

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. mult. Roland Hetzer

Habilitationsschrift

Neue Aspekte der Behandlung von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz mittels mechanischer Kreislaufunterstützung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Herzchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dr. med. Evgenij V. Potapov
Geboren am 08.02.1968 in Moskau

Eingereicht: im März 2008
Dekan: Professor Dr. med. Martin Paul
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Bruno Reichart
2. Gutachter: Prof. Dr. med Paul Mohacsi

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Allgemeiner Teil	6
1.2.	Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz	6
1.2.1.	Aorto-koronare Bypassoperation mit oder ohne begleitende Aneurysmektomie und Mitralklappenchirurgie	6
1.2.2.	Rekonstruktion der Mitralklappe bei dilatativer Kardiomyopathie (DKMP)	7
1.2.3.	Alternative Verfahren	8
1.2.4.	Stammzellenimplantation	9
1.2.5.	Herztransplantation	10
2.	Mechanische Kreislaufunterstützung	11
2.1.	Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung	12
2.2.	Unterteilung der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme	12
2.3.	Prinzipien der mechanischen Kreislaufunterstützung	15
2.4.	Transkutaner Energietransfer	18
2.5.	Indikationen und Ergebnisse in der Anwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme, Stand der Forschung	19
2.5.1.	Akutes Herzversagen mit kardiogenem Schock	19
2.5.2.	Überbrückung bis zur Herztransplantation	21
2.5.3.	Überbrückung bis zur Erholung der Funktion des nativen Herzens	23
2.5.4.	Überbrückung bis zum Erreichen einer Transplantabilität	24
2.5.5.	Permanente mechanische Kreislaufunterstützung	25
2.5.6.	Herzunterstützung bei Neugeborenen und Kindern	26
2.5.7.	Nachsorge von VAD-Patienten und ambulante Betreuung	27

3.	Eigene Arbeiten	29
3.1.	Verwaltung und Auswertung der wissenschaftlichen Daten	29
3.2.	Kreislaufunterstützung mit kontinuierlichen Flußpumpen im Vergleich mit Systemen mit einem pulsatilen Blutfluß	35
3.3.	Beschreibung und Analyse der klinischen Erfahrung mit neuen axialen Flusspumpen	59
3.4.	Erkennung von Mikroembolien und Mikrobläschen bei Patienten mit einem neuen axialen LVAD	71
3.5.	Bestimmung des optimalen Zeitpunkts für die VAD-Implantation und Patientenauswahl	77
3.6.	Versagen des rechten Ventrikels nach LVAD-Implantation: Vorhersage, Prävention und Therapie	86
3.7.	Gerinnungsmanagement am VAD	93
3.8.	Behandlung des Herzversagens nach Herzoperationen	105
3.9.	Überbrückung bis zur Herztransplantation	113
3.10.	Myokardiale Erholung am VAD	126
3.11.	Langzeitanwendung der VAD-Systeme	140
3.12.	Besonderheiten der MCS-Anwendung bei Kindern	147
4.	Diskussion	185
4.1.	Verwaltung und Auswertung der wissenschaftlichen Daten	185
4.2.	Kreislaufunterstützung mit kontinuierlichen Flusspumpen im Vergleich mit Systemen mit einem pulsatilen Blutfluß	186
4.3.	Beschreibung und Analyse der klinischen Erfahrung mit neuen axialen Flusspumpen	187
4.4.	Erkennung von Mikroembolien und Mikrobläschen bei Patienten mit einem neuen axialen LVAD	188
4.5.	Bestimmung des optimalen Zeitpunkts für die VAD-Implantation und Patientenauswahl	189
4.6.	Versagen des rechten Ventrikels nach LVAD-Implantation: Vorhersage, Prävention und Therapie	190
4.7.	Gerinnungsmanagement am VAD	192

4.8.	Behandlung von Herzversagen nach Herzoperationen	196
4.9.	Überbrückung bis zur Herztransplantation	198
4.10.	Myokardiale Erholung am VAD	200
4.11.	Langzeitanwendung der VAD-Systeme	205
4.12.	Besonderheiten der MCS-Anwendung bei Kindern	208
4.13.	Besonderheiten bei der Durchführung von wissenschaftlichen Studien im Bereich der MCS	209
5.	Schlussfolgerungen und Ausblick	212
6.	Literaturverzeichnis	218
7.	Terminologie und Abkürzungsverzeichnis	246
8.	Danksagung	248
9.	Eidesstattliche Versicherung	250

1. Einleitung

1.1. Allgemeiner Teil

Mit modernen Behandlungsmethoden der Herzinsuffizienz wird heute eine höhere Lebenserwartung und eine verbesserte Lebensqualität erzielt. Trotzdem erreichen immer mehr Patienten das Stadium der terminalen Herzinsuffizienz, zum einen altersbedingt, zum anderen durch die Progression der Grunderkrankung. Hochrechnungen der American Heart Association zufolge ist davon auszugehen, daß sich die Anzahl der Herzinsuffizienz-Patienten in den USA von im Jahr 2004 ermittelten 4,9 Millionen auf 10 Millionen bis zum Jahr 2037 verdoppeln wird. In Deutschland ist mit ca. 80 000 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen.

Herzversagen ist die Todesursache Nummer eins in den hoch entwickelten Ländern. Auch wenn erreicht wurde, das akute Herzversagen zu beherrschen, verschieben sich die Kranken dabei immer mehr in die Gruppe der chronisch herzinsuffizienten Patienten mit jahrelangem Siechtum. Zahlreiche Fortschritte der konservativen, medikamentösen Herzinsuffizienztherapie haben einen enormen Gewinn an Lebenszeit und Lebensqualität bewirkt: die Einführung und breite Verwendung von β -Blockern mit ihren verschiedenen Auswirkungen auf die α - und β -Rezeptoren, der Einsatz von ACE-Hemmern und AT-2-Antagonisten und die moderne antiarrhythmische Behandlung, insbesondere die Synchronisations- und Defibrillatortherapie. Nichtsdestotrotz stellt diese Erkrankung bei Patienten über 65 Jahren, von denen ca. 10 % an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden, den häufigsten Grund für eine Krankenhauseinweisung dar (1). Die Tatsache, daß sich durch die Fortschritte in der medikamentösen Therapie die steigende Zahl der Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung leiden, senken ließ, dabei aber die Zahl der Patienten, die an einer Herzinsuffizienz versterben, weiter steigt, legt nahe, daß bei der Herzinsuffizienz pathophysiologische Mechanismen eine Rolle spielen, die offensichtlich nur unzureichend durch die medikamentöse Therapie kontrolliert werden können.

1.2. Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz

Organkonservierende Operationen am insuffizienten Herzen haben heute einen wichtigen Platz in der Routine erlangt, mit geringem Operationsrisiko und überraschend guten Langzeitergebnissen. Das Spektrum der verschiedenen Therapieoptionen bei der terminalen Herzinsuffizienz ist auf Abbildung 1 dargestellt.

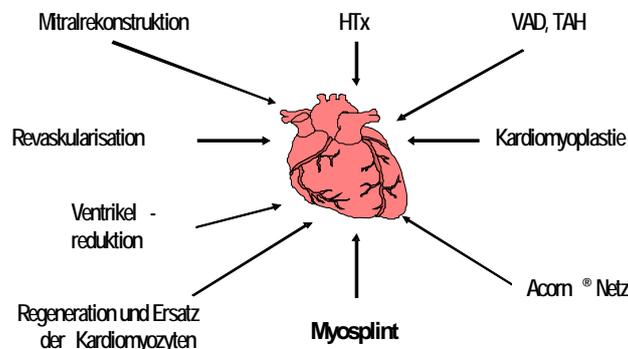


Abbildung 1. Spektrum der Therapieoptionen bei terminaler Herzinsuffizienz als akutes oder chronisches Geschehen

1.2.1. Aorto-koronare Bypass-Operation mit oder ohne begleitende Aneurysmektomie und Mitralklappenchirurgie

Bei Patienten mit terminaler ischämischer Kardiomyopathie mit einer Ejektionsfraktion (EF) unter 30 % liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 35 % (2). Demgegenüber liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei solchen Patienten nach einer Aorto-Coronaren-Venen-Bypass-Operation (ACVB) bei 77,5 % (3). Das Langzeitüberleben der Patienten mit einer EF unter 30 % nach ACVB-Operation ist dem nach einer Herztransplantation vergleichbar. Deshalb sollte bei

Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie immer die Frage nach der operativen Revaskularisation, im Zusammenhang mit dem Vitalitätsnachweis, geprüft werden (4). Eine weitere Rolle spielt die Resektion der ausgedehnten postinfarziellen Ventrikulaneurysmen. Dieses Verfahren, das 1931 von F. Sauerbruch erstmals – allerdings bei einem wohl mykotischen Aneurysma – beschrieben wurde (5), hat in den vergangenen Jahren zunehmendes Interesse gefunden. Seit 1985 stehen mit den von Jatene und Dor beschriebenen Verfahren Techniken zur Verfügung, die es ermöglichen, die natürliche Geometrie und Dynamik des linken Ventrikels wieder herzustellen (6-8) und zu einer langfristigen Verbesserung von Lebensqualität und Überleben führen. Basierend auf diesen Erfahrungen wurde in unserem Haus das LOCIMAN-Syndrom identifiziert: Auftreten von Linksherzinsuffizienz, Obstruktion der Coronararterien, Ischämische Mitralklappeninsuffizienz, Linksventrikuläres Aneurysma. Das ischämische Myokard und seine pathologische Geometrie führen zu einer enormen Beeinträchtigung von Kontraktilität und Hämodynamik. Die Behandlung besteht in der operativen Revaskularisation, der Rekonstruktion der Mitralklappe und der Resektion des Aneurysmas nach Dor. Durch das Aufheben des Circulus vitiosus kommt es zu einer Zunahme der Kontraktilität und einer Verbesserung der Hämodynamik, die stärker ausfallen, als wenn nur einzelne Elemente der Operation durchgeführt werden.

1.2.2. Rekonstruktion der Mitralklappe bei dilatativer Kardiomyopathie (DKMP)

Die Insuffizienz der Mitralklappe stellt eine häufige Komplikation der dilatativen Kardiomyopathie dar. Lange Zeit wurde die Insuffizienz der Mitralklappe als prognostisch ungünstiger Faktor und der chirurgische Eingriff bei fortgeschrittener Myokardinsuffizienz als zu risikoreich angesehen. Die Pathophysiologie der Mitralinsuffizienz ist ein Kernbestandteil des Circulus vitiosus, wobei die Abnahme der Kontraktilität zu einem Anstieg des enddiastolischen Druckes und zu einer Zunahme des enddiastolischen Volumens führt. Die linksventrikuläre Dilatation führt zur Dilatation des Mitralklappenrings und damit zu einer Verlagerung der Papillarmuskel nach lateral und apikal mit nachfolgender Verminderung der Koaptation der Mitralsegel und zu einer Mitralklappeninsuffizienz mit der Folge, daß das enddiastolische Volumen ansteigt. Eine Rekonstruktion der Mitralklappe mit einer leichten Einengung und mit Erhalt des Halteapparats führt zum Durchbrechen des Circulus vitiosus und zur Verbesserung der Hämodynamik und der linksventrikulären Geometrie (9-11). Die letzte technische Entwicklung bietet eine Mitralklappenrekonstruktion mittels eines speziellen Rings durch die

katheterunterstützte Einführung in den koronaren Sinus (9, 12). Wie weit dieses Procedere in das feste Armamentarium bei der Behandlung der Herzinsuffizienz Einzug findet, bleibt abzuwarten.

1.2.3. Alternative Verfahren

Andere Verfahren, in die zunächst große Erwartungen gesetzt wurden und die scheinbar überzeugenden pathophysiologischen Konzepten folgten, haben sich mittelfristig nicht hinreichend bewährt.

Die Kardiomyoplastie mit Skelettmuskel wurde 1985 in Paris entwickelt (13, 14). Bei diesem Verfahren werden die beiden Ventrikel mit einem Teil des Musculus latissimus dorsi ummantelt. Dabei wird der Muskel mit einem speziellen Schrittmacher stimuliert. Neben der Kompression der beiden Ventrikel sollte das Verfahren der Progression der Ventrikeldilatation dienen. Die Erfahrungen bei mehr als 1 000 Patienten zeigten keine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität oder Mortalität. Dieses Verfahren wurde vor einigen Jahren gänzlich aufgegeben.

Die sogenannte Batista-Operation (15) wurde 1995 von R. Batista entwickelt. Dieses Verfahren basiert auf der Annahme, daß ein normales Herz ein konstantes Verhältnis zwischen Muskelmasse und Radius besitzt. Ziel des Verfahrens ist es, das normale Verhältnis bei den extrem dilatierten Ventrikeln durch eine partielle Resektion im Bereich der Vorderwand wiederherzustellen. Zusätzlich wurde bei einigen Patienten eine Rekonstruktion der Mitralklappe durchgeführt. Trotz anfänglicher Verbesserung der Hämodynamik kam es bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Redilatation und einer Verschlechterung innerhalb der ersten 12 Monate nach der Operation. Ein weiteres Problem stellten die ventrikulären Rhythmusstörungen dar. Insgesamt wurde dieses Verfahren wieder verlassen, wobei anzumerken bleibt, daß es in einzelnen, sehr gut ausgewählten Fällen zu einem Langzeiterfolg führen kann (16-19).

Die Beobachtung, daß durch die dynamische Kardiomyoplastie einer progressiven Ventrikeldilatation vorgebeugt werden kann, bildete die theoretische Grundlage für die Entwicklung eines Geräts, das für die externe Unterstützung des dilatierten Herzens gedacht war (Acorn-Netz, oder Acorn CorCap cardiac support device) (20-22). In einer großen multizentrischen randomisierten Studie, die das Netz gegen Placebo verglich, konnte gezeigt

werden, daß dieses Unterstützungssystem trotz einer Verbesserung der Geometrie des linken Ventrikels und der Hämodynamik keine Verbesserung von Lebensqualität und Überlebenschancen mit sich bringt. Nur in der Gruppe der Patienten, bei denen gleichzeitig eine Rekonstruktion oder ein Ersatz der Mitralklappe durchgeführt wurde, zeigten die beiden Parameter eine signifikante Verbesserung (20, 23), womit deutlich wird, wie wichtig die Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz bei diesem Patientenkollektiv ist. Dieses Verfahren wird zur Zeit nicht als Operation der ersten Wahl bei Patienten mit DKMP empfohlen.

Eine weitere Operation, das „Myo-Splint“-Verfahren, basiert auf dem gleichen Prinzip wie die partielle Ventrikuloplastie, die dynamische Kardiomyoplastie oder das Acorn-Netz. Dabei werden drei Spieße durch das Myokard eingebracht und fixiert, um den Durchmesser des linken Ventrikels zu verringern und dadurch die Spannung zu vermindern (24, 25). Dieses Verfahren fand keinen Einzug in die Praxis.

1.2.4. Stammzellenimplantation

Die Implantation von Stammzellen bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie wurde mit einem gewissen Erfolg durchgeführt. Allerdings ist nicht endgültig bewiesen, ob die Stammzelleninjektion selbst oder die begleitende aorto-koronare Bypassoperation die Verbesserung bringt (26, 27). Die Implantation kann intraoperativ oder mittels intrakoronarer Katheterapplikation erfolgen. Mehrere randomisierte multizentrische Studien sind in Arbeit. Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sind die Erfahrungen gering. Unsere Arbeitsgruppe konnte keine Verbesserung der myokardialen Kontraktilität oder eine Erhöhung des Erholungspotentials des Myokards von Patienten mit DKMP und einem linksventrikulären Unterstützungssystem feststellen. Nur einer von 10 mit LVAD (Left Ventricular Assist Device) und Stammzellen behandelten Patienten konnte vom LVAD erfolgreich entwöhnt werden.

Allen diesen Verfahren ist zudem eigen, daß, abgesehen von ungünstigen Langzeitergebnissen, auch schon das Überleben der Operation abhängig ist von einem noch stabilen Zustand der kardialen Kompensation, bei dem man auch mit medikamentösen Konzepten heute Jahre der Besserung erzielen kann. Bei fortgeschrittenem chronischem Herzversagen und erst recht beim therapierefraktären drohenden oder gar eingetretenen kardiogenen Schock bleibt nur der

komplette Herzersatz oder die künstliche Übernahme der Herzfunktion durch mechanische Pumpen.

1.2.5. Herztransplantation

Die Herztransplantation kann heute bei richtiger Indikationsstellung und in den Händen erfahrener Teams gute Langzeitergebnisse erbringen, mit 10-Jahres-Überlebensraten von mehr als 50 % und guter Leistungsfähigkeit und Lebensqualität (28). Im Jahr 2005 wurden in Deutschland 374 Herztransplantationen durchgeführt, wobei 702 Patienten gelistet waren. Im selben Zeitraum verstarben im Land geschätzte 100 000 Menschen an akutem und weitere 300 000 an chronischem Herzversagen. Darunter sind sicherlich viele sehr alte Patienten, denen man eine große Operation nicht mehr zumuten sollte und würde, es trifft aber auch viele Tausende, die noch Jahre eines aktiven und sozial wichtigen Lebens vor sich hätten. Die Herztransplantation kommt damit nur einzelnen Patienten zugute, die das Glück haben, sich zum rechten Zeitpunkt in einer Klinik aufzuhalten, die für sie ein geeignetes Spenderherz findet, und bleibt damit sicher auf immer eine kasuistische Therapie. Dabei ist ihre Bedeutung als Stimulator vieler neuer Entwicklungen und als Richtschnur für andere Verfahren nicht hoch genug einzuschätzen.

