jeweils vier Fällen, dies entspricht 17% der Levitronixgruppe und 25% der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied war nicht zu verzeichnen. Der nachstehenden Abbildung 3.11 sind die CrP-Werte der beiden Gruppen zu entnehmen. Lediglich zur 30-Tage-Nachsorge zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Levitronixgruppe.

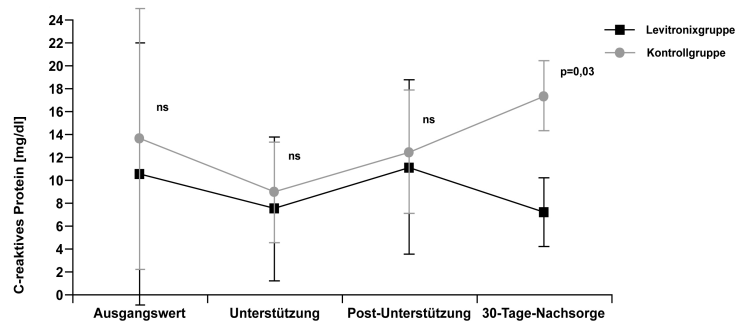


Abb. 3.11: C-reaktives Protein (CrP)

Die Abbildung zeigt den Verlauf des C-reaktiven Proteins beider Gruppen im Vergleich. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Die Gegenüberstellung der Leukozytenzahlen beider Gruppen ist in Abbildung 3.12 dargestellt. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor.

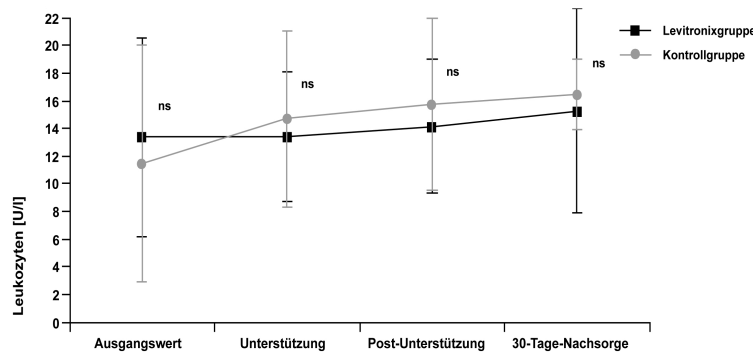


Abb. 3.12: Leukozyten

Die Abbildung zeigt die Leukozytenzahlen beider Gruppen im Vergleich während des Beobachtungszeitraum. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Bei drei der vier verzeichneten Infektionen in der Levitronixgruppe handelte es sich um Pneumonien, darunter zwei Infektionen mit *Klebsiella pneumoniae* und eine Pneumonie mit nicht evaluiertem Erreger (bei Verdacht auf Pilzinfektion). Im vierten Fall lagen bei dem Patienten febrile Temperaturen vor und es kam zu septischen Schüben. Jedoch ließ sich kein Fokus lokalisieren, bevor dieser Patient kurze Zeit später im septischen Multiorganversagen verstarb. Zusätzlich wurden bei den Patienten dieser Gruppe drei präoperative Endokarditiden diagnostiziert. Da diese jedoch bereits zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie vorlagen, wurden sie nicht zu der Komplikation „Infektion“ gezählt. Auch in der Kontrollgruppe wurde bei drei von vier Fällen eine Pneumonie festgestellt. Bei einem Patienten konnten die Erreger *Pseudomonas aeruginosa* und

Aspergillus aus dem Trachealsekret isoliert werden. Der vierte Fall zeigte nach der Explantation des Gerätes klinisch ein septisches Bild sowie paraklinisch steigende Infektparameter. Es wurde ein pulmonaler Infektfokus vermutet, jedoch ließ sich dieser aufgrund des kritischen Zustandes des Patienten nicht näher evaluieren bevor dieser verstarb.

Zerebrale Komplikationen. Zwei Patienten (9%) der der Levitronixgruppe wiesen zerebrale Komplikationen auf. Bei ersterem fand sich unter Unterstützung eine Pupillendifferenz. Die cCT-Untersuchung dieses Patienten zeigte eine diffuse intraparenchymale Blutung mit subarachnoidaler Komponente. Der Patient verstarb zwei Tage später. Der andere Patient zeigte eine verzögerte Aufwachreaktion und radiologisch wurde eine Subarachnoidalblutung diagnostiziert.

Innerhalb der Kontrollgruppe kam es bei drei Patienten (19%) zu einer zerebralen Komplikation. Bei einem der Patienten zeigten sich Fibrinablagerungen in einer der Kanülen des Gerätes, dies zog nach drei Tagen die unplanmäßige Explantation nach sich. Weiterhin wies selbiger Patient im Verlauf eine linksseitige Störung der Pupillenmotorik auf. Das cCT zeigte einen ausgedehnten Infarkt im Bereich der A.cerebri media mit perifokalem Ödem und konsekutiver Mittellinienverlagerung. Ein Tag später kam es zum Ausfall der Stammhirnreflexe bei zunehmendem Hirndruck und am darauffolgenden Tag erfolgte die Hirntoddiagnostik. Im zweiten Fall ergab sich nach Explantation des VAD und Beendigung der Analgosedierung eine nicht vorbestehende Hemiparese der linken Körperseite des Patienten, welche sich mittels cCT durch einen subakuten Apoplex erklären ließ. Bei dem dritten Patienten fielen sämtliche physiologische Reflexe sowie die Pupillenmotorik aus. Hierauf erfolgte die Hirntoddiagnostik mittels EEG-Untersuchung, welche die Inaktivität beider Hemisphären zeigte. Auf ein cCT wurde in diesem Fall bewusst verzichtet.

Periphere Embolie. Innerhalb der Levitronixgruppe trat eine periphere Embolie lediglich bei einem Patienten (4%) auf. Es handelte sich dabei um multiple viszerale Infarkte. In der Kontrollgruppe wurde dagegen keine periphere Embolie registriert.

3.1.4 Unterstützungsergebnis

Innerhalb der Levitronixgruppe konnten 14 Patienten (60,9%) vom Gerät entwöhnt werden. Anschließend ließ sich das System in allen Fällen problemlos explantieren. Die 30-Tage-Mortalität in dieser Gruppe betrug 65,2% (15pts.), somit überlebten 34,8% (8pts.) die ersten 30 Tage nach Implantation. Neun der genannten 15 Levitronixpatienten verstarben noch während der laufenden Unterstützung. Von den insgesamt 14 explantierten Patienten konnten sechs (26,1%) aus unserer Klinik entlassen bzw. verlegt werden. Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten vom Zeitpunkt der Implantation bis zum Tod des Patienten lag bei 31,2 Tagen (95% KI: 16,2; 46,3), der Median lag bei 14,0 Tagen (95% KI: 1,5; 26,5).

Von den 16 Patienten der Kontrollgruppe konnten zehn (62,5%) erfolgreich vom Gerät entwöhnt und anschließend komplikationslos explantiert werden. Die 30-Tage-Mortalität betrug in dieser Gruppe 81,3% (13pts.) und somit überlebten 18,7% (3pts.) die ersten 30 Tage nach der Implantation. Einer dieser Patienten konnte entlassen werden. Die mittlere Überlebenszeit seit Implantation betrug 21,97 Tage (95% KI: 3,08; 40,86). Der Median lag bei 10,0 Tage (95% KI: 4,17; 15,83). Vergleicht man die Daten der Levitronixgruppe mit denen der Kontrollgruppe, so zeigt sich lediglich eine Tendenz, jedoch kein signifikanter Unterschied. In der folgenden Abbildungen 3.13 sind die Daten graphisch dargestellt.

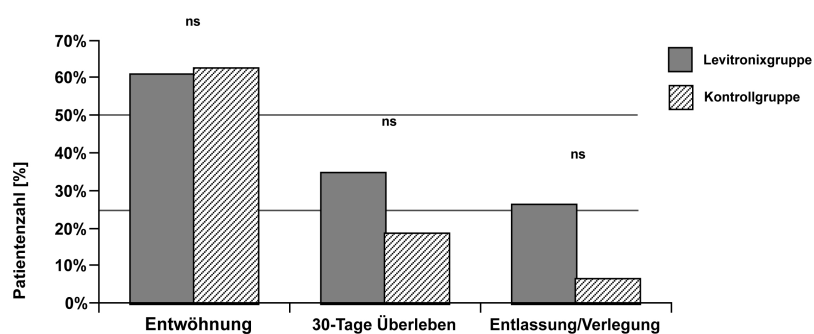


Abb. 3.13: Unterstützungsergebnis

Die Abbildung zeigt das Unterstützungsergebnis im Vergleich. Die horizontalen Linien entsprechen der 25% und 50% Marke. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Weiterhin zeigt Abbildung 3.14 die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier, bezogen auf die 30-Tage-Mortalität.

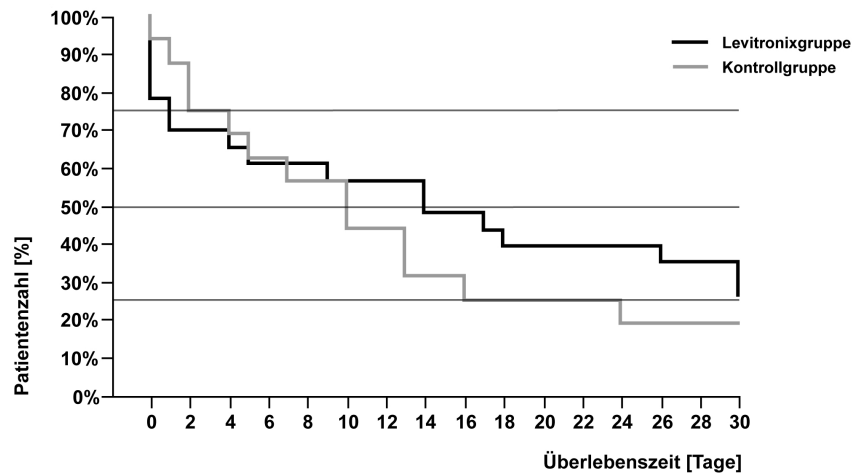


Abb. 3.14: Kaplan-Meier-Kurve der 30-Tage-Mortalität

Die Abbildung enthält die Gegenüberstellung der beiden Kaplan-Meier-Kurven bezogen auf die 30-Tage-Mortalität. Die horizontalen Linien entsprechen der 75%, der 50% und der 25% Marke. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

Eine Darstellung der Todesursachen in beiden Gruppen findet sich in Abbildung 3.15. Die Gegenüberstellung ergab hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung keinen signifikanten Unterschied.

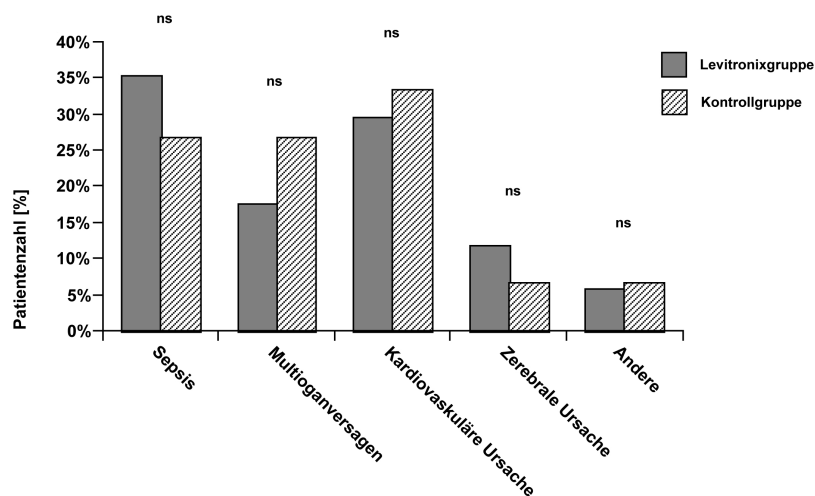


Abb. 3.15: Todesursachen

Die Abbildung zeigt den Vergleich der Todesursachen beider Gruppen. (Levitronixgruppe: n=23pts.; Kontrollgruppe: n=16pts.)

In beiden Gruppen konnte bei jeweils einem Patient anhand der Patientenakte keine eindeutige Todesursache ausgemacht werden. Diese wurden deshalb der Kategorie „Andere“ zugeordnet.

3.2. Mechanische Kreislaufunterstützung von 1996 bis 1998 vs. 2004 bis 2008

In der Gruppe 1998 befanden sich 36 Patienten, denen im Zeitraum von 1996 bis 1998 eine Zentrifugalpumpe implantiert wurde. Diese Gruppe wurde mit 39 Patienten verglichen, die im Zeitraum von 2004 bis 2008 (Gruppe 2008) ebenfalls ein solches Unterstützungssystem implantiert bekamen.

3.2.1. Präoperative Charakteristika

Bei der Gruppe 1998 handelte es sich um 27 männliche (75%) und neun weibliche Patienten (25%). Diese wurden mit den 28 männlichen Patienten (72%) und elf weiblichen Patienten (28%) aus der Gruppe 2008 verglichen. Zum Zeitpunkt der Implantation lag das durchschnittliche Alter innerhalb der Gruppe 1998 bei $59,9 \pm 12,9$ Jahren (min. 21,4 Jahre; max. 75,1 Jahre; Spanne 53,7 Jahre) und innerhalb der Gruppe 2008 bei $60,9 \pm 13,9$ Jahren (min. 24,8 Jahre; max. 75,6 Jahre; Spanne 50,6 Jahre). Eine signifikante Differenz war nicht zu verzeichnen. In 29 Fällen (80,6%) wurde in der Gruppe 1998 ein Postkardiotomie-Versagen und in sieben Fällen (19,4%) ein kardiogener Schock diagnostiziert. Demgegenüber führte innerhalb der Gruppe 2008 in 26 Fällen (66,7%) ein Postkardiotomie-Versagen und in 13 Fällen (33,3%) ein kardiogener Schock zur Etablierung der Kreislaufunterstützung. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich lediglich eine Tendenz, jedoch kein signifikanter Unterschied. Siehe hierzu Abbildung 3.16.

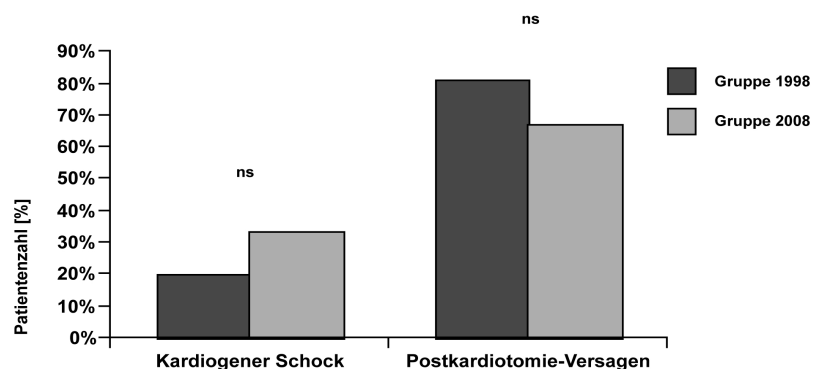


Abb. 3.16: Implantationsindikation

Die Abbildung zeigt die Indikation zur VAD-Implantation beider Gruppen im Vergleich. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

Demgegenüber konnten hinsichtlich der Dringlichkeit der kardiochirurgischen Primäreingriffe vor VAD-Implantation signifikante Unterschiede festgestellt werden. So wurde in der Gruppe 2008 bei signifikant mehr Patienten ($p=0,03$) ein notfallmäßiger Eingriff durchgeführt als bei Patienten der Gruppe 1998. Dagegen dominierten die elektiven Eingriffe in der Gruppe 1998 ($p=0,001$). Die Ergebnisse können der Abbildung 3.17 entnommen werden.

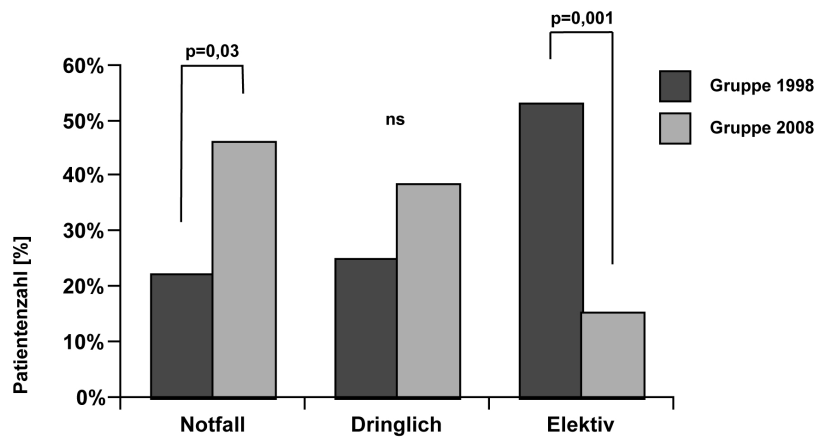


Abb. 3.17: Dringlichkeit der Primäreingriffe vor VAD-Implantation

Die Abbildung zeigt die Dringlichkeit der jeweiligen Primäreingriffe bzw. der VAD-Implantation beider Gruppen im Vergleich. (Gruppe 1998: $n=36$ pts.; Gruppe 2008: $n=39$ pts.)

Die nachstehende Grafik 3.18 demonstriert die eingesetzten Unterstützungsarten in der jeweiligen Gruppe.

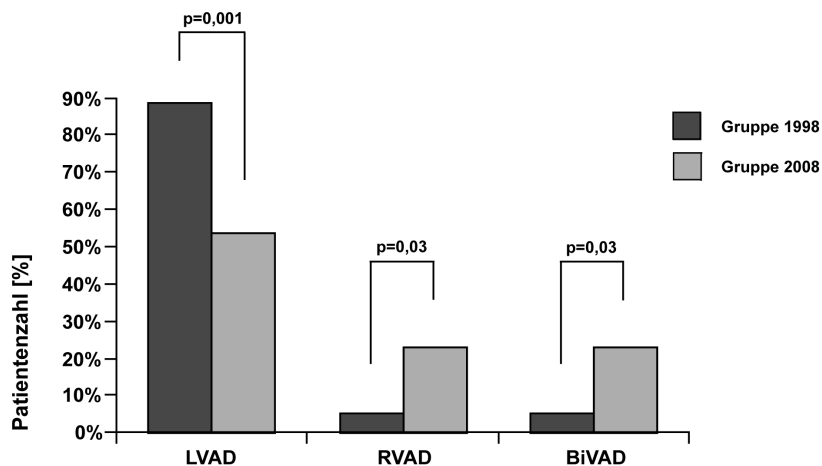


Abb. 3.18: Unterstützungsarten

Die Abbildung zeigt die Unterstützungsarten beider Gruppen im Vergleich. (Gruppe 1998: $n=36$ pts.; Gruppe 2008: $n=39$ pts.)

Zum Zeitpunkt des Primäreingriffes bzw. der Implantation des Gerätes lag in der Gruppe 1998 in 14 Fällen (38,9%) ein NYHA-Stadium II-III, in 14 Fällen (38,9%) ein NYHA-Stadium III und in acht Fällen (22,2%) ein NYHA-Stadium IV vor. Im Gegensatz hierzu fand sich in der Gruppe 2008 in sechs Fällen (15,4%) ein NYHA-Stadium II-III, in 17 Fällen (43,6%) ein NYHA-Stadium III und in 16 Fällen (41,0%) ein NYHA-Stadium IV. Vergleicht man beide Gruppen hinsichtlich des NYHA-Stadiums II-III, wird ein signifikanter Unterschied ($p=0,02$) zugunsten der Gruppe 1998 deutlich. Bezüglich der Stadien III und IV fallen keine signifikanten Unterschiede auf.

Außerdem ergaben sich bei der Berechnung des jeweiligen Standard Euro-SCORE mit $7,2\pm 3,6$ Punkten niedrigere Werte innerhalb der Gruppe 1998. Demgegenüber belaufen sich die Punkte des Euro-SCORE in der Gruppe 2008 auf $10,5\pm 4,2$. Dies entspricht einem signifikanten Unterschied ($p<0,001$). Auch der logistische Euro-SCORE weist eine deutliche Differenz mit $p=0,001$ auf. Die hiermit prognostizierte Mortalität der Gruppe 1998 lag bei $12,2\pm 14,6\%$, die innerhalb der Gruppe 2008 bei $26,9\pm 20,5\%$. Die durchgeführten Primäreingriffe sind in der Abbildung 3.19 dargestellt.

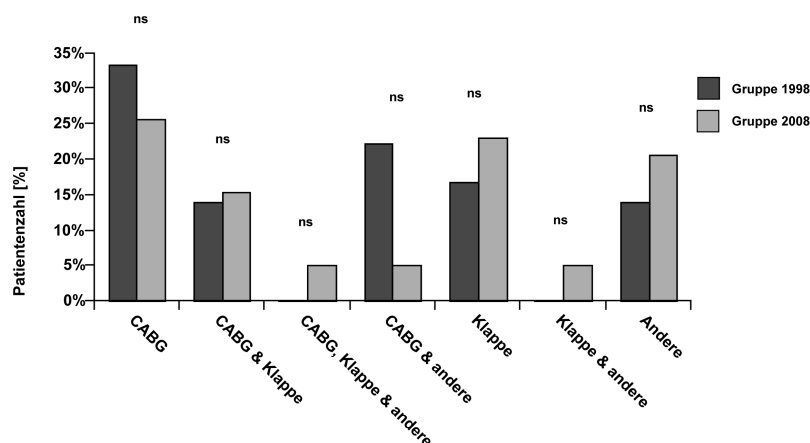


Abb. 3.19: Primäreingriffe

Die Abbildung zeigt die Primäreingriffe beider Gruppen im Vergleich. (Gruppe 1998: $n=36$ pts.; Gruppe 2008: $n=39$ pts.)

3.2.2. Hämodynamische Leistung

Die durchschnittliche Unterstützungsdauer lag in der Gruppe 1998 bei $2,9\pm 1,9$ Tagen, in der Gruppe 2008 bei $3,8\pm 3,1$ Tagen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die vom Gerät produzierte Flussrate betrug im Durchschnitt $2,9\pm 0,8$ Liter pro Minute (Gruppe 1998) bzw. $4,0\pm 1,0$ Liter pro Minute (Gruppe 2008). Es liegt eine

hochsignifikante Differenz von $p < 0,001$ vor. In beiden Gruppen kam es jeweils in einem Fall zur extraplanmäßigen Explantation des Gerätes: In der Gruppe 1998 trat eine unstillbare Blutung im Bereich der Kanülierung auf, die zur Explantation zwang. Innerhalb der Gruppe 2008 waren es multiple Fibrinablagerungen innerhalb der Kanülen, die eine Explantation erforderlich machten.

Keine signifikante Differenz, aber eine deutliche Tendenz ergab der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Notwendigkeit zur langfristigen Unterstützung. Innerhalb der Gruppe 1998 wurden vier Patienten (11,8%), innerhalb der Gruppe 2008 ein Patient (2,6%) der langfristigen Unterstützung zugeführt. In beiden Gruppen kam es während des Beobachtungszeitraumes zu keiner Fehlfunktion der Unterstützungssysteme und auch zu keiner Herztransplantation. 22 Patienten (61,1%) der Gruppe 1998 wurden zusätzlich mit einer IABP versorgt, in der Gruppe 2008 erfolgte diese Versorgung bei 28 Patienten (71,8%).

Die folgende Abbildung 3.20 zeigt die Gegenüberstellung des mittleren arteriellen Blutdruckes.

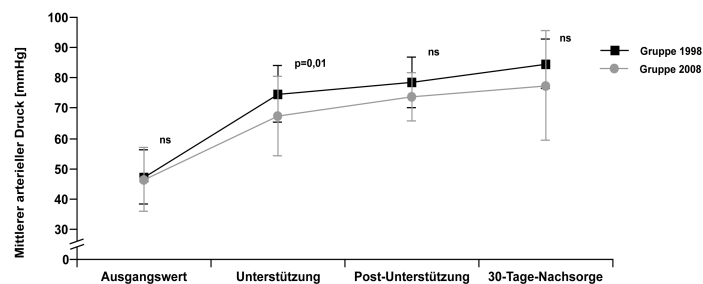


Abb 3.20: Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Die Abbildung zeigt den Vergleich des mittleren arteriellen Druck (MAP). (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

Die Gegenüberstellung des zentralen Venendruckes ist in Abbildung 3.21 dargestellt. Es zeigte sich initial ein signifikanter Unterschied mit $p=0,04$.

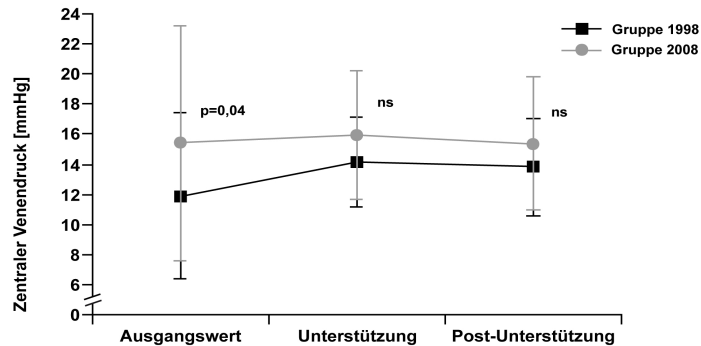


Abb. 3.21: Zentraler Venendruck (ZVD)

Die Abbildung zeigt den zentralen Venendruck im Vergleich. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

Der Base Excess (BE) als Parameter für den Säure-Basen-Haushalt wies in beiden Gruppen während der Unterstützung und im Anschluss hieran eine Normalisierung der Werte auf. Eine statistische Signifikanz blieb aus. Siehe hierzu auch Abbildung 3.22.

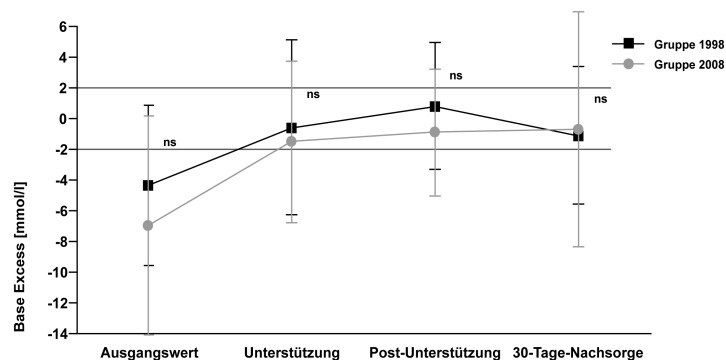


Abb. 3.22: Basenüberschuss (BE)

Die Abbildung zeigt den Basenüberschuss beider Gruppen im Vergleich. Die horizontalen Linien markieren den Normbereich. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

3.2.3. Komplikationen

Nachstehende Abbildung 3.23 gibt einen Überblick über die verzeichneten Komplikationsraten innerhalb der Gruppen 1998 und 2008 im Vergleich.

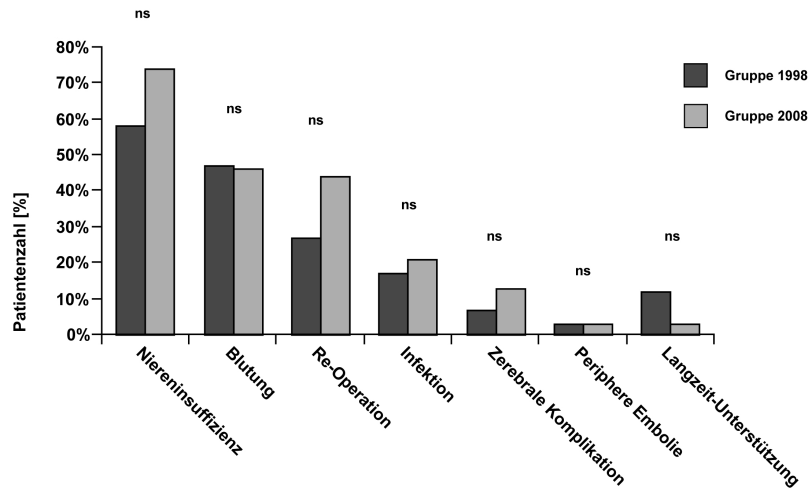


Abb. 3.23: Komplikationen

Die Abbildung zeigt die Komplikationen beider Gruppen im Vergleich. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

Niereninsuffizienz. Die Niereninsuffizienz mit Indikation zum Einsatz der kontinuierlichen venovenösen Hämodilution (CVVH) fand sich bei 58% der Patienten (18pts.) in der Gruppe 1998 sowie bei 74% der Patienten (29pts.) in der Gruppe 2008 (p=nicht signifikant). In Abbildung 3.24 sind die Kreatininwerte als Parameter für die Nierenfunktion dargestellt. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

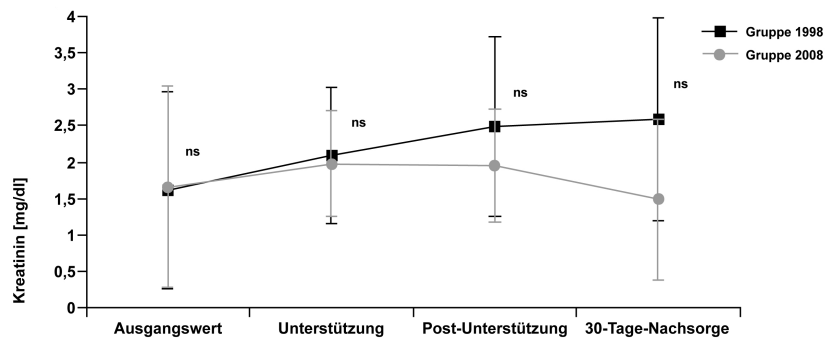


Abb. 3.24: Kreatinin

Die Abbildung zeigt die Kreatininwerte beider Gruppen im Vergleich. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

Blutungen. Das Auftreten von Blutungskomplikationen konnte in der Gruppe 1998 in 47% der Fälle (14pts.) und in der Gruppe 2008 in 46% der Fälle (18pts.) verzeichnet werden. Zwischen den beiden Gruppen lag kein signifikanter Unterschied vor. Was den Transfusionsbedarf betrifft, so zeigte die Gegenüberstellung des jeweils verabreichten

gefrorenen Frischplasmas ($p=0,02$) und der Thrombozytenkonzentrate ($p=0,003$) einen signifikanten Unterschied. Siehe hierzu Abbildung 3.25.

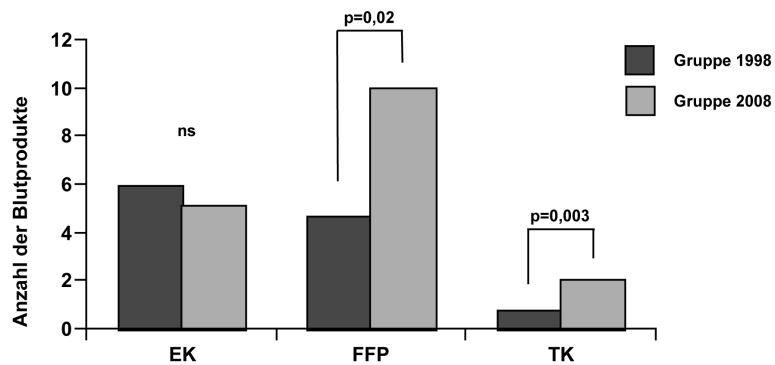


Abb. 3.25: Blutprodukte

Die Abbildung zeigt die Anzahl der verabreichten Blutkonserven innerhalb beider Gruppen im Vergleich. (Gruppe 1998: $n=36$ pts.; Gruppe 2008: $n=39$ pts.)

Der Vergleich der Hämoglobinwerte im Verlauf der Unterstützung zeigte hochsignifikante Differenzen: zum präoperativen Zeitpunkt mit $p<0,04$, während der Unterstützung mit $p<0,001$, nach der Unterstützung mit $p=0,001$ und zur 30-Tage-Nachsorge mit $p=0,02$. Die Werte lassen sich der Abbildung 3.26 entnehmen.

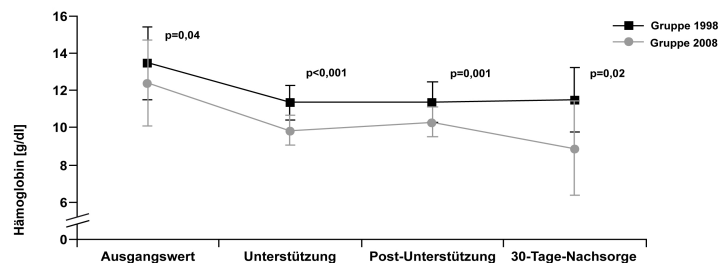


Abb. 3.26: Hämoglobin

Die Abbildung zeigt den Verlauf der Hämoglobinwerte im Beobachtungszeitraum. (Gruppe 1998: $n=36$ pts.; Gruppe 2008: $n=39$ pts.)

Die Abbildung 3.27 zeigt den Verlauf der Thrombozytenzahlen im Vergleich. In der Phase nach Unterstützung ergab sich ein signifikanter Unterschied von $p=0,004$.

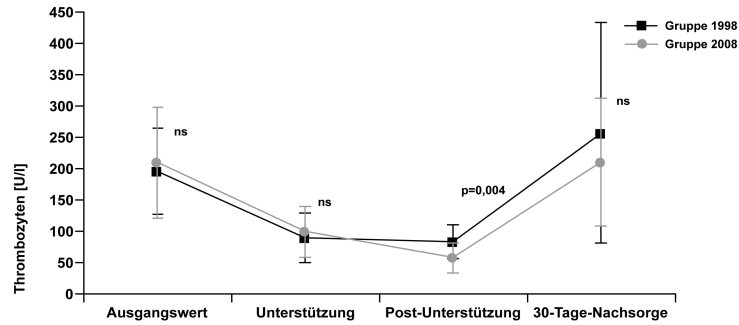


Abb. 3.27: Thrombozyten

Die Abbildung zeigt die Thrombozytenzahlen beider Gruppen im Vergleich. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

Re-Operationen. Bei den angegebenen acht Re-Operationen (26,7%) innerhalb der Gruppe 1998 handelte es sich in allen Fällen um Rethorakotomien. Diese teilten sich in sieben explorative Rethorakotomien bei Blutungen und eine Hämatomausräumung bei Perikardtampnade. Innerhalb der Gruppe 2008 erfolgten 17 Re-Operationen (44,0%). Dabei handelte es sich in 15 Fällen um Rethorakotomien bei Blutungen, in einem Fall um die zusätzliche Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems bei bestehender linksventrikulärer Unterstützung und in einem weiteren Fall um eine Laparotomie bei Milz- und Niereninfarkt. Die Rethorakotomien teilten sich wiederum in elf explorative Thorakotomien bei Blutung, drei Eingriffe zur Hämatomausräumung und einen Eingriff bei Perikardtampnade.