2. Mechanische Kreislaufunterstützung, Stand der Technik

Die bittere Erfahrung der Transplantationsteams, immer wieder gerade junge Transplantationsanwärter unter ihren Händen versterben sehen zu müssen, erzwang geradezu die Anwendung von künstlichen Pumpsystemen, sowohl von „künstlichen Herzen“ als auch von Herzunterstützungssystemen, um Patienten bis zu einer späteren Transplantation am Leben zu erhalten, denn diese erfolgt am günstigsten dann, wenn der Patient Zeit hatte, sich von den Folgen eines kardiogenen Schocks zu erholen und die Wartezeit auf ein geeignetes Spenderherz zu überbrücken. Diese in den späten achtziger Jahren begonnene Überbrückung bis zur Transplantation bot erstmals die Möglichkeit, die bis dahin schon entwickelten mechanischen Pumpsysteme sinnvoll und regelmäßig anzuwenden. Seit 1986 bis Januar 2008 sind am Deutschen Herzzentrum Berlin über 1 600 Herztransplantationen durchgeführt worden. Bei über 300 dieser Patienten erfolgte die Herztransplantation nach einer Wartezeit auf das Spenderorgan von wenigen Tagen bis zu über vier Jahren, überbrückt mit künstlichen Herzpumpen. Unter dem Überbrückungskonzept wurden zahlreiche Erfahrungen gesammelt, zum einen, was die Erholungsfähigkeit des menschlichen Organismus vom Schock anbetraf, zum anderen über die originäre Pathophysiologie der künstlichen Systeme selbst. Schließlich konnten wir in mehr als 80 Fällen eine vollständige Restitution der Funktion des nativen Herzens unter temporärer Entlastung auch schwerstkranker Herzen durch eine Blutpumpe beobachten. Die Überbrückung löst das Hauptproblem der Transplantation nicht, nämlich die begrenzte Organverfügbarkeit: die Anzahl der benötigten Transplantate erhöht sich, und das Herz, das einem künstlich am Leben gehaltenen Patienten transplantiert wird, „fehlt“ dann einem anderen. Es wurde sogar gemutmaßt, daß die Ergebnisse der Transplantation nach Überbrückung schlechter seien als diejenigen der Primärtransplantation. Dies konnte mittlerweile eindeutig widerlegt werden (29). Mit dem Überbrückungskonzept wurde aber erreicht, daß

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

Für viele Patienten konnte somit die monate- bis jahrelange Wartezeit auf ein Transplantat mit künstlichen Herzpumpen erfolgreich überbrückt und eine langzeitige Hospitalisierung vermieden werden: zahlreiche Patienten konnten nach Hause entlassen werden und kamen damit gut im Alltags- und Berufsleben zurecht. Diese Behandlung markiert somit den Übergang von der temporären zur dauerhaften, permanenten Anwendung von „Kunstherzen“.

2.1. Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung

Die Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung verlief parallel zur Entwicklung der Herztransplantation. Im Jahr 1968 verwendete M. DeBakey zum ersten Mal erfolgreich ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) bei einer Patientin mit einem postoperativen Myokardversagen nach einem Doppelklappenersatz (30). 1970 begann das National Heart and Lung Institute (USA) ein Programm zur Entwicklung implantierbarer linksventrikulärer Unterstützungssysteme. Als Ergebnis dieser Bemühungen wurde 1978 das erste LVAD bei einem jungen Patienten zur Überbrückung bis zur Herztransplantation implantiert. Am Anfang stand auch die Entwicklung eines geeigneten, das heißt ausreichend gering thrombogenen Rohstoffs zur Herstellung der „Kunstherzventrikel“ (31). In der Folge wurden Ende der siebziger und in den frühen achtziger Jahren mehrere mechanische Unterstützungssysteme erstmalig klinisch angewendet, meist für die Überbrückung bis zur Herztransplantation.

2.2. Unterteilung der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme

Die mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme (MCS-Systeme) werden nach vier voneinander unabhängigen Kriterien unterteilt. Je nach Dauer der Unterstützung werden sie in kurz- und langfristige Systeme unterteilt.

Nach ihrem Prinzip der Blutbeförderung werden die MCS-Systeme in folgende Gruppen unterteilt:

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

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

Je nachdem, welcher Ventrikel unterstützt wird, werden die Systeme als linksventrikulär (LVAD), rechtsventrikulär (RVAD) oder biventrikulär (BVAD) bezeichnet.

Weiterhin können die Systeme extrakorporal liegen oder implantierbar sein. Wenn das Herz explantiert und durch das mechanische Kreislaufunterstützungssystem komplett ersetzt wird, bezeichnet man das System nicht mehr als „ventrikuläres Unterstützungssystem“, sondern als in eine eigene Gruppe eingruppiertes „Total Artificial Heart“ (TAH). Die hier vorgestellte Klassifikation der MCS-Systeme basiert auf dem heutigen Stand der Entwicklung, wobei bei einigen Kriterien die Einteilungen ineinander übergehen, zum Beispiel bei der Dauer der Anwendung. Einige Ausnahmen lassen sich nicht eindeutig eingruppiieren, wie zum Beispiel eine extrakorporale BVAD-Implantation nach Herzresektion infolge eines massiven Myokardinfarkts oder eines nicht resektablen Tumors, mit Annähen der Kanülen an die Aorta ascendens bzw. Pulmonalarterie und an die Manschetten aus den beiden Vorhöfen (entspricht funktionell einem TAH). Tabelle 1 zeigt die Unterstützungssysteme, die bis zum 1.1.2008 im Deutschen Herzzentrum Berlin angewandt wurden.

Typ	Anzahl	Dauer der Anwendung	Mögliche Konfiguration	Typ des Blutflusses	Plazierung
Bücherl Heart	2	Langzeit	TAH	Pulsatil	Implantierbar
Berlin Heart	645	Langzeit	BVAD/RVAD/LVAD	Pulsatil	Extrakorporal
Novacor LVAS	116	Langzeit	LVAD	Pulsatil	Implantierbar
HeartMate I	23	Langzeit	LVAD	Pulsatil	Implantierbar
MicroMed VAD	40	Langzeit	LVAD	Axial	Implantierbar
Abiomed BVS 5000	47	Kurzzeit	BVAD/RVAD/LVAD	Pulsatil	Extrakorporal
Arrow LionHeart	6	Langzeit	LVAD	Pulsatil	Implantierbar
Impella	33	Kurzzeit	BVAD/RVAD/LVAD	Axial	Implantierbar
INCOR	159	Langzeit	LVAD	Axial	Implantierbar
DuraHeart	9	Langzeit	LVAD	Zentrifugal	Implantierbar
HeartMate II	18	Langzeit	LVAD	Axial	Implantierbar
CorAide	1	Langzeit	LVAD	Zentrifugal	Implantierbar
Cardiowest	30	Langzeit	TAH	Pulsatil	Implantierbar
Levitronix	43	Kurzzeit	BVAD/RVAD/LVAD	Zentrifugal	Extrakorporal
Jarvik 2000	6	Langzeit	LVAD	Axial	Implantierbar
Kombination	8	Langzeit	BVAD	Beide	Beide
Total	1178				

BVAD – biventrikuläres Unterstützungssystem, Kombination: BerlinHeart oder Levitronix wurden als RVAD mit verschiedenen LVAD bei einem Rechterzversagen verwendet; LVAD – linksventrikuläres Unterstützungssystem, RVAD – rechtsventrikuläres Unterstützungssystem, TAH – total artificial heart

Tabelle 1. Verschiedene Unterstützungssysteme, die im Deutschen Herzzentrum Berlin von 1987 bis zum 1.1.2008 implantiert wurden. Die Systeme sind in der Reihenfolge ihrer Einführung in die Klinik dargestellt.

2.3 Prinzipien der mechanischen Kreislaufunterstützung

Die erste Generation auf breiterer Basis in die klinische Anwendung eingeführter kardialer Assist-Systeme waren para- oder extrakorporale, pulsatile und pneumatisch angetriebene Blutpumpen. Im Kern bestehen pulsatile Systeme aus einer Blutpumpe, die durch Kompression eines blutgefüllten Sacks einen pulsatilen Blutfluß erzeugt. Mit dem Herzen verbunden sind die Blutpumpen über Kanülen, die in die Herzhöhlen (rechter Herzvorhof, linker Herzvorhof oder linker Ventrikel) eingebracht werden und das Blut dort abdrainieren; die Blutpumpen werfen das Blut dann in die großen zentralen Gefäße (Aorta, Arteria pulmonalis) über entsprechende Verbindungen (Kanülen, Gefäßprothesen) aus. Die Blutflußrichtung wird dabei durch in den Ein- und Auslaßstutzen eingearbeitete mechanische Herzklappenprothesen bestimmt. Pneumatisch betriebene Blutpumpen erfordern die perkutane Ausleitung der mit dem Herzen verbundenen Kanülen, an welche dann die parakorporal plazierten Blutpumpen konnektiert werden. Die Bewegung des Kunstventrikels erfolgt durch Druckluft aus einer externen Steuereinheit (Kompressor, Steuerung). Bereits Ende der siebziger Jahre hatte W.S. Pierce von der Pennsylvania State University in Hershey, Pennsylvania, USA ein solches pneumatisches parakorporales Pumpsystem (Pierce-Donachey-VAD) entwickelt und klinisch angewendet (32, 33). Seit 1982 stand das mit Pierce-Donachey-Pumpen ausgestattete Thoratec Ventricular Assist Device (Thoratec Corp., Woburn, California, USA) (34, 35) zur breiteren klinischen Anwendung zur Verfügung. Seit 1988 wurde das parakorporale Berlin-Heart-Unterstützungssystem (Berlin Heart AG, Berlin, Deutschland), vor allem als Überbrückung bis zur Herztransplantation, bei mehr als 1 000 Patienten angewendet (36). Die Blutpumpen des Berlin-Heart-Systems sind seit 1994 mit einer Camedia[®]-Heparin-Beschichtung ausgestattet. Seit 1992 wurde das extrakorporale pneumatische System Abiomed BVS 5000 (Abiomed Inc., Danvers, Massachusetts, USA) weltweit über 6 000-mal verwendet (37). Bei diesem System werden die Blutpumpen auf einem Ständer neben dem Patientenbett betrieben. Alle genannten pneumatisch betriebenen Systeme können als rechts- (RVAD), links- (LVAD) oder biventrikuläres (BVAD) Unterstützungssystem eingesetzt werden. Als Neuentwicklung gilt das System AB5000, welches vor kurzem in die Klinik eingeführt wurde. Es entspricht in Funktionsprinzip und Aufbau den Systemen Berlin Heart Excor und Thoratec.

Als implantierbare elektrisch betriebene Blutpumpen wurden 1984 Novacor und 1986 HeartMate I (zuerst pneumatisch und dann elektrisch betrieben) in die Klinik eingeführt. Das System Novacor N100 LVAS (World Heart Inc., Oakland, California, USA) (38) wurde seitdem weltweit bei über 3 000 und das TCI HeartMate System (Thoratec Corp., Woburn,

Massachusetts, USA) (39) bei über 5 000 Patienten implantiert. Beiden Systemen gemeinsam ist die intrakorporale Position der Blutpumpe in eine hinter dem linken Musculus rectus abdominis zu schaffenden Tasche. Die perkutane Ausleitung einer kombinierten Steuerungs- und Energieversorgungsleitung, welche die implantierte Blutpumpe an die vom Patienten am Körper getragenen externen Controller und Batterie-Packs konnektiert, ist bei diesen Systemen jedoch weiter notwendig. An der Schwelle zum dritten Jahrtausend wurden Blutpumpen in die klinische Anwendung eingeführt, die einen nicht pulsatilen kontinuierlichen Blutfluß liefern und als Axialflußpumpen bezeichnet werden: das Micromed DeBakey LVAD (Micromed Technology Inc., Houston, Texas, USA) (40, 41), das Jarvik 2000 LVAD (Jarvik Heart Inc., New York, New York, USA) (42, 43), und das HeartMate II LVAD (Thoratec Corp., Woburn, Massachusetts, USA) (44, 45). Die weltweit erste klinische Anwendung eines kontinuierlichen Fluß-LVAD fand 1998 mit der Implantation des DeBakey LVAD zur Überbrückung bis zur Herztransplantation im Deutschen Herzzentrum Berlin statt (46). Die Blutbewegung erfolgt bei den drei letztgenannten Systemen durch eine mit hoher Umdrehungszahl rotierende Schraube (Impeller); als linksventrikuläres Assist-System wird das Blut bei diesen Pumpen vom Apex des linken Ventrikels dann, je nach Implantationstechnik, in die Aorta ascendens (mediane Sternotomie) oder in die thorakale Aorta descendens (linkslaterale Thorakotomie) ausgeworfen (47). Dieses Konstruktionsprinzip erlaubt eine im Vergleich zu den vorher genannten pulsatilen Blutpumpen sehr kompakte Bauweise mit deutlich verringerter Größe und Gewicht der Blutpumpen (zwischen 100 und 200 g), den Verzicht auf in die Blutpumpe zu inkorporierende Herzklappen, einen geringeren Energiebedarf und eine vereinfachte Steuerung der Blutpumpe. Alle letztgenannten Systeme bedürfen gleichfalls noch der perkutanen Ausleitung einer kombinierten Steuerungs- sowie Energieversorgungsleitung, welche bei allen Systemen im Oberbauch und beim Jarvik 2000 LVAD bei einigen Patienten links retroaurikulär am Hinterkopf ausgeführt und mit dem vom Patienten am Körper getragenen Controller und Batterie-Pack konnektiert wird. Das Incor LVAD (Berlin Heart AG, Berlin, Deutschland) ist die erste magnetisch gelagerte axiale Pumpe, die im Juni 2002 im Deutschen Herzzentrum Berlin zum ersten Mal zur klinischen Anwendung kam (48). Der Impeller wird in einem Magnetfeld stabilisiert, so daß kein Kontakt zwischen ihm und dem Korpus der Pumpe besteht. Das System ermöglicht einen dauerhaften Betrieb ohne Abnutzung oder Notwendigkeit eines Ersatzes. Mittlerweile werden die axialen und zentrifugalen implantierbaren Pumpen bevorzugt implantiert mit einer weltweiten Erfahrung, die sich der mit den pulsatilen Systemen angleicht. Die Einteilung der Pumpen wird nach folgenden Prinzipien vorgenommen:

Energieumwandlung:

- Elektropneumatisch
- Elektrohydraulisch
- Elektromagnetisch
- Elektromechanisch
- Thermomechanisch

Dauer des Einsatzes:

Temporär:

- Tage
- Monate oder Jahre

Permanent

Funktion:

Unterstützung des Herzens:

- Linksventrikulär
- Rechtsventrikulär
- Biventrikulär

Ersatz des Herzens

Auf Abbildung 2 werden verschiedene Blutpumpen dargestellt, die zur Zeit weltweit im klinischen Einsatz sind. Das Schema umfasst Pumpen mit verschiedenen Funktionsprinzipien und Plazierungen.

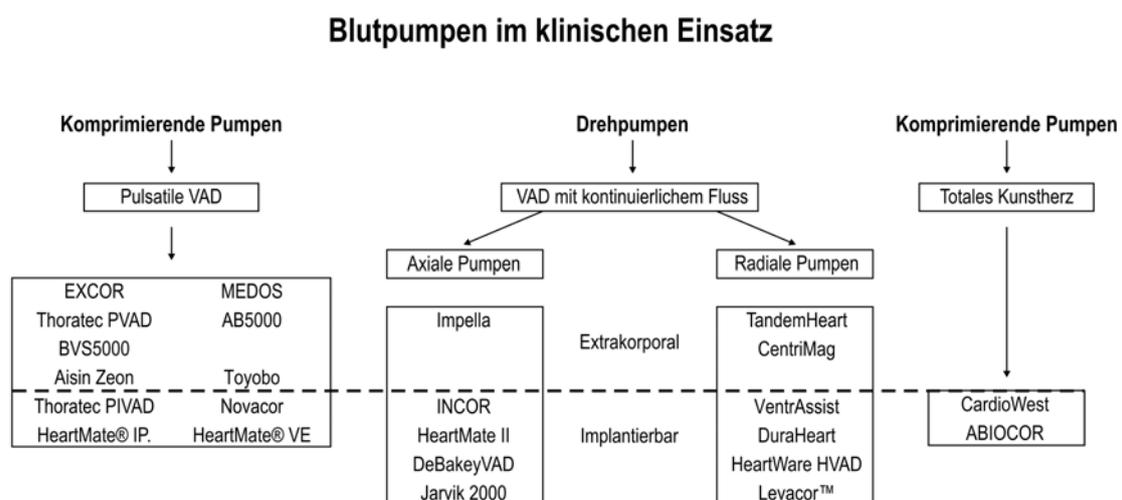


Abbildung 2. Unterteilung der Pumpen nach Funktionsprinzip und Platzierung

2.4. Transkutaner Energietransfer

Weitere Entwicklungen stellen die zentrifugalen bzw. radialen Pumpen dar. Diese Pumpen arbeiten mit dem gleichen Prinzip einer kontaktfreien Lagerung wie der Impeller. Dieser wird entweder magnetisch (DuraHeart, Terumo Heart, Inc., Ann Arbor, Michigan, USA) oder hydrodynamisch (Ventrassist, Ventracor Limited, Chatswood, Australia) gelagert. Bei dem zentrifugalen LVAD HeartWare (HeartWare Ltd. Sydney, Australia) wird eine passive magnetische und eine aktive hydrodynamische Lagerung des Impellers angewandt. Die elektrisch betriebene Mikroaxialflußblutpumpe (6,4 mm Außendurchmesser) Impella Recover (Impella Cardiotechnik AG, Aachen, Deutschland) liefert einen kontinuierlichen Blutfluß von bis zu 4,5 l/min bei 32 000 Umdrehungen/min (49). Sie wurde als kurzfristig anwendbares (ca. 7 Tage Betriebsdauer) intrakardiales linksventrikuläres Unterstützungssystem konzipiert. So wird die Blutpumpe über eine an die Aorta ascendens anastomosierte Gefäßprothese appliziert und nach retrograder Passage der Aortenklappe im Kavum des linken Ventrikels plaziert. Ein Kabel zur Energieversorgung und Steuerung wird perkutan am Thorax ausgeleitet und mit einer mobilen Steuerungskonsole verbunden. Die Pumpe hat ihre Effektivität gezeigt und weite Verbreitung, besonders bei Patienten mit kardiogenem Schock nach herzchirurgischem Eingriff, gefunden. Eine noch kleinere Modifikation erlaubt die Implantation der Pumpe im Katheterlabor über einen peripheren Zugang und unterstützt den Kreislauf mit bis zu 2,5 l/min.