Infektion. Infektionen fanden sich innerhalb der Gruppe 1998 in fünf Fällen (17%), innerhalb der Gruppe 2008 in acht Fällen (21%). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der nachstehenden Abbildung 3.28 sind die CrP-Werte der beiden Gruppen zu entnehmen. Hier bestand lediglich zum präoperativen Zeitpunkt eine signifikante Differenz mit $p=0,03$.

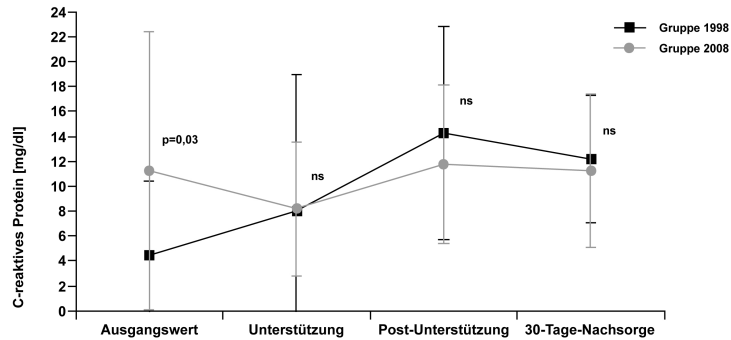


Abb. 3.28: C-reaktives Protein (CRP)

Die Abbildung zeigt das C-reaktive Protein beider Gruppen im Vergleich. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

Die Gegenüberstellung der beiden Gruppen hinsichtlich der Leukozytenzahlen sind der Abbildung 3.29 zu entnehmen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied.

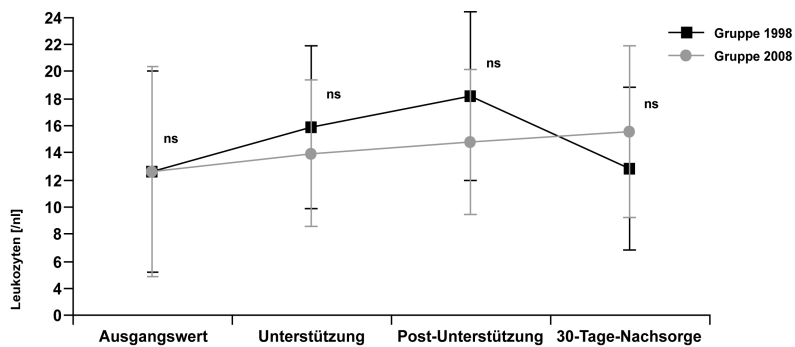


Abb. 3.29: Leukozyten

Die Abbildung zeigt die Leukozytenzahlen im Vergleich im Vergleich. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

In der Gruppe 1998 fanden sich in fünf Fällen (17%) Infektionen. Dabei handelte es sich in vier Fällen um Pneumonien. Als Ursache für diese Infektion ließ sich bei einem Patienten der Erreger *Enterococcus* spp. nachweisen; bei einem weiteren Patienten wurden *Staphylokokken* spp. identifiziert. Bei den übrigen Patienten ließ sich kein Erreger evaluieren. Im fünften Infektionsfall fanden sich erhöhte Infektparameter und ein erhöhter *Candida*-Titer in der Blutkultur, jedoch verstarb dieser Patient bevor ein Fokus gefunden werden konnte.

Unter den acht Infektionen (21%) der Gruppe 2008 fanden sich in sechs Fällen Pneumonien. Als Erreger ließen sich in zwei Fällen *Klebsiella pneumoniae*, in einem Fall *Pseudomonas aeruginosa* und in einem weiteren Fall *Aspergillus* spp. evaluieren. In

den restlichen zwei Fällen konnte kein Erreger nachgewiesen werden, jedoch bestand bei einem Patient der Verdacht auf eine Pilzinfektion. Bei dem verbliebenen Patient fanden sich febrile Temperaturen und es kam zu septischen Schüben, jedoch war es nicht möglich den Fokus zu eruieren bevor der Patient im septischen Multiorganversagen verstarb. Der achte an einer Infektion erkrankte Patient zeigte nach der Explantation des Gerätes klinisch ein septisches Bild sowie paraklinisch steigende Infektparameter. Hierbei ließ sich ein pulmonaler Infektfokus vermuten.

Zerebrale Komplikationen. Vergleicht man das Auftreten zerebraler Komplikationen, so waren diese in der Gruppe 1998 in zwei Fällen (7%) und in der Gruppe 2008 in fünf Fällen (13%) zu verzeichnen. In der Gruppe 1998 fanden sich bei einem Patienten fehlende Hirnstammreflexe. In der durchgeführten cCT-Untersuchung war ein subdurales Hämatom mit Mittellinienverlagerung und Zeichen der Einklemmung erkennbar. Bei dem zweiten Patient lag eine verzögerte Aufwachreaktion vor, woraufhin in der durchgeführten cCT ein frischer Thalamusinfarkt diagnostiziert wurde.

In der Gruppe 2008 wies ein Patient unter Unterstützung eine Pupillendifferenz auf. Die cCT-Untersuchung dieses Patienten machte eine diffuse intraparenchymale Blutung mit subarachnoidaler Komponente deutlich. Der Patient verstarb zwei Tage später. Ein weiterer Patient zeigte eine verzögerte Aufwachreaktion und es fand sich radiologisch eine Subarachnoidalblutung. In einem anderen Fall ergab sich nach Explantation des VAD eine nicht vorbestehende Hemiparese der linken Körperseite, die sich mittels cCT durch einen subakuten Apoplex erklären ließ. Weiterhin fehlten bei einem vierten Patient alle physiologischen Reflexe und die Pupillenmotorik. Es erfolgte die Hirntoddiagnostik mittels EEG-Untersuchung, die die Inaktivität beider Hemisphären erkennen ließ. Bei dem fünften Patient zeigten sich Fibrinablagerungen in einer der Kanülen des Gerätes, woraufhin nach drei Tagen die unplanmäßige Explantation des Systems erfolgte. Schließlich kam es zwei Tage später zu einer Störung der linksseitigen Pupillenmotorik. Das cCT zeigte einen ausgedehnten Infarkt im Bereich der A. cerebri media mit perifokalem Ödem und konsekutiver Mittellinienverlagerung. Zwei Tage später wurde der Hirntod diagnostiziert.

Periphere Embolie. Eine periphere Embolie ergab sich in der Gruppe 1998 in einem Fall

(3%). Bei dem betroffenen Patienten kam es zu einer Ischämie der linken unteren Extremität unklarer Genese.

Innerhalb der Gruppe 2008 trat diese Komplikation ebenfalls in einem Fall (3%) auf. Es handelte sich dabei um multiple viszerale Ischämien.

3.2.4. Unterstützungsergebnis

Von den 36 Patienten der Gruppe 1998 konnten 23 Patienten (63,9%) erfolgreich vom Gerät entwöhnt und anschließend komplikationslos explantiert werden. Die 30-Tage-Mortalität betrug 77,8% (28pts.). Neun der entwöhnten Patienten (25,0%) ließen sich entlassen bzw. verlegen. Die mittlere Überlebenszeit seit Implantation betrug 27,1 Tage (95% KI: 14,4; 39,8). Der Median lag bei 14,0 Tagen (95% KI: 0,0; 32,1).

Innerhalb der Gruppe 2008 konnten 24 Patienten (61,5%) nach kontinuierlicher Reduktion des vom Gerät produzierten Flusses von diesem entwöhnt werden. Anschließend ließ sich das System in allen Fällen problemlos explantieren. Die 30-Tage-Mortalität betrug 71,8% (28pts.). 15 Patienten starben noch während der laufenden Unterstützung. Von den 24 explantierten Patienten konnten sieben (17,9%) aus unserer Klinik entlassen bzw. verlegt werden. Die mittlere Überlebenszeit seit Implantation bis zum Tod lag bei 30,9 Tagen (95% KI: 16,3; 45,5), der Median lag bei 13,0 Tagen (95% KI: 7,9; 18,1).

Vergleicht man die Überlebensdaten der beiden Gruppen miteinander, so zeigt sich lediglich eine Tendenz, jedoch kein signifikanter Unterschied. In der folgenden Abbildung 3.30 sind die Daten graphisch dargestellt.

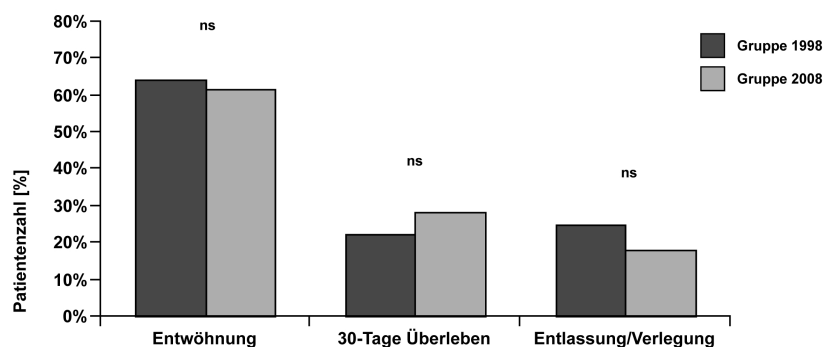


Abb. 3.30: Unterstützungsergebnisse

Die Abbildung zeigt die Unterstützungsergebnisse im Vergleich. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

Die Abbildung 3.31 zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier.

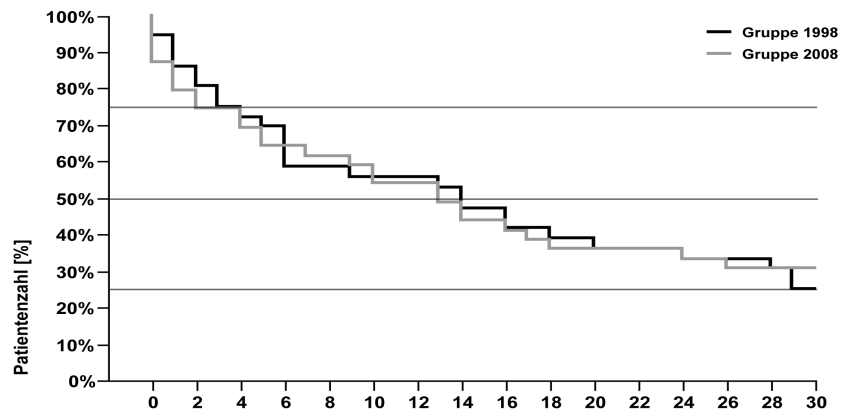


Abb. 3.31: 30-Tage-Mortalität

Die Abbildung zeigt die jeweilige Kaplan-Meier-Kurve der 30-Tage-Mortalität im Vergleich. Die horizontalen Linien entsprechen der 75%, der 50% und der 25% Marken. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

Die nachstehende Abbildung 3.32 stellt den Vergleich der jeweiligen Todesursachen beider Gruppen dar. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung.

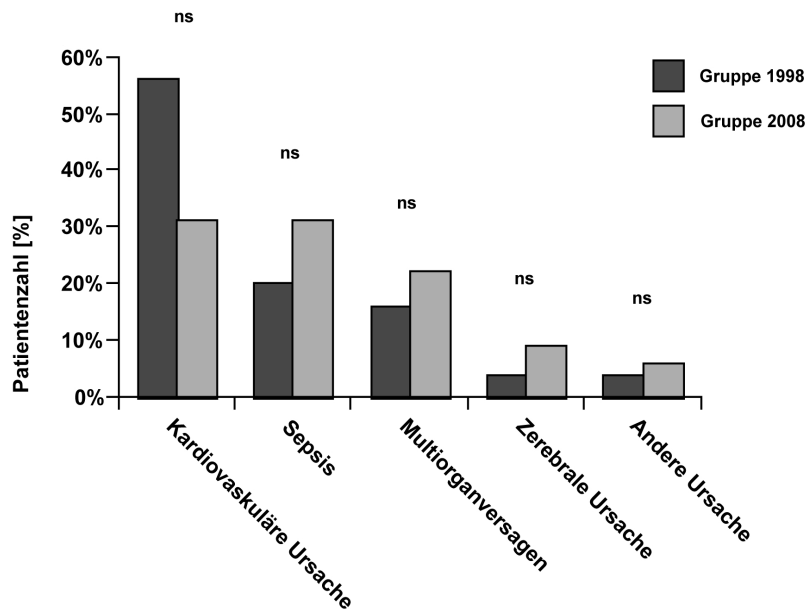


Abb. 3.32: Todesursachen

Die Abbildung zeigt die Todesursachen beider Gruppen im Vergleich. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

In der Abbildung 3.33 wurden die Unterstützungsarten innerhalb der Subgruppe der 30-Tage-Überlebenden analysiert und zwischen beiden Gruppen verglichen, wobei keine signifikante Differenz zu verzeichnen war.

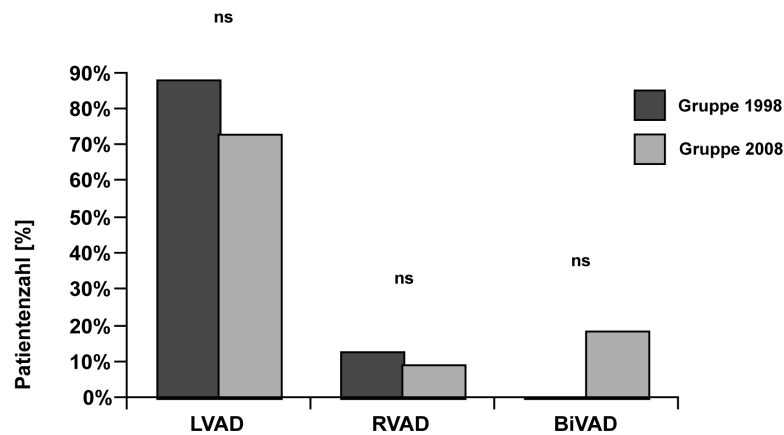


Abb. 3.33: Unterstützungsarten in Bezug auf das 30-Tage-Überleben

Die Abbildung zeigt die vorliegenden Unterstützungsarten innerhalb des Kollektivs der 30-Tage-Überlebenden. (Gruppe 1998: n=36pts.; Gruppe 2008: n=39pts.)

3.3 Analyse möglicher Prädiktoren für eine erfolgreiche Unterstützung

In der Studie wurden diverse Faktoren untersucht, die sich möglicherweise positiv oder negativ auf das Überleben der Patienten auswirkten. In die Analyse wurden alle 75 VAD-Patienten aus den Zeiträumen 1996 bis 1998 und 2004 bis 2008 aufgenommen. Die untersuchten Daten und die berechnete Odds ratio lassen sich der Abb. 3.34 entnehmen.

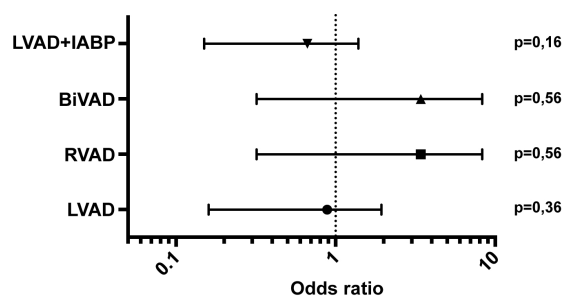


Abb. 3.34: Gerätebezogene Prädiktoren

Die Abbildung zeigt die Odds ratio möglicher gerätebezogener Prädiktoren bezüglich des Überlebens.

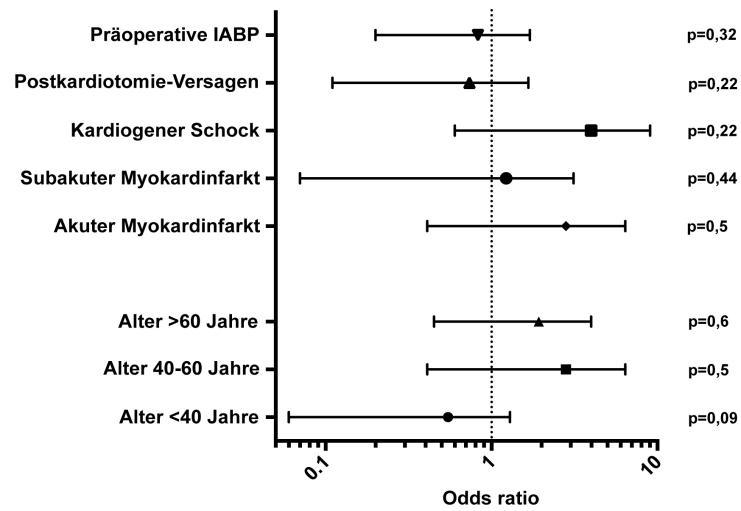


Abb. 3.34: Präoperative Prädiktoren

Die Abbildung zeigt die Odds ratio möglicher präoperativer Prädiktoren bezüglich des Überlebens.

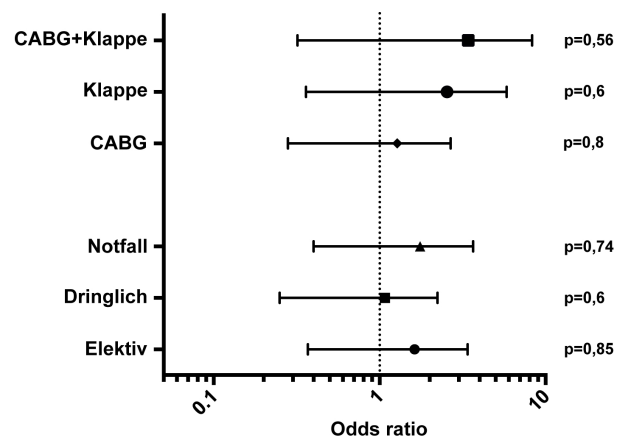


Abb. 3.35: Perioperative Prädiktoren

Die Abbildung zeigt die Odds ratio möglicher perioperativer Prädiktoren bezüglich des Überlebens.

4. Diskussion

Die kurzfristige mechanische Kreislaufunterstützung ist für Patienten mit hochgradiger kardialer Dekompensation oftmals die letzte Möglichkeit, diese akute Erkrankung zu überleben. Trotz vieler Fortschritte in der Kardiochirurgie, in der Anästhesie sowie in der Pharmakologie und der vielfältigen technischen Verbesserungen moderner Unterstützungssysteme, zeigt die klinische Erfahrung, dass in dem genannten Patientenkollektiv noch immer eine sehr hohe Morbidität und Mortalität vorherrschen.

4.1. Das Levitronix CentriMag® vs. Zentrifugalpumpen der 2. Generation

In den letzten Jahren kam es aufgrund des wachsenden Einsatzes von kardialen Unterstützungssystemen zu neuen technischen Weiterentwicklungen auf diesem Sektor. Eine dieser Weiterentwicklungen stellte die magnetisch gelagerte Zentrifugalpumpe Levitronix CentriMag® dar, die im Rahmen dieser Studie vornehmlich zur kurzfristigen Kreislaufunterstützung bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation implantiert wurde. Es stellt sich die Frage, ob das Levitronix CentriMag® in seiner Anwendung den Geräten der Kontrollgruppe überlegen ist, vor allem hinsichtlich der hämodynamischen Leistung.

4.1.1 Präoperative Charakteristika

Bei dem Vergleich der beiden Gruppen (Levitronix- vs. Kontrollgruppe) in Bezug auf ihre demographischen Daten finden sich keine signifikanten Unterschiede. Es zeigt sich, dass generell mehr männliche als weibliche Patienten zu verzeichnen sind, was sich auch mit den Ergebnissen anderer Publikationen deckt [15,36]. Der Sachverhalt lässt sich zumindest teilweise durch das höhere Risiko für arteriosklerotische Veränderungen (vor allem im Bereich der Koronarien) bei männlichen Patienten erklären [55]. Auch das durchschnittliche Alter von ca. 60 Jahren entspricht in beiden Gruppen der publizierten Literatur [15,36,46]. Es ist an dieser Stelle jedoch anzumerken, dass sich die Altersverteilung in etlichen publizierten Studien sehr inhomogen darstellt. So liegt in einigen Veröffentlichungen ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter vor (40 Jahre bis 50 Jahre), was die Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten mit diesen Studien

zumindest teilweise einschränkt. [47,48].

Auch bezüglich des präoperativen Zustandes der Patienten und der Dringlichkeit des Primäreingriffes finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Zusammenfassend handelt es sich somit lediglich in Hinsicht auf die präoperativen Charakteristika um zwei miteinander vergleichbare Patientenkollektive.

4.1.2 Hämodynamische Leistung

Die Implantation der Geräte gestaltete sich, unabhängig vom verwendeten System, aufgrund der guten Handhabung relativ komplikationslos. Zirka drei Viertel aller Patienten je Gruppe wurden zusätzlich zu dem Unterstützungssystem mit einer intraaortalen Ballonpumpe versorgt. Die mittlere Unterstützungsdauer lag in der Levitronixgruppe mit ca. 1,8 Tagen unter dem Anwendungszeitraum der Kontrollgruppe. Zwar fand sich kein signifikanter Unterschied, doch lässt sich dies als eine tendenziell rapider einsetzende Stabilisierung der Patienten durch das Levitronix CentriMag® interpretieren. Auch vom finanziellen Standpunkt aus wäre eine möglichst kurze aber effiziente (und erfolgreiche) Anwendungsdauer wünschenswert, da es sich bei der mechanischen Kreislaufunterstützung im Allgemeinen um ein kostenintensives Therapiekonzept handelt.

Was die Anwendungsdauer betrifft fällt auf, dass in der Literatur die Anwendungszeiträume des Levitronix CentriMag® um den Faktor zwei bis zehn länger beschrieben sind als es in der vorliegenden Studie der Fall ist [19,36]. Obwohl das Gerät zum Zeitpunkt der Datenerhebung lediglich für eine 14-tägige Benutzung zugelassen war, bewiesen die publizierten Arbeiten, dass eine deutlich längere Anwendung möglich ist [48,56]. Ob eine längere Anwendungsdauer das Unterstützungsergebnis verbessert, ist jedoch fraglich. Betrachtet man diesbezüglich die vorhandene Literatur, so findet sich zum Beispiel in der Arbeit von DeRobertis et al eine mit $14,2 \pm 15,2$ Tagen beschriebene Anwendungsdauer, die ca. der dreifachen Unterstützungsdauer der vorliegenden Arbeit entspricht. Nichtsdestotrotz liegt die 30-Tage-Mortalität mit 50% in der zitierten Studie vergleichbar hoch [48]. Dies ähnelt auch den von John et al veröffentlichten Ergebnissen (mittlere Unterstützungsdauer von 13 Tagen, 30-Tage-Mortalität von 53%) [57]. Es sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass sich die jeweiligen Patientenkollektive von der vorliegenden Arbeit teils

unterscheiden und somit die Vergleichbarkeit teilweise eingeschränkt ist.

Wie dem Ergebnisteil zu entnehmen ist, ergab sich während und unmittelbar nach der Kreislaufunterstützung eine deutliche Stabilisierung der hämodynamischen Parameter in beiden Gruppen. Dies unterstreicht die Leistung der mechanischen Kreislaufunterstützung im Allgemeinen und beweist, dass die verwendeten Geräte in der Lage sind, einen adäquaten mittleren arteriellen Blutdruck aufrechtzuerhalten, um eine ausreichende Perfusion zu gewährleisten. Die Gegenüberstellung beider Gruppen zeigt jedoch einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des mittleren arteriellen Drucks. Dieser macht sich zur 30-Tage-Nachsorge bemerkbar und fällt zugunsten der Levitronixgruppe aus: Hieraus folgt eine länger anhaltende Stabilisierung der Patienten. Es darf bei der Interpretation der Daten jedoch der Einfluss der geringen Fallzahl zur 30-Tage-Nachsorge nicht außer Acht gelassen werden.

Der ZVD als Parameter der rechtsventrikulären Funktion zeigt in beiden Gruppen durchweg konstant erhöhte Werte, was sich auf eine konsekutive rechtsventrikuläre Dysfunktion infolge der Grunderkrankung der Patienten zurückführen lässt. Auch die notwendige invasive Beatmung führt generell über einen erhöhten intrathorakalen Druck zu einem erhöhten ZVD [58]. Auf eine Analyse des ZVD zur 30-Tage-Nachsorge wurde bewusst verzichtet, da zu diesem Zeitpunkt nur bei einer geringen Zahl der Fälle ein zentraler Venenkatheter und damit die Möglichkeit zur Messung des ZVD vorhanden war.

Auch der entgleiste Base Excess, der sich während der laufenden Unterstützung wieder im Bereich der Normwerte einpendelte, dokumentierte eine Besserung der peripheren Perfusion mit konsekutiver Reduktion der Schocksymptomatik. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab zwar keinen signifikanten Unterschied, jedoch hielt die Normalisierung zur 30-Tage-Nachsorge nur in der Levitronixgruppe an, während in der Kontrollgruppe der BE wieder deutlich in den negativen Bereich abfiel.

Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass das Levitronix CentriMag® ein einfach zu handhabendes und relativ leicht zu implantierendes Gerät ist. Es weist trotz einer tendenziell geringeren Unterstützungsdauer eine gleichwertige Leistung wie die Geräte der Kontrollgruppe auf. Somit ist diese Zentrifugalpumpe in Bezug auf die technische Leistung in jedem Fall eine gleichwertige Alternative zu den zeitgleich eingesetzten temporären Systemen zur mechanischen Kreislaufunterstützung. Bei der Interpretation

der hämodynamischen Ergebnisse zeigt es sich zumindest zur 30-Tage-Nachsorge überlegen.

4.1.3 Komplikationen

Mit dem Einsatz der mechanischen Kreislaufunterstützung sind zahlreiche Komplikationen verbunden. Blutungen, Infektionen und Thrombembolien stellen dabei (seit Anbeginn der mechanischen Kreislaufunterstützung) die häufigsten Risiken dar. Auch in der vorliegenden Studie zählen sie, neben der akuten Niereninsuffizienz, zu den häufigsten Komplikationen. Es stellt sich somit die Frage ob sich das Levitronix CentriMag® hinsichtlich dieser Komplikationsraten von den Systemen der Kontrollgruppe unterscheidet.

Betrachtet man das Auftreten der Komplikationen beider Gruppen im Allgemeinen, waren innerhalb der Kontrollgruppe tendenziell höhere Komplikationsraten zu verzeichnen. Bei Gegenüberstellung der einzelnen Krankheitsbilder im Speziellen, ergab lediglich der Vergleich der Blutungen ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Levitronixgruppe.

Niereninsuffizienz. Die Niereninsuffizienz ließ sich nicht unmittelbar mit dem Einsatz der mechanischen Kreislaufunterstützung in Verbindung bringen. Vielmehr war die Ursache der akuten renalen Dysfunktion prärenal der Genese, zurückzuführen auf die renale Minderperfusion im Rahmen der Schocksymptomatik sowie eine Hypovolämie bei teils ausgeprägtem intraoperativem Blutverlust [59]. Des Weiteren darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die akute Niereninsuffizienz eine häufige Komplikation von intensivpflichtigen Patienten im Allgemeinen ist und die Inzidenz (unabhängig von deren Grunderkrankung) in Studien bei bis zu 25% liegt [60]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Anzahl der Patienten, die eine akute Niereninsuffizienz entwickelten, in der Kontrollgruppe tendenziell höher war. Allerdings zeigte sich dieses Erkenntnis ohne Signifikanz, ebenso wie der Vergleich der Kreatininwerte beider Gruppen. Die Rate an niereninsuffizienten Patienten lag in beiden Gruppen jeweils über den von Alba et al publizierten Werten [59.]. In der zitierten Arbeit wurden mögliche Prädiktoren für eine akute renale Dysfunktion unter VAD-Therapie untersucht. Von den 53 Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung entwickelten ca. 45% ein akutes Nierenversagen.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass sich die Patienten in einem stabilerem Zustand mit deutlich höheren mittleren arteriellen Drücken befanden und somit eine geringere Kreislaufdepression aufwiesen.

Blutungen. Wie zuvor erwähnt, gehören Blutungen zu den häufigsten Komplikationen der mechanischen Kreislaufunterstützung. Bei der Analyse der Ergebnisse zeigte sich, dass Blutungen im Allgemeinen signifikant seltener innerhalb der Levitronixgruppe auftraten. Die Rate der Blutungskomplikationen innerhalb dieser Gruppe lag drüber hinaus bei Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung auch unterhalb der publizierten Werte. So beschreiben DeRobertis et al Blutungskomplikationen von 43,7% bei Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung als Ultima ratio bei terminaler Herzinsuffizienz [19]. Auch Bhama et al berichten von einer blutungsbedingten Rate an Re-Operationen von 42% bei Patienten, die ein Levitronix CentriMag in RVAD-Position nach vorangegangener LVAD-Implantation erhielten [36]. Dieser Sachverhalt lässt sich unter anderem durch den magnetisch gelagerten Aufbau erklären, der zu einer geringeren Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile führen könnte, welcher andernfalls in einer Aktivierung der Gerinnungskaskade und konsekutivem Verbrauch an Gerinnungsfaktoren resultieren würde [48,61]. Entgegen diesen Ergebnissen fand sich bei detailliertem Betrachten der aufgenommenen Laborparameter (Hb und Thrombozyten) kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. So kam es innerhalb der Unterstützungsphase zu einem Abfall der beiden Parameter, insbesondere der Thrombozytenzahlen, welche sich im Verlauf normalisierten. Dieser Abfall lässt sich unter anderem durch den Blutverlust im Rahmen der Implantation und während späteren Revisionen bzw. der Explantation erklären. Bezüglich der Veränderung der Thrombozytenwerte ist auch eine Thrombozytenaktivierung durch Scherkräfte innerhalb des Pumpenkopfes mit konsekutivem Thrombozytenverbrauch ursächlich [62,63].

Auffällig ist die Diskrepanz zwischen dem Auftreten von Blutungskomplikationen (wie unter Kapitel 2.6.2 definiert) und der gleichzeitig höheren Zahl an verabreichten Blutprodukten innerhalb der Levitronixgruppe. Worauf dieser Sachverhalt zurückzuführen ist, lässt sich retrospektiv nicht hinreichender klären. Jedoch lässt sich aus diesen Daten ableiten, dass es sich bei den Blutungskomplikationen innerhalb dieser Gruppe zwar um eine niedrigere Quantität handelte, jedoch waren diese

Blutungen deutlich problematischer und mit mehr verabreichten Blutprodukten verbunden. Bei nahezu allen Patienten beider Gruppen wurde im Verlauf der Unterstützung die Transfusion von Blutprodukten - vornehmlich gefrorenes Frischplasma – notwendig. Dies war vor allem im Rahmen der Implantation bzw. des Primäreingriffes nötig. In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von Schaffer et al beachtenswert, in der ein negativer Einfluss der Transfusionen (fünf oder mehr Erythrozytenkonzentrate) auf sowohl die 30-Tage-Mortalität als auch auf die Gesamtmortalität berichtet wird [64]. Vor allem in der Levitronixgruppe könnte nach diesem Sachverhalt die durchschnittlich 5,9 verabreichten Konzentrate eine negative Beeinflussung der Überlebensdaten bewirkt haben. Es ist jedoch anzumerken, dass sich in der Studie von Schaffer et al die Zahl der Konzentrate auf die intraoperativ verabreichten Blutprodukte bezieht und nicht, wie in der vorliegenden Studie, auf die notwendigen Blutprodukte während der Unterstützung. Erklären lässt sich der negative Einfluss einer erhöhten Anzahl an Blutprodukten am ehesten durch den kritischeren Zustand der Patienten mit teils komplexeren Eingriffen und somit einem höheren intraoperativen Blutverlust, den es auszugleichen galt.

Reoperation. Eine auftretende Blutung war in beiden Kohorten die vorherrschende Indikation für eine Reoperation, wie in der Literatur bereits beschrieben wurde [64]. Vornehmlich erfolgte - neben der Ausräumung massiver Hämatoome im Operationsgebiet und der Therapie von Perikardtamponaden - die explorative Rethorakotomie bei erhöhten Drainageverlusten. Die dargestellten Werte innerhalb der Levitronixgruppe decken sich auch mit anderen Studien. So berichten etwa Bhama und Kollegen von blutungsbedingten Reoperationen in 35% der Fälle [19]. Demgegenüber war die Rate innerhalb der Kontrollgruppe deutlich höher, was auch mit den höheren Blutungsraten korreliert.

Thrombembolien. Thrombembolische Komplikationen gehören seit der Entwicklung der mechanischen Unterstützung zu den häufigsten und gravierendsten Komplikationen. Überdies korreliert das Auftreten dieser Komplikation mit der Dauer der Unterstützung [45,65]. In der vorliegenden Arbeit teilen sich die Thrombembolien erstens in zerebrale Komplikationen, die Ischämien (mit teils sekundärer Einblutung) entsprechen, und

zweitens in periphere Thrombembolien. Der Vergleich beider Gruppen zeigt weder bezüglich der zerebralen noch der peripheren Embolien eine signifikant niedrigere Rate. Tendenziell ist jedoch innerhalb der Levitronixgruppe eine geringere Rate an zerebralen Ereignissen von ca. 10% wahrzunehmen. Dies entspricht auch weitgehend den bereits von Bhama et al publizierten Ergebnissen von 14% bei Patienten im Postkardiotomieversagen und VAD-Implantation bzw. von 17% bei Patienten mit längerfristiger LVAD-Implantation [36]. Demgegenüber zeigt sich innerhalb der Kontrollgruppe eine fast doppelt so hohe Komplikationsrate. Die Ursache der vermehrten peripheren und zentralen Thrombembolien lässt sich in keinem der Fälle ausreichend evaluieren oder sich mit einem der Geräte unmittelbar in Verbindung bringen. Was das Levitronix CentriMag® betrifft, bewiesen bereits Zhang et al in ihrer Analyse der Flussdynamik, dass es weder Bereiche mit lokal deutlich erhöhten Scherkräften gibt, noch zu einer erhöhten Hämolyse oder Thrombenbildung innerhalb des Pumpenkopfes kommt [66]. Diese Feststellung wird in der vorliegenden Arbeit mit dem Fehlen von jeglichen signifikanten Fibrinablagerungen in den Bestandteilen der Levitronixgeräte belegt. Im Unterschied dazu finden sich in der Kontrollgruppe bei einem der Patienten multiple Fibrinablagerungen - sowohl im Pumpenkopf als auch in den Kanülen. Diese Tatsache zwang letztlich zur Explantation des Gerätes.