Zwei komplett implantierbare Kunstherzsysteme, bei denen neben der Blutpumpe auch die Steuereinheit und eine Reservebatterie mitimplantiert werden, wurden für eine permanente Unterstützung entwickelt. Dieses Prinzip erlaubt eine für 30 bis 60 Minuten völlige Unabhängigkeit des Patienten von der Strom40

quelle. Mit dem System ist auch Duschen oder Schwimmen möglich. Der zweite wesentliche Vorteil ist die niedrige Infektionsrate, die aus der Abwesenheit von die Haut penetrierender Kabel resultiert (50-52). Diese beiden Eigenschaften sind die wesentlichen Probleme, die die Lebensqualität der Patienten mit Unterstützungssystem einschränken. Die Energiezufuhr erfolgt bei beiden Systemen durch ein transkutanes Energietransmissionssystem (TETS), mit dem die elektrische Energie ohne Verletzung der Haut von einer extern aufgelegten Spule zu einer darunter subkutan implantierten per Induktion in den Körper geleitet wird. Das von der Pennsylvania State University in Hershey, Pennsylvania, USA entwickelte elektrisch betriebene permanente pulsatile Linksherzunterstützungssystem LionHeart-LVAS (Arrow Intl., Reading, PA, USA) wurde zwar bei einigen Patienten erfolgreich eingesetzt, zeigte aber nicht die für ein

dauerhaftes System notwendige Zuverlässigkeit und wurde nicht in die klinische Anwendung gebracht. Das von der Firma Abiomed entwickelte elektrisch betriebene totale Kunstherz AbioCor Replacement Heart (Abiomed Inc., Danvers, MA, USA) (51, 53-55) befindet sich nach wie vor in der klinischen Erprobungsphase. Einige Firmen arbeiten an den neuen TETS. Die Erfahrung zeigte, daß die Infektionsrate im wesentlichen von der Grösse des Pumpsystems und der dafür benötigten Tasche abhängig ist (50). Sollte es gelingen, ein zuverlässiges TETS zu entwickeln und die Miniaturisierung der axialen Pumpen mit den Vorteilen des TET-Systems zu verbinden, würde es die Akzeptanz der Systeme bei den Patienten erheblich steigern und die Komplikationsrate deutlich senken.

2.5. Indikationen und Ergebnisse in der Anwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme, Stand der Forschung

2.5.1. Akutes Herzversagen mit kardiogenem Schock

Nach akutem Myokardinfarkt infolge einer Myokarditis oder nach einem Herzeingriff kann es zum akuten Herzversagen mit nachfolgendem kardiogenem Schock kommen. Die Prognose ist überaus kritisch: Eine Mortalität zwischen 40 % und 80 % ist zu erwarten (3, 56-60). Etwa 4 – 6% aller Patienten mit akutem Myokardinfarkt und 0,5 – 2% aller Patienten nach Herzeingriffen entwickeln ein akutes Herzversagen mit kardiogenem Schock, das unter Anwendung konventioneller Therapeutika (differenzierte Katecholamintherapie, intraaortale Ballonpulsation) refraktär bleibt. Für die Situation des postoperativen Herzversagens stellt sich die Frage der Implantation eines Kreislaufunterstützungssystems, wenn die Separation des Kranken von der intraoperativ angewendeten Herz-Lungen-Maschine unter Einsatz letztgenannter Maßnahmen nicht möglich ist. Neuere Behandlungsstrategien konnten eine Verbesserung der bekannt ungünstigen Prognose (61-65) des postoperativen Herzversagens nachweisen oder lassen eine Verbesserung erwarten (59). Wurden nämlich solche Patienten in ein strukturiertes klinisches Behandlungsprotokoll eingebunden und damit ihr Management entlang nachgewiesener klinischer Ergebnisse gestaltet (60, 66) oder wurde frühzeitig der Einsatz adäquater implantierbarer Unterstützungssysteme mit zügiger Anbindung der Patienten an Herztransplantationsprogramme gewählt (66, 67), konnten die Überlebensraten von 20 – 30 % auf 43 – 74 % verbessert werden. Eine weitere Entscheidungshilfe liefert eine am Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführte retrospektive multivariate Analyse intraoperativer klinischer

Befunde nach Separation der Patienten von der Herz-Lungen-Maschine und während Anwendung der intraaortalen Ballongegenpulsation (59). Eine notwendige Zufuhr von Adrenalin mit mehr als 0,5 µg/kg/min, ein linksatrialer Druck von mehr als 15 mm Hg, eine Diurese von weniger als 100 ml/h und eine gemischt venöse Sauerstoffsättigung von weniger als 65 % waren in dieser Situation statistisch eng assoziiert mit Frühsterblichkeit. Nur bei Abwesenheit dieser Parameter war die Überlebensrate mit mehr als 80 % zufriedenstellend; bei Persistenz von ein bis zwei Parametern lag die Überlebensrate bei nur noch knapp über 50 %, darüber hinaus sank die Überlebensrate auf unter 30 %. Nach unserer Auffassung besteht die Indikation zur Implantation eines Kreislaufunterstützungssystems bei Persistenz von ein bis zwei der vorgenannten Parameter unter Berücksichtigung des individuellen Patientenprofils (Alter, Begleiterkrankungen). Die potentielle Regenerationsfähigkeit des Herzens bei postoperativem Herzversagen oder nach akutem Myokardinfarkt beeinflusst die Auswahl des zu implantierenden Unterstützungssystems. Gegenwärtig bevorzugen wir in diesen Situationen die Implantation des für die temporäre Anwendung (bis ca. 2 Wochen) ausgelegten extrakorporalen, magnetisch-hydrodynamisch gelagerten zentrifugalen Pumpsystems Levitronix (68, 69) in LVAD-, aber häufig in BVAD-Konfiguration, auch weil häufig die Pathophysiologie des Herzversagens zur Anwendung eines biventrikulären Pumpsystems Anlaß gibt. In solchen Fällen erfolgt die Implantation der Berlin-Heart-Excor-Kanülen (gedacht für einen dauerhaften Einsatz), verbunden mit dem kurzfristigem System Levitronix. Bei linksventrikulärem Pumpversagen ist in diesen Fällen die Anwendung der Impeller-Recover-Mikroaxialflußpumpe (Abiomed, Danvers, Massachusetts, USA) oder des transkutanen transeptalen TandemHeart LVAD (Cardiac Assist, Inc., Pittsburgh, Pennsylvania, USA) alternativ zu erwägen (70, 71). Ist nach Implantation des Levitronix-Systems im weiteren postoperativen Verlauf eine myokardiale Erholung nicht erkennbar, so muss die Indikation zum Wechsel auf ein langfristiges Unterstützungssystem überprüft werden. Solche weitergehenden Maßnahmen sind nur dann indiziert, wenn unter der primären Assist-Therapie eine erkennbare Erholungstendenz sekundärer Organfunktionen – auch der zerebralen Funktion – eingetreten ist und der Patient ein Kandidat für eine langfristige mechanische Kreislaufunterstützung ist (72). Das im Deutschen Herzzentrum Berlin erarbeitete Protokoll zur Behandlung des myokardialen Versagens nach einer Herzoperation ist auf Abbildung 3 dargestellt.

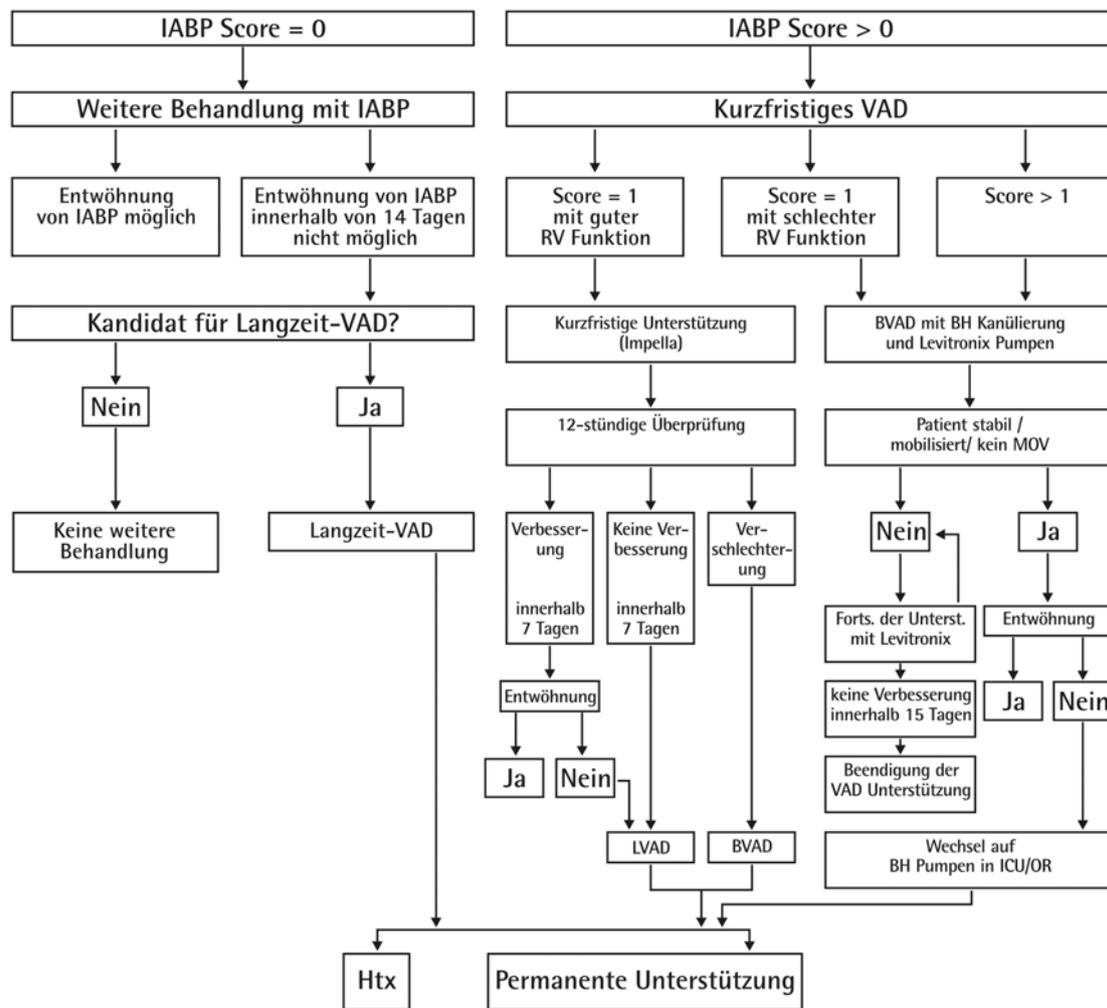


Abbildung 3. Protokoll der Stufentherapie von Patienten mit Herzversagen nach einer Herzoperation

2.5.2. Überbrückung bis zur Herztransplantation

Erfahren Patienten, die bereits gelistet oder prinzipiell für eine Herztransplantation geeignet sind, eine weitere Verschlechterung ihrer Herzfunktion, besteht die Indikation zur Implantation eines langfristigen Herzunterstützungssystems zur Überbrückung bis zur Verfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans. Häufig muss die Implantation einer künstlichen Blutpumpe notfallmäßig erfolgen, wenn sich bei solchen Patienten die hämodynamische Situation trotz maximaler kardioaktiver Medikation derart rapide verschlechtert, daß innerhalb von Stunden oder Tagen mit dem Eintritt des Todes gerechnet werden muss. All unsere wissenschaftlichen und klinischen Bemühungen sind darauf gerichtet, solche Situationen vorherzusagen und zu

vermeiden. In unserer Arbeit konnten neurohumorale und inflammatorische Marker einer derartigen Dekompensation gefunden werden, die den Zusammenhang zwischen beiden Prozessen deutlich zeigen (73). Dringlich indiziert ist die Implantation eines Kreislaufunterstützungssystems bei diesen Patienten, wenn unter stationärer Behandlung und mit optimaler medikamentöser Therapie zwar marginale, aber noch stabile Kreislaufverhältnisse sowie eine ausreichende Organperfusion bestehen. Diese Patienten sind durch die dauerhafte Immobilität und Hospitalisierung, das Risiko einer akuten kardialen Dekompensation oder eines plötzlichen Herztodes sowie die stark verminderte Überlebenschance während der Wartezeit auf eine Herzübertragung gefährdet. Ein implantierbares linksventrikuläres Unterstützungssystem bietet dem Patienten wesentlich mehr Lebensqualität und ist mit einem geringeren Infektionsrisiko verbunden. Der geeignete Zeitpunkt für die Implantation eines LVAD, das heißt noch bevor ein biventrikuläres Herzversagen mit nachfolgendem kardiogenem Schock eintritt, kann mit Hilfe von einigen Parametern, die durch unsere Arbeitsgruppe bestimmt wurden, genau vorhergesagt werden (74). Die Frage, welches System bei diesen Patienten – ein bi- oder linksventrikuläres – am besten geeignet ist, wurde durch unsere Arbeitsgruppe weitgehend untersucht und beantwortet. Bestimmte echokardiographische, hämodynamische und serologische Parameter können die Notwendigkeit eines BVAD oder TAH bestimmen (74).

Weltweit liegen hinreichend klinische Erfahrungen mit dem Überbrückungsverfahren unter Anwendung des parakorporalen pneumatisch betriebenen Berlin Heart Excor und Thoratec-VAD (34, 75-81) sowie der implantierbaren elektrisch betriebenen Linksherzunterstützungssysteme Novacor N100 (82-85) und TCI HeartMate (86-90) vor. Mit Hilfe dieser Systeme wurden mehrere Tausend Patienten gerettet. Die neuen kontinuierlichen Pumpen wie Jarvik 2000 (91-95), Incor (48), HeartMate II (96-98), MicroMed DeBakey VAD (40, 99), Therumo DuraHeart (100), Ventacor (101) wurden bei mehreren Tausend Patienten erfolgreich eingesetzt. Regelmäßig konnten etwa 65 – 75 % aller initial mit einem Unterstützungssystem versorgten Patienten der späteren Herztransplantation zugeführt werden; etwa 70 – 85 % der transplantierten Patienten sind Langzeitüberlebende dieser komplexen Therapieform (102). Am Deutschen Herzzentrum Berlin sind bis Ende des Jahres 2007 bei insgesamt 280 Patienten mit ursprünglich katecholaminpflichtigem terminalem Herzversagen und kardiogenem Schock über ein Überbrückungsverfahren Transplantationen durchgeführt worden. Die Frühmortalität nach Herztransplantation lag bei Patienten nach vorangegangener Implantation eines LVAD bei 13,4 % und nach vormaliger Implantation eines biventrikulären Herzunterstützungssystems

(Berlin-Heart-BVAD) bei 24,5 %. Die mit VAD behandelten Patienten waren sämtlich katecholaminpflichtig und über die Hälfte in einem protrahierten kardiogenen Schock mit einer Lebenserwartung von nur einigen Tagen bis Wochen. Auch die stabilen Patienten auf der Warteliste wiesen eine höhere Mortalität auf als die, die mit einem VAD bis zur Herztransplantation unterstützt wurden (29). Die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten dieser Patienten waren vergleichbar oder sogar besser als bei denen, die primär herztransplantiert wurden ((103), (29, 104).

2.5.3. Überbrückung bis zur Erholung der Funktion des nativen Herzens

Eine myokardiale Erholung nach VAD-Implantation tritt bei verschiedenen Patienten auf. Am ehesten wird eine solche Erholung bei Patienten erwartet, die das System infolge eines myokardialen Versagens nach einer Herzoperation erhalten haben. Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde zum 1.1.2008 bei 81 Patienten in solcher Situation das VAD erfolgreich explantiert (103). Weiterhin tritt eine myokardiale Erholung bei Patienten mit einer akuten und fulminanten Myokarditis auf. Nach unserer Erfahrung kann bei einer akuten Myokarditis eine VAD-Implantation durch eine optimale medikamentöse Therapie einschließlich Stoßtherapie mit Prednisolon und inotrope Unterstützung zumeist vermieden werden.

Zum ersten Mal weltweit konnte am Deutschen Herzzentrum Berlin gezeigt werden, daß bei einigen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nach Implantation eines Linksherzunterstützungssystems eine weitreichende funktionelle Restitution des nativen Herzens eintritt, die es gestattet, ein zuvor bei kardiogenem Schock implantiertes LVAD zu explantieren (105). Seit 1995 konnte bei insgesamt 36 Patienten mit der Diagnose dilatative Kardiomyopathie ein zuvor implantiertes LVAD explantiert werden. Wir sahen die Indikation zur Entfernung des Unterstützungssystems als gegeben, wenn echokardiographisch der Nachweis einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $> 45\%$, eines diastolischen Innendurchmessers des linken Ventrikels von $< 55\text{ mm}$ und eine maximale systolische Kontraktionsgeschwindigkeit der linksventrikulären Wand von $> 8\text{ cm/s}$ unter der Bedingung eines kurzfristigen Stopps des Unterstützungssystems erbracht werden konnte. Bei den 36 Patienten konnte in 18 Fällen eine dauerhafte Erholung der Herzfunktion bis heute über 10 Jahre dokumentiert werden; in einem Drittel der Fälle erforderte eine im späteren Verlauf eintretende Verschlechterung der Herzfunktion die Durchführung einer Herztransplantation oder eine erneute LVAD-Implantation.

Weltweit konnten diese Erfahrungen durch die Arbeitsgruppe um M. Yacoub aus England bestätigt werden (106, 107). Die beobachtete Reduktion des linksventrikulären Durchmessers und die Zunahme der kontraktilen Funktion des nativen Herzens förderten die Hypothese, daß die dauerhafte komplette Entlastung des linken Ventrikels mittels eines Linksherzunterstützungssystems ein „Reverse Remodeling“ des linken Ventrikels ermöglichte. In jüngster Zeit konnten Verbesserungen der kontraktilen Funktion des nativen Herzens und eine Abnahme der myokardialen Fibrosierung unter Anwendung eines LVAD auch von anderen Forschungsteams nachgewiesen werden (106, 108, 109). Die pathophysiologischen, biochemischen und zellulären Mechanismen, die einer solchen Restitution zugrunde liegen, sind derzeit noch unklar und sind Gegenstand unserer weiteren Forschungsaktivitäten. Die Arbeitsgruppe um M. Yacoub zeigte eine Verbesserung der myokardialen Erholung durch Anwendung des β -Agonisten Clenbuterol (106, 108). Inwieweit diese vielversprechenden Ergebnisse durch die Erfahrung in anderen Zentren bestätigt werden, bleibt abzuwarten. Weiterführende klinische Studien werden zur Zeit im Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt.

2.5.4. Überbrückung bis zum Erreichen einer Transplantabilität

Bei einigen Patienten bestehen Kontraindikationen für eine Herztransplantation. Während einige Kontraindikationen wie Alter oder schwere Diabetes mellitus nicht mehr reversibel sind, können andere mit Hilfe von mechanischer Kreislaufunterstützung überwunden werden und die Patienten einen Transplantationsstatus erreichen. Bei kardiogenem Schock mit nachfolgendem Multiorganversagen kann die mechanische Kreislaufunterstützung (MCS) zur Erholung der Organfunktion durch das Aufrechterhalten des Herzzeitvolumens beitragen. Nachdem die Organfunktion sich gebessert hat, wird der Patient erneut für die Herztransplantation evaluiert (72). Bei Patienten mit einem malignen Tumor und einer durch die Chemotherapie bedingten Kardiomyopathie wird durch die MCS die Zeit überbrückt, bis eine erforderliche Tumorfreiheit besteht (110). Bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie kann in den meisten Fällen eine LVAD-Implantation durch eine Nachlastsenkung für den rechten Ventrikel eine dauerhafte Senkung des pulmonalen Blutdrucks erreichen, so daß eine Herztransplantation (HTx) mit gutem Erfolg möglich ist (88, 110, 111).