Da die Patienten während der mechanischen Unterstützung analgosediert sind, gestaltet sich ein adäquates neurologisches Monitoring generell schwierig. Es besteht daher der berechtigte Zweifel, ob in der bestehenden Literatur sowie in dieser Arbeit alle aufgetretenen zerebralen Ereignisse erfasst wurden. Diese Diskrepanz zwischen dem Erkennen von Thrombembolien und den tatsächlich stattgefundenen Ereignissen demonstrieren auch Curtis et al [67]. Sie zeigen in ihrer Studie, dass die Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen durch die klinische Evaluation des Patienten deutlich unterschätzt wird. Auch hier ist das Entstehen von Thrombembolien multifaktoriell und lässt sich wie auch in der vorliegenden Studie nicht direkt mit einem der Geräte unmittelbar in Verbindung bringen.

Ob letztendlich das Levitronix CentriMag® seines speziellen Aufbaus wegen mit einer geringeren Thrombembolierate assoziiert ist, lässt sich in dieser Studie - unter anderem durch die geringe Fallzahl - nicht ausreichend analysieren. Jedoch zeigt es sich gegenüber den konkurrierenden Geräten, bezogen auf das Auftreten von zerebralen

und peripheren thrombembolischen Ereignissen sowie der Bildung von Fibrinablagerungen innerhalb des Gerätes, zumindest tendenziell überlegen.

Infektion. Weitere schwerwiegende Komplikationen stellen Infektionen dar. Diese fanden sich in der Levitronixgruppe bei ca. einem Fünftel der Fälle und in der Kontrollgruppe bei ca. einem Viertel der Fälle. In der Literatur werden sehr inhomogene Raten von ca. 16% bis zu ca. 45% publiziert, so dass eine Gegenüberstellung jener Ergebnisse und der dieser Arbeit schwierig ist [10,36,45]. Die Rate der vorliegenden Arbeit siedelt sich am unteren Ende der genannten Spanne an.

Nicht nur der allgemeine Vergleich der Infektionsraten, sondern weitgehend auch der Vergleich der klinischen und laborchemischen Infektparameter beider Gruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied. Lediglich der CrP-Wert steigt zur 30-Tage-Nachsorge in der Kontrollgruppe signifikant an, ohne dass es zeitgleich zu einer bedeutenden Differenz der Leukozytenzahlen kommt. Retrospektiv erweist es sich allerdings als schwierig, die genaue Ursache dieses Anstiegs zu evaluieren. Vielmehr spiegeln sich hier andere Faktoren wider wie zum Beispiel ein prolongierter Aufenthalt auf der Intensivstation mit konsekutiv erhöhtem Infektrisiko oder eine Dekompensation einer vorbestehenden Komorbidität, ohne dass sich dies in irgendeiner Weise mit der VAD-Implantation in Verbindung bringen lässt.

Das Levitronix CentriMag® ist somit - bezogen auf die Komplikationsraten - den anderen Geräten ebenbürtig. Bei der Analyse der Blutungsraten zeigt es sich aber überlegen. Die mechanische Kreislaufunterstützung ist jedoch auch trotz der vielfältigen technischen Neuerungen weiterhin mit den bekannten und schweren Komplikationen behaftet.

4.1.4 Unterstützungsergebnis

In beiden Gruppen ließen sich etwas über 60% der Patienten nach kontinuierlicher Flussreduktion vom Gerät entwöhnen. Das Gerät selbst konnte anschließend komplikationslos explantiert werden, nachdem das native Herz die Pumpleistung wieder selbstständig erbrachte. Diese Rate entspricht den Ergebnissen anderer Studien. Zum Beispiel veröffentlichten Bhama et al. Entwöhnungsraten von 43% (Patienten mit

Postkardiotomieversagen) respektive 58% (Patienten mit längerfristiger LVAD-Implantation) [36]. Auch Samuels et al. präsentieren eine Entwöhnungsrate von 49%. 31% dieser Patienten, die bei kardiogenem Schock mittels des ABIOMED BVS 5000® unterstützt wurden, konnten entlassen werden [68]. Jedoch ist anzumerken, dass die Patienten trotz der erfolgreichen Entwöhnung vom System noch immer sehr gefährdet und schwer kompromittiert waren, was sich in der hohen Sterblichkeit im weiteren Verlauf widerspiegelte. Ursache dafür sind die mit der Grunderkrankung häufig einhergehenden Komorbiditäten im Allgemeinen und der Aufenthalt auf der Intensivstation im Speziellen. Wie bereits dargelegt, steigt in den meisten Fällen die Infektionsrate, beispielsweise durch den prolongierten Intensivaufenthalt und der teilweise notwendigen Beatmung, die zahlreichen Katheter und Gefäßzugänge, etc. Der Vergleich der 30-Tage-Mortalität bzw. des 30-Tage-Überlebens mit den Entwöhnungsraten macht diesen Sachverhalt deutlich: Nur 34,8% der Levitronixpatienten, respektive 18,3% der Patienten der Kontrollgruppe überlebten die ersten 30 Tage nach Implantation, obwohl sich deutlich mehr Patienten von den Geräten entwöhnen ließen. Der direkte Vergleich beider Gruppen zeigt zwar keinen signifikanten Unterschied, jedoch ist die tendenziell höhere Überlebensrate innerhalb der Levitronixgruppe auffallend.

In der Literatur sind 30-Tage-Überlebensraten von ca. 30% bis zu 52% beschrieben, was sich mit den Ergebnissen der Levitronixgruppe deckt [36,51]. Die Überlebensrate innerhalb der Kontrollgruppe war demgegenüber deutlich niedriger verglichen mit den publizierten Daten. Auch die Rate der Entlassungen bzw. Verlegungen ist in der Levitronixgruppe tendenziell höher als in der Kontrollgruppe und entspricht den bereits für dieses Gerät von DeRobertis et al veröffentlichten 33% bei Patienten mit kurzfristiger Unterstützung [48].

Weiterhin zeigt sich bei der Analyse der Überlebensdaten mittels der Kaplan-Meier-Methode eine geringe Differenz zugunsten der Levitronixgruppe. Es stellte sich heraus, dass innerhalb von zehn bis 14 Tagen nach Implantation ca. 50% der Patienten verstorben waren, unabhängig vom verwendeten Gerät. Diese Tatsache verdeutlicht, welchen Einfluss der kritische Zustand der Patienten und die frühen Komplikationen, beispielsweise Blutungen, auf die Mortalitätsraten haben. Doch auch Patienten, deren Kreislauf sich trotz mechanischer Unterstützung nicht ausreichend stabilisieren ließ,

tragen zu der hohen Frühsterblichkeit bei.

Es lässt sich also nur vermuten, dass sich die tendenziell besseren Überlebensdaten innerhalb der Levitronixgruppe (bei vergleichbaren Patientenkollektiven) auf eine Überlegenheit des Gerätes zurückführen lassen. Zumindest tragen die teils geringere Anwendungsdauer und die partiell geringeren Komplikationsraten hierzu bei.

Häufigste Todesursachen in beiden Gruppen waren Sepsis, Multiorganversagen sowie kardiovaskuläre Ursachen. Das vermehrte Auftreten einer Sepsis hatte seine Ursache einerseits im erhöhten Infektionsrisiko von VAD-Patienten, andererseits auch in der teilweise langen Liegedauer auf der Intensivstation. Wie zuvor erwähnt, korreliert die Infektionsrate mit der Liegedauer und beim Auftreten von Infektionen kommt es zu einer Erhöhung der Mortalität [69]. Dies erklärt letztendlich auch die Diskrepanz zwischen den registrierten Infektionen und der Anzahl der Sepsisfälle, denn etliche Patienten verblieben auch nach Explantation noch längere Zeit auf der Intensivstation und erlitten im Anschluss an die Unterstützungsphase eine Infektion mit konsekutiver Sepsis. Des Weiteren sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass sich bei einigen Patienten bereits bei Aufnahme ein präexistenter Infektfokus im Sinne einer Endokarditis fand.

Unter der Todesursache *kardiovaskuläre Ursachen* sammeln sich vornehmlich Patienten, die trotz der mechanischen Kreislaufunterstützung nicht stabilisiert werden konnten und unter laufender Unterstützung verstarben. Zerebrale Todesursachen fanden sich in <15% in der Levitronixgruppe respektive <10% in der Kontrollgruppe. Die Daten decken sich mit den Ergebnissen aus der Literatur. Hoy et al zeigen in ihrer Arbeit, dass ca. 11% der Patienten, die sich vornehmlich im Postkardiotomie-Versagen befanden, an einer zerebralen Todesursache verstarben [10]. Auch Bhama et al berichten von einer Apoplexrate von 8% bei Patienten mit rechtsventrikulärem Pumpversagen und RVAD-Implantation nach stattgehabter LVAD-Implantation [36]. Auch die Rate an Schlaganfällen von 10,1%, wie von Deng et al beschrieben, decken sich mit den genannten Werten [70].

Bei der Interpretation der Ergebnisse darf letztlich die tendenziell höhere Rate an Notfalleingriffen und Patienten im kardiogenen Schock innerhalb der Levitronixgruppe nicht außer Acht gelassen werden. Dieser Sachverhalt spiegelte sich auch in der höheren Anzahl der Patienten im NYHA-Stadium IV bei Aufnahme wider. Hieraus lässt sich folgern, dass der präoperative Zustand der Patienten in der Levitronixgruppe

kritischer einzuschätzen ist. Demgegenüber stellt sich allerdings die mittels EuroSCORE prognostizierte Mortalität in beiden Gruppen vergleichbar dar.

Nach Auswertung und Gegenüberstellung der Daten kommt man zu folgendem Fazit: Das Levitronix CentriMag® ist ein zuverlässiges und vielseitig einsetzbares Gerät, das sich gut handhaben und einfach implantieren lässt. In der vorliegenden Studie erwies es sich als gut geeignet für die kurzfristige Unterstützung von Patienten mit Herz-Kreislaufversagen unterschiedlicher Ätiologie mit dem Ziel der Erholung des nativen Herzens. Es fanden sich keinerlei technische Schwierigkeiten an einer der VAD-Komponenten und die aufgetretenen Komplikationen deckten sich weitgehend mit denen der Literatur. Das Gerät erwies sich gegenüber der verwendeten Geräten aus der Kontrollgruppe als gleichwertig. Hinsichtlich der Blutungskomplikationen ergab sich ein deutlicher Vorteil für das System.

Generell ist darauf hinzuweisen, dass es sich schwierig gestaltete, die Überlebensdaten verschiedener Studien zu vergleichen, da bei der kurzfristigen mechanischen Kreislaufunterstützung meist nur geringe Fallzahlen vorhanden sind und sich somit die Charakteristika der Patienten von Studie zu Studie unterscheiden. Beispielsweise sind die Patienten aus der zitierten Literatur zum einen teils jünger als die Patienten dieser Arbeit, zum anderen finden sich häufig weniger kritische Patienten im kardiogenen Schock. Zum Beispiel liegt in der Arbeit von Bhama et al das durchschnittliche Alter bei 47 ± 14 Jahren (Patienten mit biventrikulärer Kreislaufunterstützung und einem Levitronix CentriMag® in RVAD-Position) [36]. Weiterhin erfolgt die Implantation bei Patienten mit Postkardiotomieversagen, bei myokardialem Pumpversagen nach Herztransplantation und bei RVAD-Implantation nach vorangegangener LVAD-Implantation. Patienten im kardiogenen Schock sind nicht zu verzeichnen. Demgegenüber liegt in der Studie von Shuhaiber et al in allen Fällen ein kardiogener Schock vor, bei einem durchschnittlichen Alter von 47,9 Jahren [51].

Die Zusammenschau all dieser Ergebnisse bestätigt schlussendlich die Aussage von Shuhaiber et al: Nicht allein das gewählte System bestimmt letztendlich das Ergebnis, sondern vornehmlich die Selektion der Patienten mit deren vorhandenen Komorbiditäten [51].

4.2 Mechanische Kreislaufunterstützung von 1996 bis 1998 vs. 2004 bis 2008

Die mechanische Kreislaufunterstützung ist bereits seit einigen Jahrzehnten fester Bestandteil in der Therapie des akuten Herz-Kreislaufversagens. Seit der ersten Anwendung erfolgten nicht nur etliche technische Weiterentwicklungen der Geräte, sondern auch die beteiligten klinischen Fachdisziplinen entwickelten sich weiter.

Die Frage ob die Mortalität und die Morbidität dieser Patienten weiterhin hoch ist – wie die klinische Erfahrung vermuten lässt – soll in dieser Arbeit diskutiert werden.

4.2.1 Präoperative Charakteristika

Die demographischen Daten der Gruppe 1998 und 2008 sind sowohl untereinander ähnlich, als auch mit denen aus der Literatur vergleichbar [15,35,36,71,72]. Auffallend ist jedoch der fehlende Wandel der demographischen Ergebnisse über die Jahre, trotz des generell zunehmenden Alters kardiochirurgischer Patienten und der stetigen Zunahme von Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen [73]. Damals wie heute handelt es sich offenbar um die gleiche Patientengruppe, bei der die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung durch den Chirurgen in Betracht gezogen wird. Was sich allerdings geändert hat, sind die Implantationsindikation und die Dringlichkeit der Eingriffe die zu der LVAD-Implantation geführt haben: Während in der Gruppe 1998 ca. ein Fünftel aller Patienten einen präoperativen kardiogenen Schock aufweisen, sind in der Gruppe 2008 bereits ca. ein Drittel aller VAD-Patienten davon betroffen. Auch die Dringlichkeit der Eingriffe nahm signifikant zu, sodass 2008 ca. doppelt so viele Notfalleingriffe durchgeführt wurden. Analog hierzu sank 2008 die Rate an elektiven Primäreingriffen um ungefähr den Faktor drei. Auch der signifikant steigende Einsatz von rechts- und biventrikulären Unterstützungssystemen in der Gruppe 2008, die in der Regel mit einer schlechteren Prognose und einem ernsteren Zustand der Patienten assoziiert sind, spiegelt diese Tatsache wider. Bereits Dang et al berichteten von einer erhöhten Rate an Mortalität und Morbidität bei Patienten, die nach LVAD-Implantation ein rechtsventrikuläres Versagen entwickelten und somit ergänzend mit einem RVAD versorgt wurden [74]. Doch nicht nur die erhöhte Rate der rechts- und biventrikulären Unterstützung lässt auf einen kritischeren präoperativen Zustand der Patienten in der Gruppe 2008 schließen; auch der berechnete Euro-SCORE sagt eine mehr als doppelt

so hohe Mortalität in der Gruppe 2008 voraus, was einem hochsignifikanten Unterschied entspricht. Dies korreliert auch mit den verzeichneten NYHA-Stadien der Patienten bei Datenerhebung. Hier sind in der Gruppe 2008 signifikant weniger Patienten in den NYHA-Stadien II-III und demgegenüber tendenziell mehr Patienten im NYHA-Stadium IV zu verzeichnen. Wieso es zu dieser Verschiebung hin zu instabileren Patienten kam, ist nicht zweifelsfrei zu beantworten. Sicher hat aber die progrediente Entwicklung innerhalb der Kardiologie, der Kardiochirurgie und der Intensivmedizin einen bedeutenden Einfluss darauf, indem es gelingt, Patienten zunehmend ohne Verwendung eines mechanischen Unterstützungssystems zu stabilisieren.

Weiterhin ist auffällig, dass zwar kein bedeutender Unterschied hinsichtlich der durchgeführten Primäreingriffe zwischen den Gruppen besteht, jedoch eine Tendenz zu vermehrt komplexen Kombinationseingriffen in der Gruppe 2008 feststellbar ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich das Patientenkollektiv, bei dem die kardiale Unterstützung in Betracht gezogen wurde, trotz des gestiegenen Alters kardiovaskulär erkrankter Patienten und der gestiegenen Inzidenz dieser Erkrankungen bei weiblichen Patienten, über die Jahre hinsichtlich der demographischen Charakteristika nicht geändert hat. Jedoch ist ein zunehmend kritischerer Zustand der Patienten bei Implantation auffällig, mit einer deutlich erhöhten Morbidität und prognostizierten Mortalität in der Gruppe 2008.

4.2.2 Hämodynamische Leistung

Eine Frage die sich bei dem Vergleich der Gruppe 1998 und 2008 stellt ist, ob sich die Ergebnisse der mechanischen Kreislaufunterstützung über die Jahre hinweg verändert hat. Die durchschnittliche Unterstützungsdauer in der Gruppe 2008 lag mit 3,8 Tagen im Mittel um einen Tag höher als in der Gruppe 1998. Diese Werte entsprechen der vor rund einem Jahrzehnt publizierten Anwendungsdauer von durchschnittlich 2,8 bis 3,9 Tagen. [15,35,47]. In einigen Studien werden allerdings teils deutlich längere Anwendungszeiträume verzeichnet. Zum Beispiel von 8 ± 8 Tagen (Bhama et al), acht Tage (John et al) respektive 11 Tagen (Shuhaiber et al) [36,51,75]. Es ist somit durchaus möglich und teils auch gängige Praxis, Patienten über einen deutlich längeren Zeitraum hinweg sicher und erfolgreich mit den verwendeten Geräten zu unterstützen, mit der Intention einer Erholung der nativen Pumpfunktion. Ob eine derartige

Verlängerung der Unterstützungsdauer jedoch in eine niedrigere Mortalität mündet, ist zu diskutieren da eine längere extrakorporale Zirkulation auch mit einer zunehmenden Rate an Komplikationen einhergeht [45]. So berichten zum Beispiel DeRobertis et al eine durchschnittliche Anwendungsdauer von $14,2 \pm 15,2$ Tagen, welche ca. dreimal bis viermal so lange ist wie in der vorliegenden Studie. Nichtsdestotrotz lag die 30-Tage-Mortalität bei 50% und die Entlassungsrate bei 33% [48]. Somit zeigt sich keine signifikante Verbesserung des Unterstützungsergebnisses mittels einer deutlich längeren Anwendungsdauer. Lediglich die Entlassungsrate liegt tendenziell etwas höher als in der vorliegenden Arbeit. Es ist jedoch anzumerken, dass in der zitierten Studie die Patienten deutlich jünger sind ($40,3 \pm 18,3$ Jahre). Auch die Arbeit von Samuels et al zeigen ähnliche Ergebnisse: Entwöhnungsrate 49%, Entlassungsrate 31%, bei einer Anwendungsdauer von 8,3 Tagen [68]. Somit findet sich in der Literatur kein eindeutiger Hinweis auf einen positiven Einfluss auf das Ergebnis der mechanischen Kreislaufunterstützung durch eine längere Anwendungsdauer bei diesem Patientenkollektiv.

In beiden Gruppen wurde die unplanmäßige Explantation des Gerätes in jeweils nur einem Fall nötig. Dies unterstreicht letztlich die technische Sicherheit und Zuverlässigkeit der verwendeten Systeme und deren Komponenten. Des Weiteren wurden in beiden Gruppen ca. zwei Drittel der Patienten, ergänzend zu den ventrikulären Unterstützungssystemen, mit einer IABP versorgt. Diese Kombination soll nicht nur für ein annähernd pulsatile Flussprofil sorgen, vielmehr soll zusätzlich die koronare Perfusion verbessert und die weitere Entlastung des nativen Herzens gefördert werden [76,77].

Vergleicht man die aufgenommenen hämodynamischen Parameter, so sind die Leistungen der Geräte in beiden Gruppen annähernd gleich und die Systeme zeigen sich zu beiden Zeiträumen in der Lage, eine ausreichende Stabilisierung der Patienten sicherzustellen. In beiden Gruppen erfolgte – verglichen mit den Ausgangswerten - nach Implantation der Geräte ein deutlicher Anstieg des mittleren arteriellen Drucks unter laufender Unterstützung. Diese Normalisierung hält auch in der Phase nach Unterstützung und zu der 30-Tage-Nachsorge an, was eine maßgebliche Stabilisierung des Kreislaufes unter VAD-Therapie belegt. Auch in der Literatur finden sich vergleichbare Ergebnisse [75]. Allerdings ist der mittlere arterielle Druck in der Gruppe

1998 signifikant höher. Diese Differenz ist jedoch lediglich zum Zeitpunkt der laufenden Unterstützung zu verzeichnen und hält im weiteren Verlauf nicht an. Dies erklärt sich vornehmlich durch die höhere Rate an Notfallpatienten und Patienten im kardiogenen Schock innerhalb der Gruppe 2008, in der sich Patienten zum genannten Zeitpunkt in einem kritischeren Zustand und konsekutiv eingeschränkter Hämodynamik befanden. Dieser Sachverhalt wird des Weiteren durch den Vergleich des zentralen Venendrucks beider Gruppen belegt: Es finden sich signifikant höhere Werte innerhalb der Gruppe 2008, was für eine deutlich eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion bei diesen Patienten spricht. Die Analyse der Unterstützungsarten unterstreicht diese Feststellung, da in der Gruppe 2008 eine signifikant höhere Rate an RVAD- und BiVAD-Implantationen besteht. Diese beiden Unterstützungsarten sind per se mit einer höheren Mortalität assoziiert [35]. Weiterhin zeigt sich während der Kreislaufunterstützung ein rückläufiger Base Excess in beiden Gruppen, der sich im Normbereich einpendelt. Die positive Entwicklung der Werte belegt eine Reduktion der Schocksymptomatik durch eine verbesserte periphere Perfusion unter der mechanischen Zirkulation. Eine nennenswerte Differenz lässt sich zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht verzeichnen.

Abschließend lässt sich also zusammenfassen, dass kein signifikant fassbarer Unterschied bezüglich der technischen und hämodynamischen Leistung der beiden Gruppen festzustellen ist. Es handelt sich somit bei allen verwendeten Geräten um technisch komplikationsarme und sicher anzuwendende Systeme, die eine deutliche Stabilisierung dieser kritisch kranken Patienten ermöglichen.

4.2.3 Komplikationen

Die Analyse der aufgetretenen Komplikationen im Allgemeinen ergibt zwischen beiden Gruppen lediglich tendenzielle, jedoch keinerlei signifikante Unterschiede: Hinsichtlich der Patientenrate mit akuter Niereninsuffizienz fand sich eine etwas höhere Zahl in der Gruppe 2008. Dieses Ergebnis sowie die weiteren Daten sind jedoch nur schwer mit den publizierten Arbeiten zu vergleichen, da die Werte in der Literatur stark schwanken und die Definitionskriterien von Komplikation bezüglich der Nierenfunktion unter VAD-Therapie in den einzelnen Studien sehr verschieden sind. So werden zum Beispiel von Noon et al bei Patienten mit Postkardiotomie-Versagen Raten von ca. 44% berichtet

[15]. Dem gegenüber finden sich Raten niereninsuffizienter Patienten im Rahmen eines kardiogenen Schocks von teilweise über 90% [75].

In einer Arbeit von Alba et al über Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen während mechanischer Kreislaufunterstützung finden die RIFLE-Kriterien Anwendung (Risk-Injury-Failure-Loss-End stage renal disease). Diese spezielle Definition und Stadieneinteilung dient zur objektiven und einheitlichen Einteilung der Nierenfunktion und macht eine genaue Beurteilung bzw. den Vergleich von Studien einfacher [59,78]. Da die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit jedoch vor Publikation der zuvor zitierten Studien stattfand, findet diese Einteilung hier keine Anwendung.

In der genannten Arbeit von Alba et al wird für Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung, unabhängig von der Implantationsindikation, eine allgemeine Rate von akutem renalen Versagen von ca. 50% angegeben. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit so stimmen die Werte untereinander überein. Der nicht signifikante Unterschied zwischen den Gruppen 1998 und 2008 lässt sich, analog zu der zuvor beschriebenen Literatur, in der tendenziell höheren Patientenrate im kardiogenen Schock in der Gruppe 2008 erklären. Bemerkenswert ist jedoch, dass sich vor allem in der Gruppe 2008 eine deutliche Normalisierung der Kreatininwerte nachweisen lässt, vornehmlich unmittelbar nach Unterstützung und zur 30-Tage-Nachsorge. Ob dies als Hinweis auf eine verbesserte Perfusion der Niere während der Unterstützung mit neueren Generationen von Geräten zu werten ist, lässt sich jedoch kontrovers diskutieren. Den Vergleich mit anderen publizierten Studien betreffend, darf - wie zuvor erwähnt - nicht vergessen werden, dass abweichende Definitionen dieser Komplikation in den Arbeiten zu finden sind. Dies macht die Vergleichbarkeit sowie Aussagen zu Änderungen der Inzidenz schwierig. Weiterhin ist zu erwähnen, dass die akute Niereninsuffizienz nach Alba et al auch einen negativen Einfluss auf die Überlebenschancen der Patienten hat [59]. Dies und die hohe Inzidenz dieser Komplikation verdeutlichen die Relevanz der Nephroprotektion in diesem Kollektiv mit ggf. zeitnahe Einsatz der extrakorporalen Nierenersatztherapie.

Blutungen stellen nach wie vor eine der häufigsten und bedeutendsten Komplikationen unter mechanischer Kreislaufunterstützung dar und finden sich in beiden Gruppen nahezu gleich häufig mit 46% respektive 47% der Patienten. Dieses Ergebnis liegt knapp unter den publizierten Blutungskomplikationen anderer Studien, unabhängig von

den eingesetzten Geräten. Entsprechend beschreiben Hoy et al Blutungen in 66% der Fälle und Noon et al in 57,4% respektive 52% [10,15,35]. Auch Genovese et al berichten eine Blutungsrate von 47,7% [45]. Dies vorausgesetzt, sollte die Fortentwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung zur Reduktion dieser Komplikation weiter vorangetrieben werden.

Bei nahezu allen Patienten wurde während der Unterstützung die Transfusion von Blutbestandteilen nötig. Hierbei zeigt sich insbesondere eine signifikante Zunahme des Verbrauchs an gefrorenem Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten im Laufe eines Jahrzehnts. Dieser erhöhte Verbrauch lässt sich weitgehend durch die teils duale Plättchenaggregationshemmung erklären, die sich erst in den letzten Jahren als Therapie bei der koronaren Herzerkrankung etabliert hat und somit in der Gruppe 1998 noch nicht zum Einsatz kam. Diese medikamentöse Therapie resultierte wiederum in einer erhöhten Blutungsneigung insbesondere im Rahmen der operativen Eingriffe. Demgegenüber entsprechen die Werte der verwendeten Erythrozytenkonzentrate (in beiden Gruppen liegen die Werte zwischen fünf und sechs Konzentrate) den Werten aus der Literatur. So berichten zum Beispiel Noon et al von im Schnitt 6,3 verabreichten Erythrozytenkonzentrate [15]. Auch die publizierte Anzahl an gefrorenem Frischplasma ist mit 7,6 Einheiten vergleichbar mit den fünf bzw. zehn Einheiten in der vorliegenden Studie [15]. Eine deutliche Diskrepanz findet sich allerdings bei den transfundierten Thrombozytenkonzentraten. So finden sich in der vorliegenden Arbeit deutlich weniger verabreichte Thrombozytenkonzentrate (in beiden Gruppen) als in der Studie von Noon et al. Worauf dieser Unterschied letztlich zurückzuführen ist, lässt sich retrospektiv nicht eruieren. Es finden sich allerdings keine Hinweise auf eine Verbindung mit den verwendeten Geräten.

Weiterhin sind Blutungen und die konsekutiv notwendigen Transfusionen in der vorhandenen Literatur ein prognosebeeinflussender Faktor [64]. So sollen sich zahlreiche Transfusionen negativ auf das Überleben der Patienten auswirken. Hier wird demnach deutlich, wie wichtig es zum einen ist, den intraoperativen Blutverlust möglichst gering zu halten und zum anderen die verwendeten Geräte so zu konstruieren, dass die Hämolyse und der Blutverlust durch den Einsatz möglichst niedrig bleibt.

Blutungen gehören nicht nur zu den häufigsten Komplikationen der Patienten, sondern

zählen auch bei Weitem zu den häufigsten Indikationen einer Re-Operation. Bhamra et al und De Robertis et al beschreiben Reoperationsraten zwischen 40% und 45%; dieses Ergebnis deckt sich mit den Daten der Gruppe 2008 [36,48]. In der Gruppe 1998 findet sich keine signifikante Differenz bezüglich der Re-Operationsrate. Die häufigsten Gründe für eine unplanmäßige erneute Operation nach Implantation des Unterstützungssystems sind in beiden Gruppen die explorative Rethorakotomie bei massiven Drainageverlusten und die Ausräumung von Perikardtamponaden.

Thrombembolische Komplikationen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen, treten in beiden Gruppen mit ca. 7% respektive ca. 13% ähnlich häufig auf. Lediglich bei einem Patienten (innerhalb der Gruppe 2008) finden sich makroskopisch sichtbare Fibrinablagerungen, die man mit den stattgehabten neurologischen Ausfällen in Verbindung bringen könnte. Da in diesem Fall keine Autopsie stattfand lässt sich retrospektiv jedoch nicht sicher klären, ob die genannten Fibrinablagerungen letztlich ursächlich waren. Eine potenzielle Verbindung ist aber anzunehmen. Die übrigen zentralen thrombembolischen Komplikationen lassen sich mit keinem der Geräte unmittelbar in Verbindung bringen und keine der untersuchten Blutpumpen wiesen solide Thromben innerhalb des Pumpenkopfes auf. Letztlich kann auch der operative Eingriff mit der Notwendigkeit zur extrakorporalen Zirkulation und Oxygenierung zu einer neurologischen Komplikation führen. Somit ist diese schwerwiegende Komplikation in dieser Arbeit unabhängig von den verwendeten Geräten und deren unterschiedlichen technischen Neuerungen hinsichtlich Aufbau und verwendeter Materialien zu sehen. Nicht nur in der vorliegenden Arbeit, sondern auch in der Literatur lässt sich keine deutliche Änderung der zerebralen Komplikationen im Laufe der Jahre nachweisen. Es finden sich in der Literatur relativ konstant zerebrale Ereignisse in ca. 17% bis 33% der Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung [15,35,36,45,65]. Diese Schwankungen zwischen den einzelnen Studien machen deutlich, dass nicht die einzelnen Geräte das Auftreten der Komplikation beeinflussen, sondern das jeweilige Patientenkollektiv und deren Komorbiditäten. Auch das klinische Diagnostizieren zerebraler Komplikationen ist stark von dem jeweiligen Untersucher und dessen Erfahrungen abhängig. Und aufgrund der notwendigen Sedierung während der Kreislaufunterstützung ist es ohnehin schwierig, die neurologische Situation der Patienten adäquat zu erfassen. Die Arbeit von Curtis et al demonstriert eindrucksvoll,

inwieweit die klinische Einschätzung des neurologischen Status sederter VAD-Patienten von deren Autopsieergebnissen abweichen kann [67]. In der zitierten Arbeit wurden 43 Patienten untersucht, die während mechanischer Kreislaufunterstützung verstarben. Verglichen wurde hierbei die Rate an klinisch diagnostizierten Thrombembolien (nicht nur zerebrale Ereignisse) mit den erhobenen Autopsieergebnissen. Wie bereits erwähnt zeigte sich, dass die klinische Einschätzung deutlich von den Ergebnissen der Autopsie differiert.

Periphere Embolien finden sich in beiden Gruppen bei lediglich einem respektive zwei Patienten. Auch sie lassen sich jedoch nicht mit den Geräten direkt in Verbindung bringen. Eine mögliche Ursache könnte, neben den Unterstützungssystemen selbst, die häufig eingesetzte IABP oder eine Gerinnselbildung im Bereich des Operationsgebietes sein. Letztlich lässt sich dies anhand der retrospektiven Daten nicht evaluieren.

Infektionen sind neben Blutungen und Thrombembolien die schwerwiegendsten Komplikationen. Sie sind nach wie vor ein großes Problem für Intensivpatienten im Allgemeinen sowie für VAD-Patienten im Speziellen und haben nachgewiesen einen negativen Einfluss auf die Mortalität [69]. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Komplikationsraten besteht zwischen der Gruppe 1998 und 2008 nicht. Circa ein Fünftel der Patienten ist jeweils betroffen. Und in beiden Gruppen handelt es sich erwartungsgemäß vornehmlich um beatmungsassoziierte Pneumonien. Diese Daten korrelieren weitgehend mit den Raten anderer Autoren, die in den meisten Studien zwischen 19% und 23% liegen [10,12,15,35,36]. Es ist jedoch anzumerken, dass es Studien gibt, deren Infektionsraten mit 42% bis 67% deutlich über den vorliegenden Ergebnissen liegen [36,45]. So berichten zum Beispiel Genovese et al von Infektionsraten in Höhe von 42,1% innerhalb der ersten 60 Tage nach Implantation eines VAD, unabhängig vom jeweilig angewendeten Unterstützungskonzept [45]. Diese Infektionsrate deckt sich auch mit der von Springer et al beschriebenen Rate von 41%. In der genannten Arbeit sind patientenbezogene Infektionen des Respirationstraktes (34,9%) und Infektionen im Bereich zentralvenöser Katheter (20,6%) die häufigsten Krankheitsbilder [80]. Demgegenüber zeigen sich in 14,3% der Fälle gerätebezogene Infektionen.

Die berichteten Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass, trotz der vielfältigen Neuerungen in den Bereichen Zentrifugalpumpen, medikamentöse Infektprophylaxe

und -therapie, die Infektionsrate weiterhin hoch ist. Im Allgemeinen ist neben dem forcierten Einsatz von Antibiotika und der kontinuierlichen klinischen und laborchemischen Evaluation der Patienten, die frühestmögliche Explantation der Unterstützungssysteme mit permanentem Wundverschluss anzustreben. Jedoch sollten auch weitere, von der Unterstützung unabhängige Eintrittspforten für Erreger wie Katheter und Kanülen nicht außer Acht gelassen und selbige schnellstmöglich entfernt werden. Doch nicht nur die adäquate Infektdiagnostik und -therapie, sondern auch die rigorose Infektprävention stellt einen wichtigen Bestandteil bei Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung dar. Insbesondere da Infektionen zunehmend mit anderen Komplikationen wie Thrombembolien und renalem Versagen assoziiert sind, was ebenfalls ein Problem dieses Patientenkollektives darstellt und die Morbidität und Mortalität weiter erhöht [37].