2.5.5. Permanente mechanische Kreislaufunterstützung

Wir sind heute mit einer stetig wachsenden Anzahl chronisch schwer herzinsuffizienter Patienten konfrontiert, die nach den Erfahrungen der thorakalen Transplantationsmedizin der letzten 15 Jahre nur mit vergleichsweise eingeschränkter Aussicht auf Erfolg durch eine Herztransplantation therapiert werden können: Patienten mit mindestens einem vorangegangenen Herzeingriff, mit einem Lebensalter jenseits von 60 Jahren und Patienten mit erheblichen Begleiterkrankungen, die im vorgerückten Lebensalter zunehmend an Bedeutung gewinnen, wie etwa eine schwere allgemeine arterielle Gefäßerkrankung, Diabetes mellitus mit sekundärer Organschädigung, Adipositas oder bestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen. In vielen dieser Fälle besteht aufgrund einer Kombination dieser Probleme oder ihres individuellen klinischen Schweregrades bereits eine Kontraindikation zur Herztransplantation. Die Inzidenz der Fälle von terminalem Herzversagen in dieser Patientengruppe übersteigt die gegenwärtig mit einer Herztransplantation abzufangenden Fallzahlen bei weitem. Nach den Erhebungen der American Heart Association liegt in den USA die Inzidenz von Herzversagen in der Altersgruppe über 65 Jahre bei 1 % der Bevölkerung; die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patientengruppe liegt unter 50 %, die Inzidenz eines plötzlichen Herztodes ist sechs- bis neunfach erhöht im Vergleich zur Normalpopulation. Vor diesem Hintergrund wurde die Entwicklung langfristig anwendbarer und voll implantierbarer Blutpumpen vorangetrieben mit dem Ziel, eine permanente Herzunterstützungs- oder Herzersatztherapie als Alternative zur Herztransplantation anzubieten. Die Ergebnisse einer in den USA prospektiv randomisierten multizentrischen Studie konnten diesen therapeutischen Ansatz stützen. Die unlängst veröffentlichte Studie REMATCH-Trial (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) (90) konnte belegen, daß bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Anwendung eines Linksherzunterstützungssystems der medikamentösen Behandlung hinsichtlich aller Endpunkte der Untersuchung deutlich überlegen war (48%ige Reduktion der Mortalität, Verlängerung des medianen Überlebens von 408 vs. 150 Tagen, Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit und emotionalen Situation, Verbesserung der medianen NYHA-Klassifikation mit LVAD NYHA II vs. NYHA IV mit medikamentöser Therapie). In einer Untergruppe der untersuchten Patientenpopulation, nämlich bei Patienten mit einem Lebensalter unter 60 Jahren (n = 13), lag die 1-Jahres-Überlebensrate unter Anwendung eines Linksherzunterstützungssystems gar bei 74 %, was die Untersucher zu der Schlußfolgerung veranlasste, daß die Zeit gekommen sei, eine prospektive Untersuchung zu den Effekten einer Langzeit-Assist-Anwendung gegen die Herztransplantation durchzuführen. Die Anforderungen an künstliche Blutpumpen, die zum

permanenten Herzersatz entwickelt werden, sind höher als bei allen bisher im breiteren klinischen Einsatz befindlichen genannten Systemen: Die Konstruktion der Blutpumpe sollte im Prinzip eine störungsfreie Funktion von mindestens 5 Jahren gewährleisten; die Pumpsysteme sollten vollständig intrakorporal implantierbar sein, um ein Maximum an Sozialisation und Mobilisation für den Patienten zu ermöglichen; die Energieversorgung sollte durch die intakte Haut erfolgen; die Blutpumpen sollten eine sichere und einfache Bedienbarkeit aufweisen, da sie von den Patienten im Alltagsleben selbst bedient werden müssen. Eine weitere Größen- und Gewichtsreduktion der vom Patienten mitzuführenden extrakorporalen Komponenten ist, ausgehend vom gegenwärtigen Stand, wünschenswert. Die Leistungsdauer der implantierten Reservebatterien muss gesteigert werden. Eine Möglichkeit der elektronischen perkutanen Auslesbarkeit der Funktion der Blutpumpe und die Übertragung der gewonnenen Daten per Modem oder Satelliten an das Service- und Support-Team sind weitere Anforderungen. Die bislang gewonnenen klinischen Resultate unter Einsatz der ersten für einen dauerhaften Einsatz konzipierten implantierbaren Systeme, die technisch bereits weitestgehend die voranstehend geforderten Leistungsmerkmale aufweisen (LionHeart-LVAS und AbioCor-Kunstherz), lassen noch keine definitive Beurteilung ihres Leistungspotenzials zu. Das LionHeart-LVAS wurde seit Oktober 1999 bei jetzt 23 Patienten – vor allem in großen europäischen Herzzentren – implantiert; einige Patienten überlebten zwei bis drei Jahre nach LVAD-Implantation. Aufgrund technischer Mängel wurde das Kunstherz vom Markt genommen. Das AbioCor-Kunstherz wurde am 2. Juli 2001 erstmals in Louisville, Kentucky, USA implantiert. Der erste Patient lebte 151 Tage und verstarb an einer intraabdominellen Blutung. Insgesamt wurden 14 Patienten behandelt, keiner überlebte länger als zwei Jahre. Daß die bisherigen Implantationen dieser beiden Systeme nur von einem Teil der Patienten – wie angestrebt – überlebt wurden, liegt an der besonders hohen Morbidität der initialen Studienpatienten. Es traten vereinzelte Fälle von technischem Versagen auf. Die gute Lebensqualität bei den langfristig Überlebenden veranschaulicht, was mit diesem Konzept erreichbar ist, wenn weniger terminale und multimorbide Kranke eingeschlossen werden können. Weitere Entwicklung in Bezug auf die Dauer des Einsatzes bieten die Pumpen mit kontinuierlichem Blutfluß.

2.5.6. Herzunterstützung bei Neugeborenen und Kindern

Ein akutes Herzversagen mit kardiogenem Schock im Säuglings- oder Kindesalter tritt ein infolge akuter Myokarditis, bei dilatativer Kardiomyopathie, nach Herzeingriffen oder als

Spätfolge kongenitaler Vitien. Die Kreislaufunterstützungstherapie im Neugeborenen-, Säuglings- oder Kleinkindalter war lange Zeit durch das Fehlen adäquater Systeme limitiert; statt dessen wurde vielfach die extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) angewandt, eine komplexe und in der zeitlichen Dauer der Anwendbarkeit sehr begrenzte Therapieform. Im Jahr 1990 wurde die erste erfolgreiche Überbrückung bis zur Herztransplantation bei einem achtjährigen Kind am Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt; nach achttägiger Herzunterstützung mit einem pneumatischen pulsatilen parakorporalen Berlin-Heart-LVAD konnte die Herztransplantation erfolgen (112). Seit 1992 ist das Berlin-Heart-System mit Blutpumpen verschiedener Größen (10, 25, 30, 50, 60, 80 ml) und entsprechend adaptierten Kanülen als pädiatrisches Unterstützungssystem für diese Altersgruppe verfügbar (113, 114). Auch das Medos-VAD (Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Deutschland) – gleichfalls ein pneumatisches parakorporales Pumpensystem – ist mit verkleinerten Blutpumpen für den Einsatz bei Kindern geeignet (115). Das pädiatrische Berlin-Heart-Unterstützungssystem wurde bis Ende 2007 bei über 300 Kindern an mehreren Kliniken in Europa, Asien und Amerika eingesetzt, davon ein Drittel allein am Deutschen Herzzentrum Berlin (116). Die günstigsten Resultate konnten wir bei akutem Herzversagen infolge von Myokarditis und bei dilatativer Kardiomyopathie mit Überlebensraten von 71 % bzw. 68 % erzielen. War ein kongenitales Vitium – regelhaft nach oft mehreren vorangegangenen Herzoperationen – oder ein intraoperatives Herzversagen der Anlaß zur mechanischen Kreislaufunterstützung, waren die Überlebensraten deutlich ungünstiger. Die im Deutschen Herzzentrum Berlin gewonnenen Erfahrungen zeigten, daß ein frühzeitig eingesetztes Unterstützungssystem, insbesondere bei Kindern mit einem Herzversagen nach vorausgegangener Korrekturoperation, zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenschance führt. Bei Kindern mit verbliebenen intrakardialen Shunts ist die VAD-Anwendung problematisch, wogegen die Anwendung bei Kindern mit einer „single ventricle“-Anatomie möglich ist.

2.5.7. Nachsorge von VAD-Patienten und ambulante Betreuung

Am Deutschen Herzzentrum Berlin werden bereits seit 1997 Patienten nach erfolgreicher Implantation von Kreislaufunterstützungssystemen und nach ausreichender Schulung in der Bedienung ihres Systems aus der stationären Behandlung in die häusliche Umgebung entlassen (117). Gegenwärtig werden über 90 % dieser Patienten in ambulanter Behandlung geführt. Dieses Vorgehen ist weitestgehend unabhängig vom implantierten Unterstützungssystem, da

auch das von uns eingesetzte pneumatisch betriebene parakorporale Berlin-Heart-System über einen tragbaren Antrieb verfügt, der eine gute Mobilität der Kranken ermöglicht. Elektrisch betriebene Unterstützungssysteme wie das Incor, Terumo DuraHeart oder HeartMate II verfügen über kleinere Kontrollaggregate und Batterie-Packs, die vom Patienten am Körper getragen werden. Diese Systeme erlauben die uneingeschränkte Mobilität des Patienten für mehrere Stunden. Die limitierte Leistungsfähigkeit der verwendeten Batterien ist hier der begrenzende Faktor. Die Patienten werden in Abständen von zwei bis zu sechs Wochen in einer spezialisierten Ambulanz betreut, wo auch eine technische Überprüfung des Unterstützungssystems vorgenommen wird. Im Schnitt werden ca. 40 Patienten im Deutschen Herzzentrum Berlin ambulant betreut. Einige von ihnen warten auf eine Herztransplantation, andere werden permanent mit einem VAD/TAH unterstützt.

Im nächsten Teil der Arbeit werden 33 Arbeiten vorgestellt, die in verschiedenen Fachzeitschriften publiziert wurden. Die Arbeiten umfassen den Zeitraum von 1995 bis 2008. Das gesamte Konzept der Erforschung des VAD-Einsatzes in der Klinik wurde durch Professor R. Hetzer bestimmt und die verschiedenen Forschungsrichtungen von ihm festgelegt. Das Konzept umfasst theoretische, experimentelle und klinische Bereiche.

Es werden nur die Arbeiten vorgestellt, dessen Inhalte ich als Erstautor selbst erarbeitet habe oder für die ich die Studie ausgearbeitet und an dessen Auswertung der Ergebnisse ich maßgeblich beteiligt war. Verständlicherweise wurde in diesem Fall die Erstautorenschaft an dasjenige Mitglied der Arbeitsgruppe abgetreten, das die Ergebnisse zusammengefasst und niedergeschrieben hat.

3. Eigene Arbeiten

3.1. Verwaltung und Auswertung der wissenschaftlichen Daten

1. Hübler S, **Potapov EV**, Loebe M, Nasser BA, Gösmann D, Hoffmann K, Sodian R, Hausmann H, Hetzer R.
Development of a database of patients supported by ventricular assist devices.
ASAIO Journal 2003;49(3):340-4.

Impact Factor 1.15

Die wissenschaftliche Analyse und Präsentation der Ergebnisse von Daten basiert auf ihrer sorgfältigen Verwaltung. Im klinischen Bereich fallen enorme Datenmengen an, ohne daß allgemeingültige Kriterien existieren, welche und wie die Datensätze ausgewertet werden müssen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die theoretischen und praktischen Aspekte der Entwicklung und der Organisation einer wissenschaftlichen Datenbank auf der Basis von Access (Windows) erläutert. Ziel der Arbeit war, eine optimale Balance zwischen der enormen Menge an klinischen Daten und der Praktikabilität und Flexibilität einer wissenschaftlichen Datenbank zu finden. Die Analyse zeigte, daß es von Vorteil war, die VAD-Datenbank in fünf Hauptteile zu gliedern: (1) demographische und Aufnahme­daten, Diagnosen, Ziel und Typ des Unterstützungssystems, (2) hämodynamische und Verlaufsdaten vor der Operation, (3) postoperative Zeit bis zu 30 Tage, (4) späterer Verlauf und (5) statistische Analyse. Eine wichtige Aufgabe, die bei der Entwicklung der Datenbank gelöst wurde, war die Integration der Datenbank in das Haussystem (elektronische Datenerfassung im Deutschen Herzzentrum Berlin) und eine automatische Übernahme mehrerer Datenblöcke via Interface aus dem Haussystem. Dadurch wurde eine beachtliche Zeitersparnis erreicht und die Fehlerquote bei der manuellen Eingabe erheblich reduziert. Als Ergebnis der Arbeit konnte nicht nur eine funktionierende VAD-Datenbank in Betrieb genommen, sondern gleichzeitig diese mit den bereits vorhandenen Datenbanken für HTx und Herzinsuffizienz vernetzt werden, womit künftig die mehrfache Eingabe von Daten wegfällt und die der Patienten mit Herzinsuffizienz komplett zur Verfolgung und Analyse zur Verfügung stehen.

Das beschriebene Datenbanknetz ist seit 2002 ein fester Bestandteil unserer Studienzentrale und hat die wissenschaftliche Analyse der klinischen Situation der Patienten mit Herzinsuffizienz erheblich verbessert und beschleunigt.

Aus Gründen der Wahrung des Veröffentlichungsrechts ist die Integration der dieser Dissertation zugrundeliegenden Originalarbeiten nicht möglich

1. Hübler S, **Potapov EV**, Loebe M, Nasser BA, Gösmann D, Hoffmann K, Sodian R, Hausmann H, Hetzer R
Development of a database of patients supported by ventricular assist devices.
ASAIO Journal 2003;49(3):340-4.

(Seiten 30 bis 34)

3.2. **Kreislaufunterstützung mit kontinuierlichen Flußpumpen im Vergleich mit Systemen mit einem pulsatilen Blutfluß**

1. **Potapov EV**, Loebe M, Nasser BA, Siniawski H, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBakey ME, Hetzer R.
Pulsatile flow in patients with a novel non-pulsatile implantable ventricular assist device.
Circulation 2000;102(Suppl 3):III-183-7.
Impact Factor 10.893
2. **Potapov EV**, Koster A, Loebe M, Hennig E, Fischer T, Sodian R, Hetzer R.
The MicroMed DeBakey VAD - Part I: The pump and the blood flow.
Journal of Extra-Corporeal Technology 2003;35(4):274-83.
3. **Potapov EV**, Loebe M, Abdul-Khaliq H, Koster A, Stein J, Sodian R, Kopitz M, Hausmann H, Noon GP, DeBakey ME, Hetzer R.
Postoperative course of S-100B protein and neuron-specific enolase in patients after implantation of continuous and pulsatile flow LVADs.
Journal of Heart and Lung Transplantation 2001;20(12):1310-6.
Impact Factor 2.179

In den letzten 10 Jahren wurden zunehmend Blutpumpen in der klinischen Routine eingesetzt, die einen kontinuierlichen Blutfluß erzeugen. Dieser Blutfluß ist nicht physiologisch und könnte auf Dauer für die Endorgane schädlich sein.

Die drei hier vorgestellten wissenschaftlichen Arbeiten setzen sich mit den physiologischen, hämodynamischen und klinischen Unterschieden zwischen den pulsatilen und axialen Pumpen auseinander.

In der ersten Arbeit wurden mittels transkranieller Aufzeichnung die Dopplersignale von der Arteria cerebri media untersucht. Die Arbeit zeigte weltweit zum ersten Mal das Flußprofil nach Implantation einer kontinuierlichen Flußpumpe und die Veränderungen im Langzeitverlauf. Die wichtigste Erkenntnis war, daß der anfänglich nicht pulsatile Blutfluß in den peripheren Arterien mit der Erholung des linken Ventrikels eine Pulsatilität in unterschiedlichem Ausmaß zeigt. Der pathophysiologische Mechanismus wurde durch die Änderung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks während des Herzzyklus erklärt und beschrieben. Außerdem war es die weltweit erste klinische Beschreibung einer Serie von Patienten, die erfolgreich mit einer kontinuierlichen Flußpumpe für längere Zeit unterstützt wurden.

In den zwei anderen Studien wurden die Auswirkungen des kontinuierlichen Blutflusses auf die Organfunktion verglichen. Außerdem wurde in der zweiten Arbeit in einem experimentellen Modell, das die Kreislaufverhältnisse der Patienten mit einer kontinuierlichen Flußpumpe wiedergab, die Mechanismen der Pulsatilität untersucht und dargestellt. In der dritten Arbeit wurden speziell die Auswirkung des Blutflussprofils auf die Permeabilität der Bluthirnschranke und die Wertigkeit der Bestimmung des Proteins S100 und NSE bei der Diagnostik einer intrakraniellen Verletzung untersucht.

Der Vergleich der klinischen Verläufe von Patienten mit verschiedenen Unterstützungssystemen zeigte, daß trotz anfänglich nicht pulsatilen und im späteren Verlauf weniger pulsatilen Blutflusses die langfristige Organfunktion nicht beeinträchtigt wird.

1. **Potapov EV**, Loebe M, Nasser BA, Siniawski H, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBaakey ME, Hetzer R.
Pulsatile flow in patients with a novel non-pulsatile implantable ventricular assist device.
Circulation 2000;102(Suppl 3):III-183-7.

(Seiten 37 bis 41)

2. **Potapov EV**, Koster A, Loebe M, Hennig E, Fischer T, Sodian R, Hetzer R.
The MicroMed DeBakey VAD - Part I: The pump and the blood flow.
Journal of Extra-Corporeal Technology 2003;35(4):274-83.