Bislang existieren hier noch keine Leitlinien für diese Patienten und somit kommen meist die allgemein verwendeten Leitlinien zur Prävention von Wundinfektionen, Sepsis und Endokarditiden zum Einsatz. Mattner et al publizierten auf der Grundlage mehrerer bereits veröffentlichter Studien einige Empfehlungen zur Infektionsprophylaxe bei Kunstherzpatienten [81]. So sollte in der genannten Arbeit zum Beispiel eine präexistente Infektion eine Kontraindikation für die VAD-Implantation darstellen. Auch eine perioperative antibiotische Prophylaxe, die die häufigsten nosokomialen Erreger sowie Erreger der Hautflora erfasst, sollte dringend durchgeführt werden. Selbstverständlich muss der Patient auch fortlaufend klinisch und laborchemisch auf Zeichen einer Infektion überwacht werden. Da das Auftreten von nosokomialen Infektionen unter anderem mit der Liegedauer auf der Intensivstation korreliert, sollte diese letztlich so kurz wie möglich gehalten werden [69].

4.2.4 Unterstützungsergebnis

Es erfolgten vielfältige Innovationen auf dem Gebiet der mechanischen Kreislaufunterstützung, der Herzchirurgie sowie der Intensivmedizin innerhalb der letzten Jahre. Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch bei erster Betrachtung zunächst keine signifikante Verbesserungen der gerätebezogenen Komplikationen und des Unterstützungsergebnisses. Jedoch muss bei der Analyse der Ergebnisse die höhere Rate an Notfalleingriffen und die höhere prognostizierte Mortalität in der Gruppe 2008 mit

beachtet werden. Auch haben die Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung als Ultima ratio eine weiterhin kritische Prognose. So finden sich bei der Datenanalyse in Bezug auf die vom Gerät entwöhnten sowie entlassenen bzw. verlegten Patienten annähernd gleiche Ergebnisse in beiden Gruppen. Und auch die Überlebensraten nach 30 Tagen liefern mit 22% (Gruppe 1998) respektive 28% (Gruppe 2008) nicht nur nahezu identische Ergebnisse, sondern entsprechen auch weitestgehend den Ergebnissen veröffentlichter Studien in diesem Zeitraum. So konnten zum Beispiel in den neunziger Jahren 21% respektive 22% der Patienten nach VAD-Unterstützung (unter anderem mittels des Bio-Medicus Unterstützungssystems) entlassen werden, was mit den vorliegenden Ergebnissen übereinstimmt [15,35,46]. Ähnliche, wenn auch tendenziell überlegene Werte finden sich in der Literatur der letzten Jahre. So überlebten in der Arbeit von Garatti et al zum Beispiel 37% der Patienten die ersten 30 Tage nach Implantation eines Levitronix CentriMag®. DeRobertis et al berichten sogar, dass 33% dieser Patienten aus der Klinik entlassen werden konnten [4,48]. Shuhaiber et al und de Robertis et al evaluierten die neuere Generation der magnetisch gelagerten Zentrifugalpumpen und berichten von 30-Tage-Überlebensraten von 30% respektive 33% [51]. Auffallend ist, dass sich nicht nur das Ergebnis der mechanischen Kreislaufunterstützung im Laufe der Jahre kaum veränderte, sondern auch bei erfolgreicher Entwöhnung (ca. 2/3 aller Patienten) die Mortalität im weiteren Verlauf noch immer sehr hoch ist. Etliche Patienten versterben trotz erfolgreicher Explantation des Gerätes weiterhin im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie, also in der kurz- bis mittelfristigen Phase nach mechanischer Unterstützung. Meist sind hier die vorherrschenden Komplikationen der intensivmedizinischen Betreuung wie z.B. Infektionen ausschlaggebend. Auch die Grunderkrankungen der Patienten mit den einhergehenden Komplikationen wie z.B. maligne Rhythmusstörungen bei stattgehabtem Myokardinfarkt spielen dabei eine Rolle.

Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass sich die vorherrschenden Todesursachen im Laufe der Jahre nur tendenziell geändert haben. So finden sich nach wie vor während der Unterstützung vornehmlich kardiovaskuläre Todesursachen, wohingegen nach Entwöhnung vom Gerät die infektionsbedingten Todesursachen wie Sepsis und Multiorganversagen die dominanten Ursachen darstellen. Hier finden sich hauptsächlich nosokomiale Infektionen, vor allem Pneumonien und Harnwegsinfekte mit

konsekutiver Sepsis als zugrundeliegende Auslöser in beiden Gruppen. Dies macht den oben bereits erwähnten maßgeblichen Einfluss von nosokomialen Infektionen auf die Morbidität und Mortalität von VAD-Patienten deutlich und zeigt die Notwendigkeit einer adäquaten Infektprevention. Auffallend ist jedoch eine deutliche – wenn auch nicht signifikante – Reduktion der kardiovaskulären Todesursachen zugunsten der Gruppe 2008, was für eine bessere Stabilisierung der Hämodynamik dieser Patienten spricht. Jedoch dürfen (unabhängig von den Unterstützungssystemen) die Entwicklung auf dem Gebiet der Therapie von kardialen Erkrankungen nicht außer Acht gelassen werden.

Alles in allem findet sich zwar auf den ersten Blick keine direkte Reduktion der Mortalität durch den Einsatz moderner und weiterentwickelter Generationen von Unterstützungssystemen, doch finden sich im Laufe der Jahre interessanterweise Veränderungen der präoperativen Charakteristika, die zumindest eine indirekte Reduktion der Mortalität propagieren lassen. So zeigt sich während des letzten Jahrzehnts ein Anstieg der Patientenrate im kardiogenen Schock. Analog hierzu hat sich die Zahl der notfallmäßigen Eingriffe bei diesen Patienten in der Gruppe 2008 mehr als verdoppelt, was einem signifikanten Unterschied entspricht. Auch die Werte des Euro-SCORE spiegeln den deutlich ernsteren Zustand dieser Patienten zum Zeitpunkt der VAD-Implantation in der Gruppe 2008 wider. Nichtsdestotrotz bleiben das Unterstützungsergebnis, die Mortalitätsrate und die Morbiditätsrate in beiden Zeiträumen annähernd gleich. Dass sich trotz der instabileren und kritischer kranken Patienten in der Gruppe 2008 das Ergebnis der mechanischen Kreislaufunterstützung nicht änderte, lässt zumindest auf eine indirekte Verbesserung im Laufe der Jahre schließen.

Auch bei der Subgruppen-Analyse, bezogen auf die jeweilige Unterstützungsart (LVAD, RVAD, BiVAD), zeigt sich scheinbar keine signifikante Verbesserung des Resultates der biventrikulären Unterstützung. Rechtsventrikuläres Versagen unter linksventrikulärer Unterstützung wurde bereits vor einigen Jahren als mortalitätserhöhender Faktor identifiziert und daher wird zur zeitnahen Implantation eines biventrikulären Unterstützungssystems geraten [74]. Die Daten zeigen aber deutlich, dass sich in beiden Zeiträumen sowohl die Zahl der Patienten, bei denen die biventrikuläre Unterstützung zum Einsatz kam, erhöhte, als auch deren Überlebensrate anstieg. Dies steht im Gegensatz zu den deutlich schlechteren publizierten Ergebnissen von Noon et

al [15]. Trotzdem muss man der zitierten Studie definitiv zustimmen, dass das Ergebnis der Patienten, die lediglich ein LVAD erhalten haben, weiterhin deutlich besser ist. Dies wird auch eindrucksvoll durch die vorliegenden Daten belegt, denn einem Großteil der 30-Tage-Überlebenden wurde ein isoliertes LVAD implantiert.

Zusammenfassend lässt sich somit eine indirekte Reduktion der Sterblichkeit aufzeigen. Alles in allem bleibt jedoch - trotz vielfältiger Innovationen – die mechanische Kreislaufunterstützung in diesem schwerkranken Patientengut eine große Herausforderung. Auch handelt es sich nach wie vor um ein sehr ressourcenintensives Unterfangen, das an Material, Personal und Logistik höchste Ansprüche stellt. Sowohl die hohen Komplikationsraten und die hohe Mortalität der Patienten als auch die damit verbundene immense Kostenbelastung werden weiterhin einen großen Einfluss auf die Anwendung der mechanischen Kreislaufunterstützung als Ultima ratio haben. Auffallend ist bei Betrachtung der Daten, dass sich keine Ausweitung der Indikation zur mechanischen kurzfristigen Kreislaufunterstützung zeigt. In dem beobachteten Zeitraum findet sich keine Änderung hinsichtlich der demographischen Charakteristika der betroffenen Patienten. Allerdings befanden sich die Patienten der Gruppe 2008 in einem deutlich kritischeren Zustand zum Zeitpunkt der Implantation. Weiterhin sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass es einen klaren Überlebensvorteil für Patienten im kardiogenen Schock bzw. im Postkardiotomie-Versagen durch die mechanische Kreislaufunterstützung gibt. So zeigt zum Beispiel die Arbeit von Seyfahrt et al, dass die Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems der reinen IABP-Implantation überlegen ist [82]. Die kritisch kranken Patienten aus der vorliegenden Studie wären ohne ein ventrikuläres Unterstützungssystem sicherlich alle verstorben. Nichtsdestotrotz sind und bleiben VAD assoziierte Komplikationen (Blutungen, Thrombembolien und Infektionen) die Prognose limitierenden Faktoren und tragen zu der hohen Mortalität bei. Die Möglichkeiten zur weiteren Reduktion dieser Faktoren sollten daher weiterhin Gegenstand zukünftiger Forschung und Entwicklung sein. Basis hierfür könnte zum Beispiel das 2005 in Nordamerika etablierte INTERMACS™-Register (Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support) sein [83]. Hierin werden Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung aufgrund einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz eingeschlossen, unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie der Herzinsuffizienz und der verwendeten Unterstützungssysteme. Dieses Register bietet

die Möglichkeit, die mechanische Kreislaufunterstützung bei hohen Fallzahlen und einheitlich erhobenen Parametern zu analysieren sowie verschiedene Subgruppenanalysen durchzuführen.

4.3 Analyse möglicher Prädiktoren für eine erfolgreiche Unterstützung

Im vorangegangenen Teil dieser Arbeit wurde von der generell hohen Mortalität akut herzkranker Patienten berichtet. Deshalb ist es essenziell, diejenigen Patienten zu identifizieren, die die größte Wahrscheinlichkeit haben, von der komplexen und teuren mechanischen Kreislaufunterstützung zu profitieren. Da der Entschluss zur Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems eine schwierige, unter Zeitdruck zu treffende Entscheidung ist und von vielfältigen Faktoren wie Komorbidität des Patienten sowie Erfahrung des Chirurgen abhängt, wäre es wünschenswert, anhand weniger und schnell zu erhebender Parameter, ein Punktesystem zu entwickeln, welches eine Entscheidungshilfe darstellen könnte. In der Vergangenheit wurden bereits zahlreiche, jedoch leider erfolglose Versuche unternommen, um einen solchen prädiktiven „VAD-Score“ zu entwickeln. In dieser Studie wurden aus diesem Grund verschiedene prä- und intraoperative Faktoren analysiert, die erfahrungsgemäß einen positiv bzw. negativ prädiktiven Wert auf das 30-Tage-Überleben haben. Anhand der berechneten Odds ratio konnten hierbei einige potenziell prädiktive Faktoren identifiziert werden. Jedoch muss erwähnt werden, dass – wie in den publizierten Studien auch - bei der Analyse keinerlei Signifikanz zu verzeichnen war. So konnten zum Beispiel in der Studie von Smits et al weder der „Heart Failure Survival Score“ (HFSS), das „Seattle Heart Failure Model“ (SHFM), das „IMTERMACS Model“, noch der „Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation“ (IMPACT) die Mortalität von VAD Patienten zuverlässig abschätzen [84].

Bezüglich des Alters zeigt sich erwartungsgemäß ein deutlich jüngeres Alter unter 40 Jahre als positiver Faktor, was sich sicherlich auf die geringere Zahl an Komorbiditäten zurückführen lässt sowie die deutlich bessere Restitutionsfähigkeiten jüngerer Patienten. Bereits vor einigen Jahren berichteten Subroto et al von dem positiven Einfluss eines niedrigen Alters auf das Ergebnis der VAD-Patienten [85].

Auch das höhere Mortalitätsrisiko bei Patienten im kardiogenen Schock und bei

notfallmäßigen Primäreingriffen ist nicht unerwartet und hängt mit der deutlichen hämodynamischen Instabilität der Patienten bereits bei Aufnahme zusammen. Hinsichtlich der durchgeführten Primäreingriffe zeigt sich letztlich, dass mit zunehmender Komplexität der Operation, der negative Einfluss auf die Überlebensrate steigt. Dies wurde unter anderem auch von Mehta et al demonstriert [46].

Die vorliegenden Daten demonstrieren, dass sowohl eine präoperativ implantierte IABP als auch die Kombination aus IABP und LVAD einen tendenziell positiven Effekt auf das Überleben der Patienten aufweisen. Ob sich dies auf den damit erzeugten pulsatilen Blutfluss zurückführen lässt, welcher eine physiologische Perfusion simuliert, lässt sich diskutieren, jedoch nicht ausreichend klären. Allerdings scheint sich die verbesserte koronare Perfusion durch die Erhöhung des diastolischen Blutdrucks mittels IABP sowie die reduzierte Nachlast positiv auf diese Patienten auszuwirken. Seit der Präsentation der IABP-Schock-II-Studie auf dem Kongress der European Society of Cardiology (ESC) 2012 sowie der zeitgleichen Publikation der Studie im New England Journal of Medicine (NEJM) lässt sich jedoch die Anwendung der IABP äußerst kritisch hinterfragen. Thiele et al demonstrieren in ihrer randomisierten und prospektiven Studie, dass die Verwendung der IAPB bei Patienten mit Myokardinfarkt und konsekutivem kardiogenen Schock die 30-Tage-Mortalität nicht signifikant beeinflusst, verglichen mit einer optimalen medikamentösen Therapie [86]. Wie erwähnt, bezieht sich diese Studie jedoch nur auf Patienten im kardiogenen Schock bei Myokardinfarkt, was in der vorliegenden Arbeit nur ein Teil der Patienten ausmacht. Ob die IABP demgegenüber einen positiven Einfluss auf Patienten im Postkardiotomie-Versagen oder in Kombination mit einem ventrikulären Unterstützungssystem hat, bleibt zu erforschen.

Was die verwendete Unterstützungsart betrifft, so ist die linksventrikuläre Unterstützung der rechts- bzw. biventrikulären Unterstützung deutlich überlegen. Dies deckt sich mit zahlreichen publizierten Studien wie zum Beispiel den Arbeiten von Noon et al, Deng et al und Curtis et al [12,15,35,70].

4.4 Limitationen der Studie und Ausblicke

Glücklicherweise ist die Inzidenz der mechanischen Kreislaufunterstützung sehr gering [10]. Hieraus resultiert allerdings auch die geringe Fallzahl einer einzelnen Klinik, was

sich nachteilig auf die Ergebnisse dieser und anderer Studien auswirkt. Wie bereits erwähnt, könnten etliche Ergebnisse, die lediglich eine Tendenz zeigen, bei höheren Patientenzahlen durchaus signifikante Differenzen erreichen. Weiterhin wird durch die kleinen Patientenkollektive die Generalisierbarkeit der einzelnen publizierten Studien deutlich limitiert, da sich teilweise große Differenzen bezüglich der präoperativen Charakteristika zeigen. Auch die retrospektive Natur der Daten stellt eine Limitation der vorliegenden Arbeit dar. So war es nicht möglich, die aufgenommenen Daten während des Beobachtungszeitraumes zu ergänzen sowie zu definieren, welche zusätzlichen Daten bei diesen Patienten erhoben werden sollten. Lediglich die bereits vorliegenden Daten der Krankenakte konnten analysiert werden.