(Seiten 42 bis 51)

3. **Potapov EV**, Loebe M, Abdul-Khaliq H, Koster A, Stein J, Sodian R, Kopitz M, Hausmann H, Noon GP, DeBakey ME, Hetzer R.
Postoperative course of S-100B protein and neuron-specific enolase in patients after implantation of continuous and pulsatile flow LVADs.
Journal of Heart and Lung Transplantation 2001;20(12):1310-6.

(Seiten 52 bis 58)

3.3. Beschreibung und Analyse der klinischen Erfahrung mit neuen axialen Flußpumpen

1. Hetzer R, Weng Y, **Potapov EV**, Pasic M, Drews T, Jurmann M, Hennig E, Müller J.
First experiences with a novel magnetically suspendend axial flow left ventricular assist device.
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2004;25(6):964-70.
Impact Factor 1.616
2. Hetzer R, **Potapov EV**, Weng Y, Siniawski H, Knollmann F, Komoda T, Hennig E, Pasic M.
Implantation of MicroMed DeBakey VAD through left thoracotomy after previous median sternotomy operations.
Annals of Thoracic Surgery 2004;77(1):347-50.
Impact Factor 2.244

In der letzten Zeit wurden bei Erwachsenen mehrere neue Unterstützungssysteme in die klinische Routine eingeführt. Alle diese Systeme erzeugen einen kontinuierlichen Blutfluß, welcher durch axiale oder zentrifugale Pumpen erzeugt wird.

Die beiden Arbeiten rekapitulieren die ersten klinischen Erfahrungen mit den neuen axialen LVAD-Systemen Incor von Berlin Heart und MicroMed DeBakey VAD.

In der ersten Arbeit wurde der erste klinische Einsatz des Incor-LVAD beschrieben und die ersten 23 Patienten analysiert. Besonders aufmerksam wurde die Funktion der neuartigen magnetischen Lager der Pumpe beobachtet und unter anderem gezeigt, daß die Pumpe keine erhöhte Hämolyse verursachte und eine störungs- und abnutzungsfreie Langzeitunterstützung erlaubte.

In der zweiten Arbeit wurde die erste klinische Erfahrung mit der linksthorakalen Implantation der axialen Flußpumpe MicroMed DeBakey VAD analysiert. Dieser Zugang erlaubt bei voroperierten Patienten eine weniger traumatische Implantation. Dieser Zugang wurde später auch von anderen Autoren bevorzugt und für das später eingeführte axiale LVAD Jarvik 2000 empfohlen.

1. Hetzer R, Weng Y, **Potapov EV**, Pasic M, Drews T, Jurmann M, Hennig E, Müller J.
First experiences with a novel magnetically suspended axial flow left ventricular assist device.
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2004;25(6):964-70.

(Seiten 60 bis 66)

2. Hetzer R, **Potapov EV**, Weng Y, Siniawski H, Knollmann F, Komoda T, Hennig E, Pasic M. Implantation of MicroMed DeBakey VAD through left thoracotomy after previous median sternotomy operations.
Annals of Thoracic Surgery 2004;77(1):347-50.

(Seiten 67 bis 70)

3.4. Erkennung von Mikroembolien und Mikroläschen bei Patienten mit einem neuen axialen LVAD

1. **Potapov EV**, Nasser BA, Loebe M, Kukucka M, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBakey ME, Hetzer R.
Transcranial detection of microembolic signals in patients with a novel nonpulsatile implantable LVAD.
ASAIO Journal 2001;47(3):249-53.

Impact Factor 1.232

Die neuen kontinuierlichen Blutpumpen erzeugen den Blutfluß durch die schnelle Rotation eines Impellers. Durch die Rotation mit 6 000 bis 10 000 U/min können verschiedene unerwünschte Effekte auftreten, wie zum Beispiel eine Kavitation oder Aktivierung der Thrombozyten mit nachfolgender Mikroembolisation.

Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob durch die Anwendung von kontinuierlichen Flußpumpen mit einem schnell rotierenden Impeller Mikopartikel oder Kavitationsbläschen entstehen. Die sogenannten „HITS“ (high intensity transient signals) wurden mittels eines transkraniellen Dopplers gemessen und analysiert. Die Arbeit konnte belegen, daß die Anwendung von schnell rotierenden Impellern keine mikroembolischen Signale oder Mikroläschen durch einen Kavitationseffekt verursacht. Einige mikroembolische Signale wurden bei Patienten mit signifikanten Stenosen der Halsschlagader oder mit einer klinisch manifesten Infektion gemessen. In der Arbeit wurde auch gezeigt, daß die oben beschriebene Methode wegen des erheblichen Zeitaufwandes nicht für die klinische Routine geeignet ist.

1. **Potapov EV**, Nasser BA, Loebe M, Kukucka M, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBakey ME, Hetzer R.
Transcranial detection of microembolic signals in patients with a novel nonpulsatile implantable LVAD.
ASAIO Journal 2001;47(3):249-53.

(Seiten 72 bis 76)

3.5. Bestimmung des optimalen Zeitpunkts für die VAD-Implantation und Patientenauswahl

1. Clark AL, Loebe M, **Potapov EV**, Egerer K, Knosalla C, Hetzer R, Anker SD. Ventricular assist device in severe heart failure. Effects on cytokines, complement and body weight. *European Heart Journal* 2001;22(24):2275-83.

Impact Factor 5.153

2. **Potapov EV**, Hennig F, Wagner FD, Volk HD, Sodian R, Hausmann H, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Natriuretic peptides and E-selectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope-dependent heart failure. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2005;27(5):899-905.

Impact Factor 1.802

Die Bestimmung des optimalen Zeitpunkts der VAD-Implantation ist das Ziel mehrerer Studien. Durch eine zu frühe Implantation wird dem Patienten die Chance auf eine primäre Herztransplantation oder die Möglichkeit der myokardialen Erholung unter medikamentöser Therapie genommen. Durch die rechtzeitige Implantation können die Folgen des kardiogenen Schocks minimiert werden und in den meisten Fällen das implantierbare linksventrikuläre System angewandt werden. Die postoperativen und Langzeitergebnisse einer verspäteten VAD-Implantation, die meistens eine BVAD- oder TAH-Implantation erfordert, sind schlecht.

In der ersten Arbeit wurden die Parameter der Inflammation als mögliche Prädiktoren des postoperativen Verlaufs untersucht. Die Arbeit zeigte, daß keine der untersuchten Zytokine oder Komplementfaktoren einen prädiktiven Wert besitzen. Es wurde allerdings deutlich, daß ein niedriger body mass index ($< 25 \text{ kg/m}^2$) ein unabhängiger Prädiktor für eine frühe postoperative Sterblichkeit ist. Das Ergebnis wird zur Zeit in einer breiteren Studie mit ca. 500 Patienten, die mit einem VAD versorgt wurden, näher untersucht.

Die zweite Arbeit behandelt einen der wichtigsten Forschungsschwerpunkte im Rahmen unseres MCS-Projekts. Sie stellt die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für eine VAD-Implantation – bevor eine bedeutende hämodynamische Verschlechterung eintritt, die durch nachfolgenden kardiogenen Schock und Multiorganversagen kompliziert wird, die eine erhöhte postoperative Sterblichkeit nach sich ziehen. Die Autoren konnten zeigen, daß mit Hilfe einiger

neurohumoraler (BNP und NT-proBNP) und inflammatorischer Marker (hs CrP und E-Selektin) eine Vorhersage des Zeitpunkts der Verschlechterung bis zu drei Tagen möglich ist. Weiterhin wurde gezeigt, daß die neurohumoralen Marker und die Marker der Inflammation unabhängig voneinander sind und eine Kombination der beiden die Vorhersagekraft erhöht.

Die Ergebnisse der Studie brachten entscheidende Veränderungen in der klinischen Routine mit sich. Die Bestimmung von NT-proBNP wurde 2004 in die klinische Routine eingeführt und ist heute ein fester Bestandteil der täglichen Evaluation der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz im Deutschen Herzzentrum Berlin.

2. **Potapov EV**, Hennig F, Wagner FD, Volk HD, Sodian R, Hausmann H, Lehmkuhl HB, Hetzer R.
Natriuretic peptides and E-selectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope-dependent heart failure.
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2005;27(5):899-905.

(Seiten 79 bis 85)

3.6. Versagen des rechten Ventrikels nach LVAD-Implantation: Vorhersage, Prävention und Therapie

1. Loebe M, **Potapov EV**, Sodian R, Kopitz M, Noon GP.
A safe and simple method of preserving right ventricular function during implantation of a left ventricular assist device.
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2001;122(5):1043
Impact Factor 2.818
2. **Potapov EV**, Sodian R, Loebe M, Drews T, Dreysse S, Hetzer R.
Revascularization of the occluded right coronary artery during left ventricular assist device implantation.
Journal of Heart and Lung Transplantation 2001;20(8):918-22.
Impact Factor 2.179
3. **Potapov EV**, Stepanenko A, Dandel M, Kukucka M, Lehmkuhl HB, Weng Y, Hennig F, Krabatsch T, Hetzer R.
Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device.
Journal of Heart and Lung Transplantation 2008;27(12):1275-81.
Impact Factor 2.179
4. **Potapov EV**, Hennig F, Lehmkuhl H, Stepanenko AV, Kukucka M, Dandel M, Krabatsch T, Hetzer R.
Neurohumoral and inflammatory markers for prediction of RV failure after LVAD implantation.
European Journal of Heart Failure 2009; in press
Impact Factor 3.242

Bei den meisten Patienten mit terminaler Herinsuffizienz ist es möglich, eine LVAD-Implantation durchzuführen. Ein implantierbares linksventrikuläres Unterstützungssystem ist insgesamt besser in Hinsicht auf Lebensqualität und postoperative Komplikationen, insbesondere Infektionen und thromboembolische Ereignisse. Für eine LVAD-Implantation ist eine gute rechtsventrikuläre Funktion von essentieller Bedeutung. Die Inzidenz des rechtsventrikulären Versagens liegt zwischen 20 und 50 % (im Deutschen Herzzentrum Berlin bei 17 bis 25 %). Die postoperative Mortalität der Patienten mit rechtsventrikulärem Versagen liegt bei 70 %. Die Vorhersage, Prävention und Therapie des rechtsventrikulären Versagens ist deshalb ein Eckstein unseres Projekts der mechanischen Kreislaufunterstützung. Die Komplexität dieses Problems ist im Aufbau dieser Forschungsrichtung deutlich sichtbar – erst wurde das Problem erkannt und Maßnahmen zur postoperativen Behandlung ergriffen (118), und erst nachdem die pathophysiologischen Zusammenhänge deutlicher geworden waren, wurde vom Autor die intra- und später die postoperative Strategie zur Prävention des rechtsventrikulären Versagens

vorgeschlagen.

Im weiteren Verlauf der Forschung wurden auch die Ursachen des rechtsventrikulären Versagens nach LVAD-Implantation untersucht und einige Prädiktoren identifiziert. Parallel zu den klinischen und laborchemischen Markern des postoperativen rechtsventrikulären Versagens spielen die bislang unterschätzte Trikuspidalinsuffizienz und die Geometrie des rechten Ventrikels eine wichtige Rolle. Die echokardiographischen Parameter wurden in Abhängigkeit vom pulmonalarteriellen Widerstand analysiert. Es wurde ein Algorithmus für eine optimale Patientenauswahl für eine LVAD-Behandlung vorgeschlagen, der die Funktion, Geometrie und Nachlast des rechten Ventrikels berücksichtigt.

Seit zwei Jahren ist dieser Algorithmus im Zusammenhang mit den Kriterien für die BVAD-Implantation, die in Kapitel 3.9. vorgestellt wurden (103), ein fester Bestandteil der Entscheidungsstrategie im Deutschen Herzzentrum Berlin. Seine Anwendung führte zu einer signifikanten Reduktion des rechtsventrikulären Versagens um 50 %.

1. **Potapov EV**, Sodian R, Loebe M, Drews T, Dreysse S, Hetzer R.
Revascularization of the occluded right coronary artery during left ventricular assist device
implantation.
Journal of Heart and Lung Transplantation 2001;20(8):918-22.

(Seiten 88 bis 92)

3.7. Gerinnungsmanagement am VAD

1. Koster A, Loebe M, Hansen R, **Potapov EV**, Noon GP, Kuppe H, Hetzer R.
Alterations in coagulation after implantation of a pulsatile Novacor LVAD and the axial flow MicroMed DeBakey LVAD.
Annals of Thoracic Surgery 2000;70(3):533-7.
Impact Factor 1.828
2. Koster A, Loebe M, Sodian R, **Potapov EV**, Hansen R, Müller J, Mertzlufft F, Crystal GJ, Kuppe H, Hetzer R.
Heparin antibodies and thromboembolism in heparin-coated and noncoated ventricular assist devices.
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2001;121(1):331-5.
Impact Factor 2.818
3. Fischer T, Koster A, **Potapov EV**, Gutsch E, Loebe M, Hetzer R, Kuppe H.
The MicroMed DeBakey VAD - Part II: Impact on the hemostatic systems.
Journal of Extra-Corporeal Technology 2003;35(4):284-6.
4. **Potapov EV**, Ignatenko S, Nasser BA, Loebe M, Harke C, Bettmann M, Doller A, Regitz-Zagrosek V, Hetzer R.
Clinical significance of P1A polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support.
Annals of Thoracic Surgery 2004;77(3):869-74.
Impact Factor 2.244
5. **Potapov EV**, Hetzer R.
Impact of P1A polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors on clinical course during long-term LVAD support is independent of type of LVAD.
Annals of Thoracic Surgery 2006;82(3):1167.
Impact Factor 2.342
6. **Potapov EV**, Pasic M, Bauer M, Hetzer R.
Activated recombinant Factor VII for control of diffuse bleeding after implantation of ventricular assist device.
Annals of Thoracic Surgery 2002;74(6):2182-3.
Impact Factor 2.052
7. Koster A, Huebler S, **Potapov EV**, Meyer O, Jurmann M, Weng Y, Pasic M, Drews T, Kuppe H, Loebe M, Hetzer R.
Impact of heparin-induced thrombocytopenia on outcome in patients with ventricular assist device support: Single-institution experience in 358 consecutive patients.
Annals of Thoracic Surgery 2007;83(1):72-6.
Impact Factor 2.342

Die Gerinnung und ihre Steuerung bei Patienten mit MCS ist eine komplexe Aufgabe, die bis heute nicht ausreichend gelöst ist. Bei der Untersuchung einiger Aspekte dieses Fragenkomplexes war eine enge Kooperation der chirurgischen und der anästhesiologischen Abteilungen (Dr. A. Koster) unabdingbar.

Nach Einführung der miniaturisierten kontinuierlichen Flußsysteme in die tägliche Praxis wurde eine signifikante Senkung der Infektions- und Blutungskomplikationen (kleine bis keine Taschen für die Pumpen) erreicht. Seitdem spielen die thromboembolischen und Blutungskomplikationen als Ursache der Morbidität und der Mortalität im Langzeitverlauf eine zunehmende Rolle, deren Prävention den Arzt während der gesamten Unterstützungszeit herausfordert.

In der ersten und in der dritten Arbeit analysierten die Autoren die unterschiedlichen Einwirkungen von pulsatilen und axialen Pumpen auf das Gerinnungs- und Hämostasesystem. Es stellte sich heraus, daß die axiale Flußpumpe MicroMed DeBakey VAD im Vergleich mit der pulsatilen Pumpe Novacor N100 eine erhöhte Verletzung der Thrombozyten mit nachfolgender verstärkter inflammatorischer Reaktion bewirkte. Der Bezug der laborchemisch festgestellten Veränderungen auf den klinischen Verlauf wurde kritisch beleuchtet. Einige Strategien in der Diagnostik und Steuerung der Gerinnung bei den Patienten mit axialen Flußpumpen wurden vorgeschlagen, wie zum Beispiel eine zusätzliche Anwendung von ASS.

Bei den beiden nachfolgenden Arbeiten wurde bei insgesamt 72 Patienten mit verschiedenen LVAD-Systemen eine Genotypisierung durchgeführt. Die Autoren zeigten zum ersten Mal weltweit, daß die genetischen Unterschiede in der Ausprägung der GP IIb/IIIa Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Reaktion der Thrombozyten auf die ASS-Gabe spielen. Weiterhin stellte sich heraus, daß diese Unterschiede nicht vom Systemtyp abhängig sind. Basierend auf diesen Arbeiten wurden folgende Empfehlung herausgegeben: (1) eine Genotypisierung sollte bei allen Patienten durchgeführt werden und (2) ASS-Dosen über 100 mg/d sollten vermieden werden: Sie führen bei VAD-Patienten zu keiner Steigerung der Thrombozytenhemmung, verursachen aber eine erhöhte Blutungsneigung.

Bei Patienten mit einem Multiorganversagen ist ein Gerinnungsversagen nach VAD-Implantation nicht selten. Am Beispiel eines klinischen Falls wurde die Erfahrung mit intraoperativer Anwendung von Faktor VII beschrieben und eingehend diskutiert.

Ein weiteres Thema ist die Entwicklung der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II während der MCS-Therapie. In der zweiten Arbeit konnten die Autoren zeigen, daß die kovalente Heparinbeschichtung der Oberfläche von Berlin Heart Excor VAD keine Entstehung von Heparin-Antikörpern verursacht, wobei die Anzahl von thromboembolischen Ereignissen signifikant gesenkt wird. Die letzte Arbeit konnte eindeutig zeigen, daß die präoperativ unentdeckte bzw. erst postoperativ diagnostizierte HIT II einen erheblichen Risikofaktor darstellt. In der Arbeit wurde ein Antikoagulationsprotokoll der VAD-Patienten mit HIT II festgelegt und eine regelmäßige Untersuchung der Patienten vor und nach der VAD-Implantation auf HIT II empfohlen. Die beiden Empfehlungen sind heute feste Bestandteile unseres Antikoagulationsmanagements.

4. **Potapov EV**, Ignatenko S, Nasser BA, Loebe M, Harke C, Bettmann M, Doller A, Regitz-Zagrosek V, Hetzer R.
Clinical significance of P1A polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support.
Annals of Thoracic Surgery 2004;77(3):869-74.

(Seiten 96 bis 101)

5. **Potapov EV**, Hetzer R.
Impact of P1A polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors on clinical course during long-term LVAD support is independent of type of LVAD.
Annals of Thoracic Surgery 2006;82(3):1167.

(Seite 102)

6. **Potapov EV**, Pasic M, Bauer M, Hetzer R.
Activated recombinant Factor VII for control of diffuse bleeding after implantation of ventricular assist device.
Annals of Thoracic Surgery 2002;74(6):2182-3.

(Seiten 103 bis 104)

3.8. Behandlung von Herzversagen nach Herzoperationen

1. Hausmann H, **Potapov EV**, Koster A, Krabatsch T, Stein J, Yeter R, Kukucka M, Sodian R, Kuppe H, Hetzer R.
Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score.
Circulation 2002;106(Suppl I):I-203-6.
Impact Factor 10.255
2. **Potapov EV**, Weng Y, Hausmann H, Kopitz M, Pasic M, Hetzer R.
New approach in treatment of acute cardiogenic shock requiring mechanical circulatory support.
Annals of Thoracic Surgery 2003;76(6):2112-4.
Impact Factor 2.041

Ein Herzversagen nach Herzoperation tritt in 3 bis 5 % der Fälle auf. In letzter Zeit nimmt die Inzidenz durch eine zunehmende Anzahl von älteren und interventionell behandelten Patienten stetig zu. Die Mortalität in dieser Gruppe liegt zwischen 30 und 50 %. Es sind einige wichtige Fragen offen, deren Lösung die Mortalität erheblich senken könnte.

Grundsätzlich stellt sich die Frage, wann der optimale Zeitpunkt für eine IABP-Implantation ist. Es existieren bis heute keine allgemeingültigen Empfehlungen. Eine retrospektive Analyse der Erfahrungen am Deutschen Herzzentrum Berlin wird derzeit durchgeführt.

Die erste Arbeit setzt sich mit einer weiteren Frage auseinander: dem optimalen Zeitpunkt für den Wechsel von der IABP auf ein erweitertes Unterstützungssystem (VAD). Die Autoren haben einen IABP-Score ausgearbeitet, anhand dessen die 30-Tage Mortalität nach der IABP-Implantation errechnet wird.

Die zweite Arbeit behandelt die optimale Durchführung eines Wechsels von einem Kurz- auf ein Langzeitunterstützungssystem. Zur Vermeidung einer zusätzlichen Operation wurde vorgeschlagen, die Kanülen eines Langzeitsystems (z. B. Berlin Heart Excor oder Thoratec) zu implantieren und mit einem kurzzeitigen System zu verbinden. Sollte eine Erholung der peripheren Organe vom kardiogenen Schock ohne gleichzeitige myokardiale Erholung eintreten, kann das System auf der Intensivstation ausgetauscht werden.

Der IABP-Score und die Kombination aus einem Kurz- und Langzeitsystem gehören seit einigen Jahren zum Standard im Deutschen Herzzentrum Berlin.

1. Hausmann H, **Potapov EV**, Koster A, Krabatsch T, Stein J, Yeter R, Kukucka M, Sodian R, Kuppe H, Hetzer R.
Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score.
Circulation 2002;106(Suppl I):I-203-6.

(Seiten 106 bis 109)

2. **Potapov EV**, Weng Y, Hausmann H, Kopitz M, Pasic M, Hetzer R.
New approach in treatment of acute cardiogenic shock requiring mechanical circulatory support.
Annals of Thoracic Surgery 2003;76(6):2112-4.

(Seiten 110 bis 112)

3.9. Überbrückung bis zur Herztransplantation

1. **Potapov EV**, Weng Y, Jurmann M, Lehmkühl H, Hetzer R.
Bridging to transplantability with a ventricular assist device.
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2005;130(3):930.
Impact Factor 3.727
2. **Potapov EV**, Loforte A, Wenig Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, Loebe M, Hennig E, Hetzer R.
Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices.
Journal of Cardiac Surgery 2008;23(3):185-94.
Impact Factor 0.727

Nach wie vor bleibt das wichtigste Ziel der mechanischen Kreislaufunterstützung mittels VAD oder TAH die Überbrückung bis zur Herztransplantation. Zum 1.1.2008 wurden knapp ein Drittel der im Deutschen Herzzentrum Berlin mit VAD oder TAH versorgten Patienten nach im Schnitt 269 ± 232 Tagen transplantiert. Bereits vor 10 Jahren konnte auf der Basis der im Deutschen Herzzentrum Berlin versorgten Patienten gezeigt werden, daß die Langzeitergebnisse nach einer HTx mit oder ohne vorausgegangener VAD-Implantation identisch sind (104). Die entscheidende Frage nach dem Zeitpunkt der VAD-Implantation wurde bereits in Kapitel 3.5. besprochen.

Bei einigen Patienten bestehen Kontraindikationen für eine HTx. Zu den wichtigsten zählen Alter, pulmonale Hypertonie und maligne Tumoren. Die erste Arbeit zeigte, daß durch die VAD-Therapie einige davon beeinflußt werden können. Der pulmonale Hochdruck sinkt durch die Nachlastsenkung innerhalb von einigen Monaten und erlaubt eine Herztransplantation. Bei Patienten mit toxischer Kardiomyopathie durch Chemotherapie bei malignen Tumoren wird nicht selten eine VAD-Implantation durchgeführt. In diesem Fall werden die Patienten solange unterstützt, bis die Tumorfreiheit geklärt ist. In beiden Fällen dient die VAD-Unterstützung der Überbrückung bis zur Transplantationsfähigkeit. Die oben besprochenen Fälle sind Extrembeispiele. Bei vielen der überbrückten Patienten werden mit Hilfe des VAD zuerst die Folgen des kardiogenen Schocks und des Multiorganversagens überwunden. Es ist unsere Strategie geworden, die Patienten mit VAD nach Möglichkeit über die Rehabilitationsklinik nach Hause zu entlassen, um die Erholung zu optimieren. Damit werden die Patienten im bestmöglichen körperlichen und psychischen Zustand auf die Warteliste gesetzt. Bei solcher

Strategie ist es von entscheidender Bedeutung, ob die Erfolgsrate nach der HTx durch die vorausgegangene MCS negativ beeinflusst wird.

Die Frage wird in der zweiten Arbeit eindeutig beantwortet. Der Vergleich zwischen den primär transplantierten Patienten und denen mit vorausgegangener VAD-Unterstützung zeigt keine Unterschiede im Mittel- und Langzeitverlauf.

Insgesamt zeigen die beiden Arbeiten, daß die VAD-Implantation als Überbrückung zuerst bis zur Transplantationsfähigkeit und dann bis zum Vorhandensein eines geeigneten Spenderorgans eine nicht mehr wegzudenkende Rolle in der Herzinsuffizienzbehandlung eingenommen hat.

1. **Potapov EV**, Weng Y, Jurmann M, Lehmkuhl H, Hetzer R.
Bridging to transplantability with a ventricular assist device.
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2005;130(3):930.

(Seite 115)

2. **Potapov EV**, Loforte A, Wenig Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, Loebe M, Hennig E, Hetzer R.
Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices.
Journal of Cardiac Surgery 2008;23(3):185-94.

(Seiten 116 bis 125)

3.10. Myokardiale Erholung am VAD

1. **Potapov EV**, Loebe M, Müller J, Hetzer R.
New treatment options for inflammatory cardiomyopathy: Focus on immunoabsorption and intermittent mechanical support.
In: Navarro-Lopez F, ed. XXI congress of the european society of cardiology. Bologna: Monduzzi, 1999: 531-42.
2. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, **Potapov EV**, Siniawski H, Müller J, Hausmann H, Zurbrügg HR, Weng Y, Hetzer R.
Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems.
Journal of the American College of Cardiology 2001;38(7):1942-9.
Impact Factor 6.374
3. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, **Potapov EV**, Lehmkuhl HB, Hetzer R.
Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices.
Circulation 2005;112(9 Suppl):I-37-45.
Impact Factor 11.632
4. Nasser BA, Kukucka M, Dandel M, Knosalla C, Potapov E, Lehmkuhl HB, Meyer R, Ebell W, Stamm C, Hetzer R.
Intramyocardial delivery of bone marrow mononuclear cells and mechanical assist device implantation in patients with end-stage cardiomyopathy.
Cell Transplantation 2007;16(9):941-9.
Impact Factor 3.871

Die Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie ist noch nicht endgültig geklärt. Eine von mehreren Ursachen ist die Bildung von Antikörpern gegen β_1 -Rezeptoren. Unsere Arbeitsgruppe zeigte die Möglichkeit einer anhaltenden Verbesserung der myokardialen Funktion durch regelmässige Immunoabsorption und Entfernung der Antikörper gegen β_1 -Rezeptoren (119, 120). Die Bestimmung der Antikörper gegen β_1 -Rezeptoren und, wenn nachgewiesen, die Durchführung einer spezifischen Immunoabsorption gehören in unserer Klinik bei der Evaluierung und Behandlung von Patienten mit DKMP zur Routine.

Eine myokardiale Erholung nach VAD-Implantation wurde bei Patienten nach einer Herzoperation oder mit einer akuten Myokarditis oder bei Frauen mit postpartum Myokarditis mehrmals beobachtet. Bei vielen der Patienten konnte die mechanische Kreislaufunterstützung nach einigen Tagen bis Wochen entfernt werden.

Unsere Arbeitsgruppe konnte zum ersten Mal zeigen, daß auch bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie, die seit einigen Jahren besteht, eine nachhaltige myokardiale Erholung eine LVAD-Explantation möglich macht (105). Bei zwei Drittel der Patienten bleibt die gute Herzfunktion auch über mehrere Jahre erhalten. Zusammen mit verschiedenen echokardiographischen und klinischen Aspekten ist ein signifikanter Abfall des BNP während der mechanischen Kreislaufunterstützung einer der wichtigen Prädiktoren für eine erfolgreiche Entwöhnung vom VAD.

In der letzten Arbeit zeigte unsere Arbeitsgruppe am Beispiel von 10 Patienten mit DKMP, die mit einem VAD unterstützt wurden, daß die Stammzellimplantation zwar technisch möglich ist und ohne Komplikationen durchgeführt werden kann, aber zu keiner Verstärkung der myokardialen Erholung führt.

1. **Potapov EV**, Loebe M, Müller J, Hetzer R.
New treatment options for inflammatory cardiomyopathy: Focus on immunoabsorption and intermittent mechanical support.
In: Navarro-Lopez F, ed. XXI congress of the european society of cardiology. (International Proceedings Division). Bologna : Monduzzi, 1999: 531-42.

(Seiten 128 bis 139)

3.11. Langzeitanwendung der VAD-Systeme

1. **Potapov EV**, Weng Y, Drews T, Jurmann M, Hetzer R.
Longest time of support by the Novacor left ventricular assist device without pump exchange.
Annals of Thoracic Surgery 2005;80(6):2421.

Impact Factor 2.229

2. **Potapov EV**, Jurmann MJ, Drews T, Pasic M, Loebe M, Weng Y, Hetzer R.
Patients supported for over 4 years with left ventricular assist devices.
European Journal of Heart Failure 2006;8(7):756-9.

Impact Factor 3.242

Nach den Erfolgen bei der kurzzeitigen Unterstützung wurde die mechanische Kreislaufunterstützung als Überbrückung bis zur Herztransplantation eingesetzt. In den letzten 20 Jahren ist die Wartezeit auf ein Organ stetig angestiegen und beträgt heute in Deutschland bei einer normalen Listung über ein Jahr und bei einer „high urgency“-Listung (HU) mehrere Wochen. Vor diesem Hintergrund wurde die früher für nur einige Wochen gedachte Überbrückung mittels VAD zu einer Therapieform, die Monate und manchmal Jahre andauert. Im Laufe der Zeit hat sich auch die Strategie der mechanischen Kreislaufunterstützung der Patienten von einer kurzfristigen Unterstützung der Hämodynamik zu einer Therapieform gewandelt, die dem Patienten erlaubt, sich von den Folgen des kardiogenen Schocks zu erholen und sich in für ihn bester körperlicher und psychischer Verfassung einer Herztransplantation zu unterziehen (29, 121). Nachdem die Erfahrung zeigte, daß Patienten mit verschiedenen VAD-Modellen jahrelang erfolgreich unterstützt werden konnten, wurden zunehmend solche Patienten mit VAD als permanente Lösung behandelt, die Kontraindikationen für eine HTx aufwiesen oder eine HTx auf eigenen Wunsch ablehnten. Bei den meisten Patienten ist das fortgeschrittene Alter die Kontraindikation für eine HTx. Die REMATCH-Studie zeigte eine bessere Überlebensrate der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die mit einem LVAD behandelt wurden, gegenüber denen, die medikamentös therapiert wurden (90). Seit der Studie sind weltweit mehrere LVAD-Systeme in die klinische Routine eingeführt worden, die den Kriterien für eine permanente Unterstützung entsprechen. Dazu gehört nicht nur ein dauerhafter störungsfreier Betrieb, sondern auch ein niedriges thrombogènes Potential, eine einfache Antikoagulation und ein niedriges Blutungs- und Infektionsrisiko. Heutzutage ist die LVAD-Implantation auf Dauer

ein fester Bestandteil der Behandlung der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV und bei ausgewählten Patienten im NYHA-Stadium III.

Unsere Arbeitsgruppe verfügt über große Erfahrung mit Patienten, die über mehrere Jahre mit VAD unterstützt wurden. Ein Teil dieser Erfahrung wurde in den hier vorgestellten Arbeiten ausgewertet. In den letzten 10 Jahren wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin fast 100 Patienten permanent mit VAD unterstützt. An der Erweiterung unserer Erfahrungen wird kontinuierlich gearbeitet, so werden zum Beispiel neue LVAD-Systeme implantiert, die für eine permanente Unterstützung noch besser geeignet sind: Incor, Heartmate II und Jarvik 2000.

1. **Potapov EV**, Weng Y, Drews T, Jurmann M, Hetzer R.
Longest time of support by the Novacor left ventricular assist device without pump exchange.
Annals of Thoracic Surgery 2005;80(6):2421.

(Seite 142)

2. **Potapov EV**, Jurmann MJ, Drews T, Pasic M, Loebe M, Weng Y, Hetzer R. Patients supported for over 4 years with left ventricular assist devices. *European Journal of Heart Failure* 2006;8(7):756-9.

(Seiten 143 bis 146)

3.12. Besonderheiten der MCS Anwendung bei Kindern

1. **Potapov EV**, Alexi-Meskishvili V, Uhlemann F, Kopitz M, Rote M, Weng Y, Bisson S, Lange PE, Hetzer R.
Extrakorporale Membranoxygenation nach Kinderherzchirurgie.
Kardiotechnik 1995;4(4):6-11.

2. Hetzer R, Loebe M, **Potapov EV**, Weng Y, Stiller B, Hennig E, Alexi-Meskishvili V, Lange PE.
Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children.
Annals of Thoracic Surgery 1998;66(5):1498-1506.

Impact Factor 2.19

3. Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Weng Y, Stiller B, Loebe M, **Potapov EV**.
The use of the Berlin Heart in children.
In: Duncan, BW, ed. Mechanical support for cardiac and respiratory failure in pediatric patients. New York; Basel: Dekker, 2001: 287-314.

4. **Potapov EV**, Weng Y, Stiller B, Hübler M, Hennig E, Lehmkuhl H, Hetzer R.
Mechanische Kreislaufunterstützung: VAD – Einsatz in der Pädiatrie.
In: Feindt P, Harig F, Weyand M, Hrsg. Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Darmstadt: Steinkopff, 2006: 292-307.

5. Hetzer R, **Potapov EV**, Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J, Alexi-Meskishvili V, Redlin M, Merkle F, Kaufmann F, Hennig E.
Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients.
Annals of Thoracic Surgery 2006;82(3):917-25.

Impact Factor 2.342

6. **Potapov EV**, Stiller B, Hetzer R.
Ventricular assist devices in children: Current achievements and future perspectives.
Pediatric Transplantation 2007;11(3):241-55.

Impact Factor 2.004

Während der achtziger und Anfang der neunziger Jahre wurde bei Kindern mit einem Herzversagen eine extrakorporale Oxygenation (ECMO) durchgeführt. Die weltweit erste erfolgreiche Anwendung einer mechanischen Kreislaufunterstützung mittels VAD wurde 1991 im Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt (112). Seitdem verfügt das Deutsche

Herzzentrum Berlin mit knapp 100 Fällen über die weltweit größte Erfahrung mit MCS-Anwendung bei Kindern.

In der ersten und zweiten Arbeit werden die am Deutschen Herzzentrum Berlin gesammelten Erfahrungen mit der Anwendung von ECMO bei Kindern vor und nach herzchirurgischen Eingriffen ausgewertet. Die Arbeiten zeigen die Effektivität eines ECMO-Einsatzes bei ausgewählten Patienten, gleichzeitig wurden die Indikationen für den Einsatz von ECMO und einer VAD-Implantation zum ersten Mal abgegrenzt.

In den Arbeiten drei bis fünf wird unsere Erfahrung mit einer VAD-Therapie bei Kindern analysiert und insbesondere die Indikationsstellung optimiert. Es wurde gezeigt, daß die rechtzeitige VAD-Implantation nach einer Herzoperation die Überlebensrate signifikant erhöht. Weiterhin wurde gezeigt, daß auch bei Kindern eine Entwöhnung vom VAD mit nachfolgend anhaltender guter Herzfunktion möglich ist. Durch die Optimierung von Diagnostik und Einstellung der Gerinnung konnten die thromboembolischen und Blutungskomplikationen nach VAD-Implantation signifikant reduziert werden. In der letzten Arbeit wurde unsere aktuelle Erfahrung mit über 80 Kindern vorgestellt und ein Überblick über die „state of the art“ sowie ein Ausblick auf die Zukunft der MCS-Anwendung bei Kindern gegeben.

1. **Potapov EV**, Alexi-Meskishvili V, Uhlemann F, Kopitz M, Rote M, Weng Y, Bisson S, Lange PE, Hetzer R.
Extrakorporale Membranoxygenation nach Kinderherzchirurgie.
Kardiotechnik 1995;4(4):6-11.

(Seiten 149 bis 153)

4. **Potapov EV**, Weng Y, Stiller B, Hübler M, Hennig E, Lehmkuhl H, Hetzer R.
Mechanische Kreislaufunterstützung: VAD – Einsatz in der Pädiatrie.
In: Feindt P, Harig F, Weyand M, Hrsg. Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung
der Herz-Lungen-Maschine.
Darmstadt: Steinkopff, 2006: 292-307.

(Seiten 154 bis 169)

6. **Potapov EV**, Stiller B, Hetzer R.
Ventricular assist devices in children: Current achievements and future perspectives.
Pediatric Transplantation 2007;11(3):241-55.