Literaturverzeichnis

- 1 Strauer B.E. Herzinsuffizienz. Internist. 2007;48:897-98.
- 2 The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little Brown & Co, 1994:253–6.
- 3 Störk S, Angermann CE, Ertl G. Akute Herzinsuffizienz und kardiogener Schock. Internist 2005;46:285-97.
- 4 Garatti A, Russo C, Lanfranconi M, et al. Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: An Experimental and Clinical Review. ASAIO Journal 2007;53:278-87.
- 5 Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction —Etiologies, Management and Outcome: a Report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock?. J Am Coll Cardiol 2000;36(3 Suppl A):1063-70.
- 6 Antman EM, Braunwald E. Akuter Myokardinfarkt. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N, eds. Harrisons Innere Medizin. 15th ed. Berlin, Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag, 2003:1525-39.
- 7 Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. SHOCK Investigators. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock. N Engl J Med. 1999;341:625-34.
- 8 Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al SHOCK Investigators: SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? One-year Survival Following Early Revascularization for Cardiogenic Shock. JAMA 2001;285:190-2.
- 9 Pennington DG, Smedira NG, Samuels LE, et al. Mechanical Circulatory Support for Acute Heart Failure. Ann Thorac Surg 2001;71:56-9.
- 10 Hoy FB, Mueller DK, Geiss DM, et al. Bridge to Recovery for Postcardiotomy Failure: Is There Still a Role for Centrifugal Pumps? Ann Thorac Surg 2000;70(4):1259-63.
- 11 Pae WE, Miller CA, Matthews Y, Pierce WS. Ventricular Assist Devices for Postcardiotomy Cardiogenic Shock. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:541-53.
- 12 Curtis JJ, McKenney-Knox CA, Wagner-Mann CC. Postcardiotomy Cantrifugal Assist: A Single Surgeon's Experience. Artif Organs 2002;26(11):994-7.
- 13 Rao V. Condition Critical: Can Mechanical Support Prevent Death Due to Postcardiotomy Shock? J Card Surg 2006;21:238-9.
- 14 Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan – A Review of its Use in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. Drugs 2003;63(23):2651-71.
- 15 Noon GP, Ball JW, Short HD. Bio-Medicus Centrifugal Ventricular Support for Postcardiotomy Cardiac

- Failure: A Review of 129 Cases. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:291-5.
- 16 Favalaro RR, Bertolotti A, Diez M, et al. Adequate Systemic Perfusion Maintained by a CentriMag during Acute Heart Failure. *Tex Heart Inst J* 2008;35(3):334-39.
- 17 Hoshi H, Shinshi T, Takatani S. Third-generation Blood Pumps With Mechanical Noncontact Magnetic Bearings. *Artif Organs* 2006;30(5):324-38.
- 18 Tüzün E, Akay MH, Karabay KÖ, et al. Hematological, Biochemical, and End-organ Effects of the Levitronix Centrifugal Left Ventricular Assist Device in a Bovine Model. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;13(3):199-204.
- 19 DeRobertis F, Rogers P, Amrani M, et al. Bridge to Decision Using the Levitronix CentriMag Short-term Ventricular Assist Device. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:474-8.
- 20 Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotopic Cardiac Prosthesis for Two-Stage Cardiac Replacement. *Am J Cardiol* 1969;24(5):723-30.
- 21 Hetzer R, Jurmann MJ, Potapov EV, et al. Kardiale Assist-Systeme – Gegenwärtiger Stand. *Herz* 2002;27:407-17.
- 22 Golding LA. The Development and Clinical use of Centrifugal Blood Pumps. In: Lewis T, Graham TR, eds. *Mechanical Circulatory Support*. London, England: Little, Brown and Company, 1995:153-8.
- 23 Young JB. Healing the Heart With Ventricular Assist Device Therapy: Mechanisms of Cardiac Recovery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:210-9.
- 24 Hetzer R, Müller JH, Weng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging-to-Recovery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:109-13.
- 25 Stevenson LW, Rose EA. Left Ventricular Assist Devices – Bridges to Transplantation, Recovery, and Destination for Whom? *Circulation* 2003;108:3059-63.
- 26 Schmid FX, Hengstenberg C, Völkel S, Birnbaum D. Chirurgische Therapieoptionen bei schwerer Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztebl* 2004;101(7):A 429-35.
- 27 Dasse KA, Levin H, Frazier OH, Graham TR. The Physiology of Left Ventricular Assistance. In: Lewis T, Graham TR, eds. *Mechanical Circulatory Support*. London, England: Little, Brown and Company, 1995:13-25.
- 28 Gaehtgens P. Das Kreislaufsystem. In: Klinker R, Silbernagl S, eds. *Lehrbuch der Physiologie*. 3rd ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2001:145-88.
- 29 Braunwald E. Herzinsuffizienz. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N, eds. *Harrisons Innere Medizin*. 15Th ed. Berlin, Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag, 2003:1451-62.
- 30 Mann DL, Willerson JT. Left Ventricular Assist Devices and the Failing Heart – A Bridge to Recovery, a Permanent Assist Device, or a Bridge Too Far?. *Circulation* 1998;98:2367-9.
- 31 Burkhoff D, Klotz S, Mancini D. LVAD-Induced Reverse Remodeling: Basic and Clinical Implications for Myocardial Recovery. *J Card Fail* 2006;12(3):227-39.
- 32 Frazier OH, Myers TJ. Left Ventricular Assist System as a Bridge to Myocardial Recovery. *Ann Thorac*

- Surg 1999;68:734-41.
- 33 Holman WL, Rayburn BK, McGiffin DC, et al. Infection in Ventricular Assist Devices: Prevention and Treatment. *Ann Thorac Surg* 2003;75:48-57.
- 34 Pennington DG, Swartz MT, Lohmann DP, McBride LR. Cardiac Assist Devices. In: Money SR, ed. *The Surgical Clinics of North America*. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company, 1998:691-704.
- 35 Noon GP, Lafuente JA, Irwin S. Acute and Temporary Ventricular Support With BioMedicus Centrifugal Pump. *Ann Thorac Surg* 1999;68:650-4.
- 36 Bhama JK, Kormos RL, Toyoda Y, et al. Clinical Experience Using the Levitronix CentriMag System for Temporary Right Ventricular Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:971-6.
- 37 Arabia FA, Copeland JG, Larson DF, Smith RG, Cleavinger MR. Circulatory Assist Devices: Applications for Ventricular Recovery or Bridge to Transplant. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, eds. *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore, USA: Williams & Wilkins, 1993:693-712.
- 38 Herrmann M, Weyand M, Greshake B, et al. Left Ventricular Assist Device Infection is Associated with Increased Mortality but is not a Contraindication to Transplantation. *Circulation* 1997;95(4):814-7.
- 39 Virchow, R.L.K. (1856) *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicine*. Meidinger Sohn & Co., Frankfurt. [Reprint edition:Virchow R.L.K. Thrombosis und Emboli (1846-1856) In: *Klassiker der Medizin herausgegeben von Karl Sudhoff*. Von Johann Ambrosius Barth V. 1910, Leipzig (Matzdorff, A.C., Bell, W.R. transl). Canton, Science History Publications, 1998] pp. 32, 49, 50, 53, 56, 62, 110, 169.
- 40 Himmelreich G, Ullmann H, Riess H, et al. Pathophysiologic Role of Contact Activation in Bleeding Followed by Thromboembolic Complications After Implantation of a Ventricular Assist Device. *ASAIO J* 1995;41:M790-4.
- 41 Santini F, Faggian G, Mazzucco A. Reducing Cerebrovascular Events During Left Ventricular Assist Device Implantation – Letters to the Editor. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(6):738.
- 42 Mess HW, Hennerici MG. High Intensity Transient Signals. In: Hennerici MG, Meairs SP, eds. *Cerebrovascular Ultrasound: Theory, Practice and Future Developments*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2001. p. 297-316.
- 43 Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T et al. Clinical Relevance of Intracranial Microembolic Signals in Patients with Left Ventricular Assist Devices. A Prospective Study. *Stroke* 1996;27(5):891-6.
- 44 Thoennissen NH, Schneider M, Allroggen A. High Level of Cerebral Microembolization in Patients Supported with the DeBakey Left Ventricular Assist Device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1159-66.
- 45 Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, et al. Incidence and Patterns of Adverse Event Onset During the First 60 Days After Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1162-70.
- 46 Mehta SM, Aufiero TX, Pae WE Jr, Miller CA, Pierce WS. Results of Mechanical Ventricular Assistance for the Treatment of Post Cardiectomy Cardiogenic Shock. *ASAIO J* 1996;42:211-8.
- 47 Lee WA, Gillinov AM, Cameron DE, et al. Centrifugal Ventricular Assist Device for Support of the Failing

- Heart After Cardiac Surgery. Crit Care Med 1993;21:1186-91.
- 48 DeRobertis F, Birks EJ, Rogers P, Dreyfus G, Pepper JR, Khaghani A. Clinical Performance with the Levitronix Centrimag Short-term Ventricular Assist Device. J Heart Lung Transplant 2006;25:181-6.
- 49 Saeed D, El-Banayosy, Zittermann A, et al. A Risk Score to Predict 30-Day Mortality in Patients with Intra-Aortic Balloon Pump Implantation. Thorac Cardiovasc Surg 2007;55:163-7.
- 50 Levitronix LLC. Technical data. Available at:<http://www.levitronix.com/Specifications.html>. Accessed 05. April 2011.
- 51 Shuhaiber JH, Jenkins D, Berman M, et al. The Papworth Experience With the Levitronix CentriMag Ventricular Assist Device. J Heart Lung Transplant 2008;27:158-64
- 52 Medtronic, Inc. Technical Data: Available at: http://www.medtronic.com/cardsurgery/arrested_heart/downloads/200503755.pdf. Accessed 07. April 2008.
- 53 Terumo Cardiovascular Systems Corporation. Technical Data: Available at: http://www.terumo-europe.com/cardiovascular_systems/_pdf/perfusion/SarnsT%20and%20CAPIOXr%20Disposable%20Centrifugal%20Pumpheads%20%2036.pdf. Accessed 08. April 2008.
- 54 Nashef SA, Roques F, Hammill BG, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22(1):101-5.
- 55 Libby P. Prävention und Behandlung der Atherosklerose. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N, eds. Harrisons Innere Medizin. 15Th ed. Berlin, Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag, 2003:1521-1524.
- 56 Gregoric ID, Cohn WE, Akay MH, LaFrancesca S, Myers T Frazier OH. CentriMag Left Ventricular Assist System. Tex Heart Inst J 2008;35(2):184-5.
- 57 John R, Long JW, Massey HT, et al. Outcomes of a Multicenter Trial of the Levitronix CentriMag Ventricular Assist System for Short-term Circulatory Support. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141(4):932-9.
- 58 Pasch T, Spahn DR. Herz-Kreislauf-Funktion. In: Kochs E, Krier C, Buzello W, Adams HA, eds. Anästhesiologie (Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie Bd.1). 1st ed. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag, 2001:480-488.
- 59 Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Predictors of Acute Renal Dysfunction After Ventricular Assist Device Placement. J Cardiac Fail 2009;15:874-81.
- 60 Tillyard A, Keays R, Soni N. The Diagnosis of Acute Renal Failure in Intensive Care: Mongrel or Pedigree?. Anaesthesia 2005;60(9):903-14.
- 61 Hampton CR, Verrier ED. Systemic Consequences of Ventricular Assist Devices: Alterations of Coagulation, Immune Function, Inflammation and the Neuroendocrine System. Artif Organs 2002;26(11):902-8
- 62 Nobili M, Sheriff J, Morbiducci U, Redaelli A, Bluestein. Platelet Activation due to Hemodynamic Shear Stresses: Damage Accumulation Model and Comparison to in Vitro Measurements. ASAIO J

2008;54(1):64-72.

- 63 Steinlechner B, Dworschak M, Birkenberg B, et al. Platelet Dysfunction in Outpatients With Left Ventricular Assist Devices. *Ann Thorac Surg* 2009;87:131-8.
- 64 Schaffer JM, Arnaoutakis GJ, Allen JG, et al. Bleeding Complications and Blood Product Utilization with Left Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:740-9.
- 65 Tsukui H, Abla A, Teuteberg JJ, et al. Cerebrovascular accidents in patients with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:114-23.
- 66 Zhang J, Gellman B, Koert A, et al. Computational and Experimental Evaluation of the Fluid Dynamics and Hemocompatibility of the CentriMag Blood Pump. *Artif Organs* 2006;30(3):168-77.
- 67 Curtis JJ, Walls JT, Boley TM, Schmaltz RA, Demmy TL. Autopsy Findings in Patients on Postcardiotomy Centrifugal Ventricular Assist. *ASAIO J* 1992;38:M688-90.
- 68 Samuels LE, Holmes EC, Thomas MP, et al. Management of Acute Cardiac Failure with Mechanical Assist: Experience with the ABIOMED BVS 5000. *Ann Thorac Surg* 2001;71:S67-72.
- 69 Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009;302(21):2323-9.
- 70 Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, et al. Mechanical Circulatory Support Device Database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Third Annual Report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1182-7.
- 71 Dang NC, Topkara VK, Leacche M, John R, Byrne JG, Naka Y. Left Ventricular Assist Device Implantation after Acute Anterior Wall Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: A Two-Center Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:693-8.
- 72 Körfer R, El-Banayosy A. Mechanische Kreislaufunterstützung – 15 Jahre Erfahrung im Herzzentrum Nordrhein-Westfalen. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:800-4.
- 73 Floyd KC, Yarzebski J, Spencer FA, et al. A 30-Year Perspective (1975-2005) into the Changing Landscape of Patients Hospitalized with Initial Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:88-95.
- 74 Dang NC, Topkara VK, Mercado M, et al. Right Heart Failure after Left Ventricular Assist Device Implantation in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1-6.
- 75 John R, Liao K, Lietz K et al. Experience with the Levitronix CentriMag Circulatory Support System as a Bridge to Decision in Patients with Refractory Acute Cardiogenic Shock and Multisystem Organ Failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:351-8.
- 76 Underwood MJ, Graham TR. Principles of Intra-Aortic Balloon Counterpulsation. In: Lewis T, Graham TR, eds. *Mechanical Circulatory Support*. London, England: Little, Brown and Company, 1995:129-35.
- 77 Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL. Initial Clinical Experience with Intraaortic Balloon Pumping in Cardiogenic Shock. *JAMA* 1968;203(2):113-8.
- 78 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an Initiative to Improve

- Outcomes in Acute Kidney Injury. Crit Care 2007;11(2):R31.
- 79 Tiran B. Grundlagen, Erythrozyten, Thrombozyten. In: Halwachs-Baumann. Labormedizin. 2nd ed. Wien, Österreich: Springer-Verlag, 2011:219-221.
- 80 Springer WE, Wasler A, Radovancevic B, et al. Retrospective Analysis of Infection in Patients Undergoing Support With Left Ventricular Assist Systems. ASAIO J 1996;42:M763-5.
- 81 Mattner F, Chaberny IF, Mattner L, Gastmeier P, Teßmann R, Strüber M. Infektionsprävention und-surveillance bei Kunstherzpatienten. Anaesthesist 2007;56:429-36.
- 82 Seyfahrt M, Sibbin D, Bauer I, et al, A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Percutaneous Left Ventricular Assist Device versus Intra-Aortic Balloon Pumping for Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Myocardial Infarction, J Am Coll Cardiol 2008;52:1584-8.
- 83 Kirklin JK, Naftel DC. Mechanical Circulatory Support: Registering a Therapy in Evolution. Circ Heart Fail 2008;1:200-5.
- 84 Smits JM, de Vries E, De Pauw M, et al. Is it Time for a Cardiac Allocation Score? First Results from the Eurotransplant Pilot Study on a Survival Benefit-based Heart Allocation. J Heart Lung Transplant 2013;13:1204-7.
- 85 Paul S, Leacche M, Unic D, et al. Determinants of Outcomes for Postcardiotomy VAD Placement: An 11-Year, Two-Institution Study. J Card Surg 2006;21:234-237.
- 86 Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. N Engl J Med 2012;1-11.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Patrick Swojanowsky, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Vergleich von Indikationen, Demographie und klinischer Ergebnisse der kurzfristigen mechanischen Kreislaufunterstützung zwischen 1996 und 2008“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Patrick Swojanowsky hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation: J. Linneweber, P. Swojanowsky, P. Dohmen, H. Grubitzsch, S. Dushe, S. Holinski und W. Konertz. Single Center Experience with Short-term Circulatory Support: A Comparison of Demography, Indication and Clinical Outcome Over the Past Decade. Open Journal of Cardiovascular Surgery, 2010.

Beitrag im Einzelnen:

Bereitstellung und statistische Auswertung der zugrunde liegenden Daten sowie Mitarbeit an den textlichen und inhaltlichen Bestandteilen der genannten Publikation.

Präsentation: J. Linneweber, P. Swojanowsky, P. Dohmen, H. Grubitzsch, S. Dushe and W. Konertz. Single Centre Experience with Acute Mechanical Circulatory Support: A Comparison of Indication, Demography and Clinical Outcome Over the Past Decade. Vortrag auf 17th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (ISRBP) 2009.

Beitrag im Einzelnen:

Bereitstellung und statistische Auswertung der zugrunde liegenden Daten sowie Mitarbeit an den inhaltlichen Bestandteilen der genannten Präsentation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Curriculum vitae

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

Publikationsliste

Veröffentlichung:

J. Linneweber, P. Swojanowsky, P. Dohmen, H. Grubitzsch, S. Dushe, S. Holinski und W. Konertz. Single Center Experience with Short-term Circulatory Support: A Comparison of Demography, Indication and Clinical Outcome Over the Past Decade. Open Journal of Cardiovascular Surgery, 2010.

Präsentation:

J. Linneweber, P. Swojanowsky, P. Dohmen, H. Grubitzsch, S. Dushe and W. Konertz. Single Centre Experience with Acute Mechanical Circulatory Support: A Comparison of Indication, Demography and Clinical Outcome Over the Past Decade. Vortrag auf 17th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (ISRBP) 2009.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. W. Konertz, Direktor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, für die Überlassung dieses interessanten Themas und die Ermöglichung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. J. Linneweber, der mich im Rahmen dieser Arbeit mit großem Engagement betreut hat. Ich danke ihm für seine konstruktiven Ratschläge und kritischen Anmerkungen sowie für seine Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich weiterhin bei Frau Dr. med. M. Trenz, die mich in Fragen der statistischen Methoden ausführlich beraten und in die statistische Arbeit mit SPSS eingeführt hat.

Auch möchte ich Frau D. Böttner, Dokumentationsassistentin, für ihre unermüdliche Hilfe bei der Auswahl geeigneter Patienten und der Beschaffung der Patientenunterlagen danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau, die mich in all der Zeit unterstützt und mir den Rücken gestärkt hat. Auch hat sie mir bei der Durchsicht dieses Manuskripts bezüglich Orthographie und Grammatik tatkräftig zur Seite gestanden.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die mir dies alles erst ermöglicht haben.