(Seiten 170 bis 184)

4. Diskussion

4.1. Verwaltung und Auswertung der wissenschaftlichen Daten

Die Verwaltung von klinischen Daten und insbesondere der Resultate der Anwendung einer mechanischen Kreislaufunterstützung ist unabdingbar, um Komplikationen frühzeitig zu erkennen und die Effektivität dieser komplexen Behandlungsform zu verbessern. Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde 2002 eine Datenbank eingeführt, die in optimaler Weise die Daten verwaltet und auswertet. Sie basiert auf dem Programm Access für Windows und hat die alte Datenbank, die auf dem Programm Paragon basierte, abgelöst.

Andere Zentren in Deutschland und weltweit arbeiten mit eigenen hausinternen Datenbanken, deren unterschiedliche Systeme keinen Datenaustausch unter den Kliniken erlauben. Somit ist ein direkter Vergleich von Daten verschiedener Zentren nicht möglich – und teilweise gar nicht erwünscht. Das Problem ist auch international noch nicht optimal gelöst. Die Notwendigkeit einer internationalen Datenbank für Patienten mit MCS wurde bereits in den achtziger Jahren erkannt und unter der Führung von W. Pae eingerichtet (122, 123), dann aber nur einige Jahre unterstützt, obwohl sich alle Beteiligten sehr wohl über die Notwendigkeit einer solcher Datenbank im Klaren waren: J. Kirklin erläuterte 2001 ihren wissenschaftlichen Nutzen in einem editorial (124). Das National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) hat bereit vor mehr als 15 Jahren versucht, eine internationale Assist-Datenbank zu etablieren. Das Vorhaben scheiterte zunächst an verschiedenen organisatorischen Problemen. Der zweite Ansatz wurde 2001 von der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) unter der Leitung von M.C. Deng vorgenommen. Die Daten wurden auf freiwilliger Basis in die von der Gesellschaft verwaltete Datenbank (MCSD) aufgenommen und ausgewertet (124, 125). Viele MCS-Zentren aus Amerika und Europa lieferten Daten, und es konnten die ersten internationalen Auswertungen vorgenommen werden. 2006 wurde die Datenbank von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) übernommen und finanziell unterstützt (INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), der Datenfluß wird aber nur auf die MCS-Zentren aus den USA und Kanada begrenzt. Durch das obligatorische Einreichen der vorgeschriebenen Daten, die der FDA für die Zulassung von verschiedenen MCS-Systemen in den USA und Kanada wichtig erscheinen, wird es zum ersten Mal möglich, eine vollständige Analyse der Situation in FDA-kontrollierten Ländern durchzuführen. Durch die Übernahme dieses Registers durch die FDA wurden allerdings die europäischen und anderen Zentren von der Datensammlung und -auswertung ausgeschlossen. Zur Zeit besteht ein dringender Bedarf an

einer europäischen MCS-Datenbank, einige Ideen sind bereits im Gespräch, die endgültige Etablierung dieser Datenbank wird aber noch Jahre in Anspruch nehmen. Bis dahin werden, zumindest in Europa, die MCS-Zentren mit eigenen Datenbanken das institutionelle MCS-Programm ohne direkten Vergleich untereinander begleiten müssen.

4.2. Kreislaufunterstützung mit kontinuierlichen Flußpumpen im Vergleich mit Systemen mit einem pulsatilem Blutfluß

Pumpen mit kontinuierlichem Blutfluß sind seit November 1998 im klinischen Einsatz. Der kontinuierliche Blutfluß ist nicht physiologisch. Zwar entsteht bei vielen Patienten eine gewisse Pulsatilität, die Langzeitwirkung dieser Flußform ist aber noch unklar. Schon kurz nach Einführung der Herz-Lungen-Maschine mit kontinuierlichem Blutfluß in die klinische Praxis haben zahlreiche Autoren die Auswirkung des kontinuierlichen Flusses auf den Organismus in verschiedenen Tierexperimenten und in der klinischen Praxis untersucht. Bei solcher kurzzeitiger Anwendung wurden keine eindeutigen Ergebnisse erzielt (126). Diese Fragestellung wurde erneut aufgegriffen, nachdem vor neun Jahren die weltweit erste Pumpe mit kontinuierlichem Fluß (MicroMed DeBakey VAD) in Berlin implantiert wurde. In den letzten fünf Jahren wurden in den meisten Zentren überwiegend Pumpen mit kontinuierlichem Flußmuster implantiert. Zu diesen Pumpen gehören sowohl axiale wie auch zentrifugale implantierbare Pumpen. Diese Pumpen besitzen keine Klappen und erzeugen einen kontinuierlichen Blutfluß, im Gegensatz zu den pulsatilem Austreibungspumpen, die einen Blutsack, der mechanisch komprimiert wird, und zwei mechanische, Polyurethan- oder biologische Klappen besitzen und einen unterbrochenen Blutfluß erzeugen, ähnlich der Diastole und Systole des nativen Herzens.

Mehrere Studien zeigten, daß ein kontinuierliches Flußmuster im Langzeitverlauf keinen negativen Effekt auf die Organfunktionen ausübt (127-131). Die Ergebnisse der Überbrückung bis zur Herztransplantation sind vergleichbar (132). Die Infektionsrate bei Pumpen mit kontinuierlichem Fluß, insbesondere von Tascheninfektionen, ist niedriger. Dieser Effekt ist sowohl auf die kleinen Abmessungen der Pumpe und das schmale Kabel als auch auf das Ausbleiben von Erschütterungen und Mikrobewegungen der pulsatilem Pumpen in der Tasche zurückzuführen, was zu einer besseren Heilung führt.

Eine erhöhte gastrointestinale Blutungsneigung aus arteriovenösen Malformationen wurde bei Patienten mit axialen Flußpumpen beobachtet (133). Inwieweit das nichtpulsatile Flußprofil, die Thrombozytenalteration durch den Impeller oder die langsamere Bewegung der Blutbestandteile

mit den damit verbundenen Reibungskräften eine Rolle spielen, ist unklar. Während unsere Gruppe eine Verlangsamung und einen Verlust der Oszillationen der Blutbewegung in den Kapillaren beobachtete (128), berichtete eine Gruppe aus Wien über eine weitgehend normale choroidale Mikrozirkulation (134). Weiterhin wurde bei Patienten mit axialen Pumpen auf vermehrte ortostatische Reaktionen und posturale Hypotension hingewiesen (mündliche Kommunikation). Diese Effekte können allerdings mit einer optimalen Pumpeneinstellung minimiert werden. Die Effekte der Kreislaufunterstützung bei physischer Belastung sind zwischen den beiden Pumpentypen vergleichbar (97, 135). Unsere Erfahrung, die durch eine Studie von J. Haft bestätigt wird, zeigt, daß die pulsatilen Pumpen das Herz besser entlasten, was möglicherweise eine Rolle bei der myokardialen Erholung der Patienten mit DKMP spielen kann (136-139). Diese Fragestellung bedarf weiterer Forschung.

4.3. Beschreibung und Analyse der klinischen Erfahrung mit neuen axialen Flußpumpen

Unsere Arbeitsgruppe implantierte 1998 weltweit zum ersten Mal eine axiale Flußpumpe (MicroMed DeBakey VAD). In den nachfolgenden Jahren wurden mehrere Berichte über die klinische Erfahrung mit neuen axialen Flußpumpen vorgelegt. Die meisten Autoren zeigen folgende Vorteile gegenüber den pulsatilen implantierbaren Pumpen (41, 48, 93, 95, 132, 140-142):

- Kleinere Dimensionen der Pumpen, die eine intraperikardiale (intrapleurale) Implantation ermöglichen und die Präparation einer prä- oder intraperitonealen Tasche überflüssig macht. Diese Technik reduziert signifikant die Blutungsrate und Tascheninfektion (50, 52, 93, 117, 143, 144),
- Kleinere Dimensionen und Gewicht der tragbaren Komponenten, die zu einer besseren Mobilität und Lebensqualität führen,
- Geräuschlosigkeit der axialen Pumpen, die ein normales soziales Leben mit Theater- oder Kinobesuchen erlaubt.

Es ist noch nicht bewiesen, ob die Überlebensrate der Patienten, die mit axialen Pumpen unterstützt sind, höher ist als die der mit zentrifugalen oder pulsatilen implantierbaren Pumpen versorgten Patienten. Vergleichende Studien sind von enormer Bedeutung und werden erwartet. Solche Studien können retrospektiv auf der Basis von multizentrischen Datenbanken

durchgeführt werden. Eine prospektive multizentrische Studie wäre zwar möglich, ist aber durch den zu erwartenden konkurrenzbedingten Konflikt der verschiedenen Produktionsfirmen kaum durchführbar. Eine Metaanalyse der publizierten Studien hinsichtlich der Überlebens- und der Komplikationsraten zeigt eine signifikante Reduktion der Infektionskomplikationen und Taschenblutung, wobei sich die Rate der thromboembolischen Ereignisse und die Überlebensrate nicht wesentlich gebessert haben (139). Die miniaturisierten implantierbaren Blutpumpen als LVAD mit axialem oder zentrifugalem kontinuierlichem Fluß sind nach heutiger Auffassung mindestens eine genauso gute oder sogar bessere Lösung als die pulsatilen implantierbaren Pumpen (132, 145). Hinsichtlich der myokardialen Erholung und Entwöhnung scheinen die pulsatilen Pumpen den kontinuierlichen Flußpumpen überlegen. In unserem Zentrum wurden nur einzelne Patienten mit DKMP, die mit kontinuierlichen Flußpumpen behandelt wurden, erfolgreich entwöhnt. Dagegen lag die Entwöhnungsrate bei Patienten mit pulsatilen Pumpen bei 20 – 25 %. Die Ursachen für dieses Phänomen werden in Kapitel 4.10. näher erläutert.

4.4. Erkennung von Mikroembolien und Mikrobläschen bei Patienten mit einem neuen axialen LVAD

Die Bestimmung der mikroembolischen Signale mittels transkranieller Doppleruntersuchung zeigte bei einigen Patienten eine hohe Prävalenz der mikroembolischen Signale, die nicht mit dem klinischen Verlauf, insbesondere mit der Inflammation, Antikoagulation oder klinisch evidenten Thromboembolien in Verbindung steht (146-153). Die klinische Relevanz dieser aufwendigen Messungen bei Patienten mit axialen Flußpumpen ist nach wie vor umstritten. Bei den Patienten mit einem pulsatilen LVAD Novacor N100 konnte eine enge Korrelation zwischen der Intensität der Signale und den klinisch relevanten thromboembolischen Ereignissen festgestellt werden (150). Durch den hohen zeitlichen Aufwand und die Notwendigkeit einer hochqualifizierten Auswertung fand die Methodik noch keine breite Anwendung im klinischen Alltag.

4.5. Bestimmung des optimalen Zeitpunkts für die VAD-Implantation und Patientenauswahl

In den letzten 20 Jahren wurden mehrere Studien mit dem Ziel durchgeführt, einen Prädiktor der postoperativen Mortalität zu definieren oder einen Score zur Bestimmung des optimalen Zeitpunkts für eine VAD-Implantation zu erarbeiten. Durch eine zu frühe Implantation wird dem Patienten die Chance für eine primäre Herztransplantation oder die Möglichkeit der myokardialen Erholung unter medikamentöser Therapie genommen. Eine MCS-Implantation bei Patienten mit fortgeschrittenem kardiogenem Schock ist immer ein Notfall und erfordert eine biventrikuläre Unterstützung oder die Implantation eines TAH (154-157). Die Überlebensrate ist in solchen Fällen signifikant niedriger als bei Patienten nach einer geplanten Operation. Durch die rechtzeitige Implantation können die Folgen des kardiogenen Schocks vermieden und in den meisten Fällen das implantierbare linksventrikuläre System angewandt werden. Die erste Untersuchung zur Bestimmung des optimalen Zeitpunkts der Transplantation nach einer VAD-Implantation wurde 1992 aus unserem Haus veröffentlicht (158). In den nächsten 15 Jahren konzentrierten sich die meisten Autoren auf die Vorhersage des postoperativen Verlaufs, wenn ein VAD bereits implantiert wurde. Die Gruppe um M. Oz von der Columbia University erarbeitete bereits 1995 einen präoperativen Score, basierend auf einfachen klinischen Parametern wie Diurese, ZVD (Zentralvenöser Druck), Beatmungspflichtigkeit und Leberfunktion (159). Dieser Score wurde 2003 aufgrund der im Laufe der Zeit veränderten Demographie und prä- und postoperativen Betreuung der Patienten validiert und modifiziert (160). Andere Autoren benutzten bereits etablierte Scores wie APACHE II oder Seattle Heart Failure Model (161-163). Obwohl viele dieser Scores die Patienten in „hohe“, „mittlere“ und „niedrige“ Risikogruppen einteilen, ist die Mortalität nach der nachfolgenden Herztransplantation unabhängig vom Score (164). Die klinischen Parameter sind für die Vorhersage des postoperativen Verlaufs nicht besonders zuverlässig.

Zur Zeit wird im Deutschen Herzzentrum Berlin eine retrospektive Untersuchung durchgeführt, die Prädiktoren für das Überleben der Patienten in einem kardiogenem Schock mit Multiorganversagen zum Zeitpunkt der BVAD-Implantation untersucht. Die vorläufigen Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, daß eine Vorhersage der Erholung vom Multiorganversagen und des klinischen Verlaufs nicht möglich ist. Nur junges Alter und ein höherer pH-Wert vor der Implantation konnten als unabhängige Prädiktoren für ein Überleben nach BVAD-Implantation definiert werden. Diese Ergebnisse bedeuten, daß die schnelle Implantation eines MCS zur Stabilisierung der Hämodynamik und zur Erholung vom

Multiorganversagen notwendig ist, um später eine Entscheidung bezüglich des weiteren Vorgehens treffen zu können – Überbrückung bis zur Entscheidung.

Als nicht relevant konnten klinische Risikofaktoren für die postoperative Sterblichkeit nach VAD-Implantation durch eine schwedische Gruppe identifiziert werden (165).

Alle diese Scores üben sich in der Vorhersage des klinischen Verlaufs *nach* der VAD-Implantation. Nur einzelne Arbeiten beschäftigten sich mit der Vorhersage *vor* der VAD-Implantation. Eine Studie mit 26 Patienten wies ein niedriges Serum-Na-Level als einzigen Prädiktor für eine baldige klinische Verschlechterung der Patienten auf der Warteliste nach (166). Die von unserer Arbeitsgruppe durchgeführte prospektive Studie (74) definierte mehrere Prädiktoren einer klinischen Verschlechterung bis zu 3 Tage im Voraus, das heißt *vor* der VAD-Implantation und ist damit die einzige Studie, die einige Parameter, die den optimalen Zeitpunkt einer VAD-Implantation anzeigen, bestimmt hat.

In einer weiteren retrospektiven Studie (167) wurde das Verhältnis zwischen dem body mass index (BMI) als Parameter für die Chronizität der Erkrankung, die Konstitution der Patienten und die Effektivität der VAD-Therapie untersucht. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, daß übergewichtige Patienten bessere Überlebenschancen nach einer VAD-Implantation haben. Patienten mit kardialer Kachexie ($\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$) sowie krankhaft übergewichtige Patienten ($\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$) unterliegen einem höheren Risiko für Komplikationen. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, daß Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz für die VAD-Therapie vorgesehen werden sollten, noch bevor die Kachexie auftritt. Die krankhaft übergewichtigen Patienten sollten mit grosser Sorgfalt für die VAD-Therapie ausgewählt werden.

4.6. Versagen des rechten Ventrikels nach LVAD-Implantation: Vorhersage, Prävention und Therapie

Die miniaturisierten Pumpen mit kontinuierlichem Blutfluß bieten eine gute Lebensqualität und eine niedrige Rate an Infektion und thromboembolischen Ereignissen (92, 141). Diese Pumpen der zweiten und dritten Generation werden zunehmend eingesetzt. Allerdings sollte bei jeder Art von LVAD der rechte Ventrikel eine adäquate Funktion haben, um das durch das LVAD gesteigerte Minutenvolumen zu pumpen. Einige Patienten entwickeln eine Dysfunktion oder ein Versagen des rechten Ventrikels. Das Problem wurde bereits bei den ersten LVAD-Implantationen erkannt (168-170). Eine Fehlinterpretation der präoperativen rechtsventrikulären

Funktion und ein postoperatives rechtventrikuläres Versagen führt zu erhöhter Morbidität und Mortalität (171, 172). Die Diskussion über das rechtsventrikuläre Versagen nach LVAD-Implantation beginnt bereits bei der Definition – es gibt bis heute keine international gültige Definition. In einigen Arbeiten wird es an Bedarf und Dauer der postoperativen inotropen Unterstützung bestimmt (171, 173, 174), in anderen am Bedarf an einem RVAD (175, 176). Dementsprechend wird die Inzidenz des RV-Versagens unterschiedlich (10 – 50 %) angegeben (38, 118, 177-182). In allen unseren Studien wurde die für eine internationale multizentrische doppelt blind randomisierte Studie, die auch in unserem Zentrum durchgeführt wurde, erarbeitete Definition strikt angewandt. In unserem Zentrum liegt die Rate von RV-Versagen nach dieser Definition bei 20 – 25 %.

In einigen Studien wurde das Ausmaß des präoperativen Multiorganversagens, gemessen an Kreatinin- oder Bilirubinwerten (159, 160, 173, 176), als prädiktiver Parameter identifiziert. Van Meter beschreibt Bilirubin über 2,5 mg/dl im Zusammenhang mit Aszitis als Vorhersageparameter (183). Bis vor kurzem blieb die Bedeutung der Geometrie des rechten Ventrikels, abhängig von seiner Nachlast, für die Beurteilung seiner postoperativen Funktion unerkant. Ein Parameter, welcher die Funktion des rechten Ventrikels in Abhängigkeit von seiner Nachlast ausdrückt, ist der rechtsventrikuläre Stroke Work Index (RVSWI). Bei diesem Parameter wird das Schlagvolumen des rechten Ventrikels in Bezug auf den Druck in der Pulmonalarterie berechnet. In einigen Arbeiten konnte ein signifikant niedriger RVSWI bei Patienten mit einem postoperativen RV-Versagen gezeigt werden (173-175), in anderen Studien war es nicht der Fall. In unserer Studie zeigte sich eine Tendenz in diese Richtung, der Unterschied war aber nicht signifikant. Der RVSWI ist ein kalkulierter Parameter und berücksichtigt nicht die Geometrie des rechten Ventrikels.

In unseren Studien wurden klinische (erhöhte inotrope Unterstützung), echokardographische (Geometrie des rechten Ventrikels) und laborchemische (erhöhte NT-proBNP) Parameter identifiziert. Das postoperative RV-Versagen ist ein multifaktorielles Geschehen und kann durch einige sekundäre Prädiktoren vorhergesagt werden. Die Geometrie des rechten Ventrikels, bestimmt durch das Verhältnis der langen und der kurzen Achse, ist im Zusammenhang mit der Nachlast Ausdruck von Funktion und vorhandener Reserven und ist somit ein primärer Prädiktor. Dieser hat sich als stark und einfach zu bestimmen herausgestellt. Basierend auf diesen Untersuchungen wurde ein Algorithmus für die optimale Patientenauswahl für eine LVAD-Behandlung vorgeschlagen, der Funktion, Geometrie und Nachlast des rechten Ventrikels berücksichtigt. Seit zwei Jahren ist dieser Algorithmus im Zusammenhang mit klinischen und laborchemischen Kriterien sowie solchen, die eine BVAD-Implantation vorsehen, ein fester

Bestandteil unserer Routine. Eine prospektive Untersuchung seiner Effektivität wird zur Zeit durchgeführt.

4.7. Gerinnungsmanagement am VAD

Gerinnung wird bei Patienten mit MCS durch mehrere Faktoren beeinflusst. Diese Faktoren können in endogene und exogene unterteilt werden.

Zu den endogenen Faktoren gehören:

- Komorbidität
- Funktion der verschiedene Organe, die sowohl für die Produktion der Gerinnungsfaktoren (Leber, Knochenmark) als auch für die Elimination und Ausscheidung der gerinnungshemmenden Substanzen (Niere, Leber) verantwortlich ist
- Inflammation, die zu einer Thromboseneigung führt
- Postoperativer Streß, teilweise mit Immunsuppression und Knochenmarksuppression (Thrombozytenanzahl)
- Genetische Prädisposition
- Ernährungszustand
- Allergische Reaktionen (z.B. HIT II)

Zu den exogenen Faktoren gehören:

- Einfluß der HLM
- Typ des MCS, unter anderem:
 - Größe und Beschaffenheit der Fremdoberfläche
 - Kanülenkonstruktion und Lage
 - Blutflußgegebenheiten (axial, zentrifugal oder pulsatil)
 - Typ und Vorhandensein der Klappen (mechanische versus biologische oder Polyurethanklappen)
 - Beschichtung der Oberfläche (rauhe Oberfläche, biologische Beschichtung oder Carmeda[®]-Beschichtung)
- Einnahme der gerinnungshemmenden Substanzen
- Interaktion zwischen Medikamenten

Dieses Zusammenwirken sollte auch zeitlich unterschiedlich betrachtet werden. Wenn kurz nach der Operation eine Hämostase wichtig ist, tritt im weiteren Verlauf die Antikoagulation in den Vordergrund. Das therapeutische Fenster ist sehr schmal. Weiterhin muss das Zusammenspiel der Faktoren, der Zustand der Gerinnung und ihre Beeinflussung korrekt erfasst werden.

Nachdem Infektionsrate und Blutungen aus der Tasche durch die Miniaturisierung der Pumpen zurückgegangen waren, traten die Thromboembolien und Blutungen nach der VAD-Implantation in den Vordergrund. Trotz intensiver Bemühungen und langjähriger Erfahrungen ist das Gerinnungsmanagement noch nicht optimal. Es mangelt sowohl an einem kompletten Verstehen des Zusammenspiels der gerinnungsbeeinflussenden Faktoren als auch an der optimalen Erfassung der Gerinnungssituation. Die Forschung bemüht sich um ein Verständnis der einzelnen gerinnungsbeeinflussenden Faktoren. Die meisten Studien untersuchen die extrinsischen Faktoren, wie zum Beispiel die Biokompatibilität der Fremdoberfläche (184-187). Es stellte sich heraus, dass eine raue Oberfläche, wie sie HeartMate I LVAD aufweist, die beste Biokompatibilität besitzt (188). In Zusammenhang mit biologischen Klappen bedarf das System lediglich einer Thrombozytenfunktionshemmung mit Aspirin, wogegen alle anderen Systeme ohne solche Oberfläche meistens eine schärfere Antikoagulation benötigen. Wir konnten zeigen, daß der Typ des Blutflusses durch das VAD weniger Einfluß auf die thromboembolischen und Blutungskomplikationen hat (189). Unsere noch nicht publizierte klinische Erfahrung zeigte, daß die Systeme mit kürzeren Apexkanülen mehr thromboembolische Ereignisse aufweisen. Diese Erkenntnis führte zu einer Änderung in der Produktion von Incor LVAD mit nachfolgender Reduktion der Komplikationsrate. Die Effektivität der Beschichtung der Oberfläche mit kovalent gebundenem Heparin ist noch nicht eindeutig bewiesen (149, 190, 191).

Wesentlich besser untersucht ist der Einfluß der endogenen Faktoren, da die gerinnungshemmenden Substanzen mit gleichem Ziel bei Patienten mit mechanischen Herzklappen eingesetzt werden. Besonders sollte man den thrombogenen Effekt der Inflammation hervorheben (192, 193). Die zwar vor mehreren Jahren entdeckte, aber erst in den letzten Jahren verstandene heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II spielt bei den Patienten mit VAD eine wichtige Rolle, da diese Patienten während ihrer Krankheitsgeschichte dem Heparin mehrfach exponiert sind. Während die HIT-Inzidenz bei herzchirurgischen Patienten bei der Behandlung mit unfraktioniertem Heparin (194) bei ca. 1,3 % und bei ca. 0,6 % mit niedermolekularem Heparin (195) liegt, ist die Inzidenz der HIT II bei VAD-Patienten mit 8 bis 10 % wesentlich höher (196, 197), wobei die Mortalität vergleichbar ist. Die HIT II stellt nach unserer Auffassung und nach den Erkenntnissen anderer Forscher, bis auf eine Ausnahme (197),

keine Kontraindikation für die VAD-Implantation dar (198) (199-201); (184, 191, 196, 202-204), bedarf aber eines besonderen Managements im OP und im postoperativen Verlauf, unter anderem mit direkten Thrombininhibitoren. Bei Patienten ohne zirkulierende Antikörper ist eine Heparinanwendung zusammen mit einem IIb/IIIa-Antagonisten, zum Beispiel Tirofiban (205), oder einem PDA-Hemmer, zum Beispiel Iloprost (206), an der HLM möglich. Die nachfolgende Antikoagulation wird mit direkten Thrombinantagonisten oder Hirudin durchgeführt. Bei Patienten mit zirkulierenden Antikörpern oder als Alternative zur Heparin/Tirofiban-Kombination könnte Bivalirudin verwendet werden (204, 207-210). Im weiteren postoperativen Verlauf sollte r-Hirudin, Agratorban oder Tirofiban verwendet und auf eine orale Antikoagulation umgestellt werden. Eine regelmässige Überprüfung der HIT II-Antikörper bei VAD-Patienten nach jeder Heparinexposition ist unabdingbar (196).

Eine essentielle Rolle spielt die Erfassung der Gerinnungssituation. Im Deutschen Herzzentrum Berlin werden bei den VAD-Patienten zusammen mit den üblichen Routinetests wie zum Beispiel PTT, INR, Fibrinogen, AT III, Thrombozytenzahl und Erfassung der Hämolyse routinemäßig auch Thrombelastogramm-Tests (TEG) und Thrombozytenaggregationstests (TAT) durchgeführt. Ein TEG dient dazu, die aktuelle Gesamtsituation zu erfassen und die Heparinwirkung (Test mit Heparinase) abzuschätzen. Der Nachteil des Tests besteht in seiner Aktualität – einige Stunden später, besonders im frühen postoperativen Stadium, könnte die Gerinnungssituation schon eine ganz andere sein. Ein TAT zeigt den genauen Grad der Thrombozytenaggregationshemmung und die Wirkung von Aspirin oder Plavix. Wir sind der Meinung, daß ein TEG im frühen postoperativen Stadium, insbesondere bei postoperativen Blutungen, durchgeführt und unmittelbar am Bett ausgewertet werden muß. Ein TAT sollte erst nach Gabe von ASS anfänglich einmal pro Woche, später nur bei ambulanten Kontrollen durchgeführt werden.

Genetische Unterschiede in der Reaktion auf ASS sind durch einen Polymorphismus des GP IIb/IIIa-Rezeptors bedingt. Ihre klinische Relevanz wurde in großen kardiologischen Studien belegt (211-219). In unserer Studie konnten wir zeigen, daß die genetischen Unterschiede bei VAD-Patienten eine wichtige Rolle bei der Reaktion der Thrombozyten auf die ASS-Gabe spielen (189, 220). Über eine genetisch bedingte Aspirinresistenz bei VAD-Patienten wurde auch von anderen Gruppen berichtet. Weiterhin stellte sich heraus, daß diese Unterschiede nicht vom Systemtyp abhängig sind. Basierend auf diesen Arbeiten und Berichten anderer Arbeitsgruppen (218) wurde die Empfehlung herausgegeben: (a) eine Genotypisierung sollte bei allen Patienten

durchgeführt werden und (b) ASS-Dosen über 100 mg/d sollten vermieden werden, da sie bei VAD-Patienten zu keiner Steigerung der Thrombozytenhemmung führen, dafür aber eine erhöhte Blutungsneigung verursachen. Eine routinemäßige Applikation von Plavix wird aufgrund der Studienergebnisse nicht empfohlen (189). Andere Autoren benutzen zusätzlich eine Durchflußzytometrie (221).

Es existieren keine internationalen Richtlinien für das Gerinnungsmanagement von Patienten am VAD, da die Vorgänge noch nicht endgültig verstanden sind und sich bei verschiedenen VAD-Typen unterscheiden. Unsere Arbeitsgruppe konnte signifikante Unterschiede bei der Thrombozytenfunktion und -aktivierung bei mit pulsatilem und axialem Flußpumpen unterstützten Patienten herausfinden (128, 193, 222, 223). Die Arbeitsgruppe in Wien zeigte einen triphasischen Verlauf der Gerinnung bei Patienten mit MicroMed DeBakey VAD (221). Die Gruppe konnte auch zeigen, daß die Thrombozytenfunktionstests eine signifikante zusätzliche Information über den Status des Gerinnungssystems darstellen. Diese Unterschiede sollten bei der Erstellung von Richtlinien berücksichtigt werden.

Es wurde versucht, Richtlinien für einzelne VAD-Typen auszuarbeiten (221, 224, 225). Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde eine Empfehlung für die Antikoagulation bei Kindern am Berlin Heart Excor VAD erarbeitet (226). Es konnte gezeigt werden, daß mit dem neuen Protokoll die thromboembolischen und Blutungskomplikationen signifikant gesenkt werden konnten, was zusätzlich zur Verbesserung der Überlebensrate am System beiträgt. Gleichzeitig wurde bei Kindern mit Excor über die Möglichkeit des Gerinnungsmanagements mit niedrigmolekularem Heparin berichtet (227-229). Auch für andere VAD-Systeme und bei Erwachsenen wurden niedermolekulare Heparine mit gutem Ergebnis angewandt.

Weitere Möglichkeiten könnten sich mit der Einführung von Fondoparinux, oralen direkten Thrombinantagonisten und Inhibitoren von Faktor Xa oder IIa bieten.

Basierend auf mehrjährigen Erfahrungen wurden in einigen Zentren Richtlinien für die Antikoagulation der Patienten am VAD erarbeitet (156, 196, 223, 225, 226, 230-232). Eine Empfehlung für erwachsene Patienten im Deutschen Herzzentrum Berlin ist zwar für den internen Gebrauch erstellt, aber, ähnlich wie die anderen Protokolle, nicht in einer prospektiven Studie validiert. Außerdem bedürfen verschiedene Systeme verschiedener Antikoagulationsregime, was das Management zusätzlich erschwert.

Aus unserer Sicht besteht die Lösung nicht nur in der Vereinfachung der Antikoagulation oder ihrer Kontrolle, sondern vielmehr in der Verbesserung der antithrombogenen Eigenschaften des VAD-Systems bis hin, im Idealfall, zum kompletten Verzicht auf eine Antikoagulationstherapie.

4.8. Behandlung von Herzversagen nach Herzoperationen

Die erste erfolgreiche VAD-Anwendung wurde 1966 von M. DeBakey bei einer Patientin mit Herzversagen nach Herzoperation durchgeführt. Der Patient konnte von der mechanischen Unterstützung entwöhnt und nach Hause entlassen werden. In den siebziger Jahren war ein Herzversagen nach einem herzchirurgischem Eingriff keine Seltenheit und die Inzidenz betrug, je nach Definition, 10 – 20 %. Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) wurde als weniger invasive, aber dennoch sehr effektive Methode von Kantrowitz 1968 in die Klinik eingeführt (233-235). Der IABP-Einsatz führt zu einer Verbesserung der Koronarzirkulation und zu einer Nachlastsenkung für den linken Ventrikel. Die Methode fand durch ihre Effektivität und einfache und schnelle Anwendung rasch eine breite Anerkennung und gehört seit mehr als 30 Jahren zum Standardarmamentarium in der Herzchirurgie und in der akuten Kardiologie.

Bedingt durch die technische Entwicklung wurden bei den Patienten in den letzten 30 Jahren verschiedene Systeme eingesetzt (32, 236). In den achtziger Jahren wurden vermehrt Zentrifugalpumpen für eine kurzfristige mechanische Kreislaufunterstützung eingesetzt (237-239). Zu den Nachteilen gehörte eine kurze Einsatzdauer und Invasivität, die durch die Implantation über einen thorakalen Zugang oder über die peripheren Gefäße bedingt war und mit der Gefahr einer Ischämie der Extremität verbunden war. Eine kleine axiale intraaortale Pumpe („Hemopump“) verband die Vorteile der IABP mit dem Vorteil, ein signifikantes Minutenvolumen zu pumpen (240). Die „Hemopump“-Pumpe fand keine breite klinische Akzeptanz, nicht zuletzt wegen der erhöhten Hämolyse. Zehn Jahre später kam die Impella recovery zum Einsatz, eine durch die Aorta ascendens implantierbare axiale Pumpe. Der Unterschied zur „Hemopump“ besteht darin, daß der Motor sich unmittelbar in der Spitze der Pumpe befindet (49), wogegen der Motor des „Hemopump“-Systems ausserhalb des Körpers liegt und der Impeller durch eine flexible Verbindung zum Rotieren gebracht wird.

Heute stehen IABP und extrakorporale Unterstützungssysteme wie zum Beispiel Impella (perkutan und transthorakal), Tandemheart (70, 71, 241), Zentrifugalpumpen, pulsatile Pumpen als VAD und totales Kunstherz bei einem Herzversagen nach Herzoperation zur Verfügung (242, 243). Von 1995 bis 2004 wurden VADs bei kardiogenem Schock nach Herzoperation laut dem

Register der Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database in 0,3 % der Fälle implantiert (56). Trotz des breiten Spektrums der mechanischen Kreislaufunterstützung nach einer Herzoperation bestehen keine eindeutigen Entscheidungskriterien über den optimalen Zeitpunkt und den optimalen Typ der Kreislaufunterstützung. Der erste Versuch, den optimalen Zeitpunkt der weiterführenden MCS-Therapie nach IABP-Implantation zu definieren, wurde bereits 1977 von J.C. Norman unternommen. Er erarbeitete einen Score und teilte die Patienten in drei Klassen ein. Bei den Patienten in der höchsten Risikoklasse mit 100 % Mortalität wurde empfohlen, ein VAD zu implantieren (244). L. Samuels erarbeitete einen Score zur Abschätzung des postoperativen Verlaufs, basierend auf dem Ausmaß der inotropischen Unterstützung (60). Die Mortalität bei Patienten mit einem Postkardiotomiesyndrom liegt, trotz frühzeitiger IABP-Implantation, bei 35 %. Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde von unserer Arbeitsgruppe ein IABP-Score entwickelt, der die Überlebensrate nach der IABP-Implantation vorhersagt (59) und als Richtlinie für die Erweiterung der Therapie dient. Dieser Score konnte zum ersten Mal anhand simpler Kriterien die Patienten identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit im weiteren Verlauf versterben würden. Einige Fragen sind nach der Studie weiterhin offen, vor allem, ob und welche weiterführende Kreislaufunterstützung zu einer Verbesserung der Überlebenschancen führt. Zur Zeit werden von unserer Arbeitsgruppe die Erfahrungen mit IABP-Einsatz analysiert, um unter anderem herauszufinden, wie lange eine IABP effektiv ist und welche weiterführende Therapie wann erfolgen soll. Die Analyse unserer Erfahrungen mit neuartigen Zentrifugalpumpen mit magnetisch gelagertem Impeller (Levitronix) zeigt, daß dieses System weniger thrombogen ist und störungsfrei bis zu zwei Wochen arbeitet. Allerdings bleibt die Entlassungsrate bei 25 – 30%. Diese Zahl entspricht der Erfahrung mit mechanischer Kreislaufunterstützung mit anderen Systemen und in anderen Zentren (39, 49, 60, 237, 238, 241, 245). Die Levitronix Zentrifugalpumpe kann schnell und effektiv als ECMO eingesetzt werden, wobei die Erfolgsrate nicht wesentlich verbessert wird. Offensichtlich kann die Erfolgsrate im wesentlichen nur durch die optimale Patientenauswahl und durch eine frühzeitige Implantation verbessert werden (69, 246).

Trotz frühzeitigem Einsatz von MCS bleibt die Sterblichkeit bei akutem kardiogenem Schock oder myokardialen Versagen nach einem herzchirurgischen Eingriff sehr hoch. Neue Strategien und neue Systeme sollten überprüft werden. Eine dieser Strategien ist die Überbrückung bis zur Entscheidung, ob und welches Langzeitunterstützungssystem angewandt werden muß. Diese Strategie wurde zum ersten Mal in unserem Zentrum eingeführt (72) und durch den Einsatz von femoro-femorale ECMO-Systemen mit Levitronix-Pumpen oder schnell implantierbaren,

halbautomatischen perkutanen Herz-Lungen-Maschinen, wie zum Beispiel Lifebridge[®] (247-249), erweitert.

Ein anderes Konzept ist die Implantation eines totalen Kunsterzens in Fällen von massiven Myokardinfarkten, wenn eine myokardiale Erholung unwahrscheinlich wird. In solchen Fällen wird die Rettung des Patientenlebens dem Erhalt des Herzens vorgezogen (157, 250).

4.9. Überbrückung bis zur Herztransplantation

Die Herztransplantation ist nach wie vor der Goldstandard in der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz. Da in Europa und Nordamerika ein Mangel an Spenderorganen besteht, werden mechanische Kreislaufunterstützungssysteme zur Überbrückung eingesetzt, bis ein geeignetes Organ gefunden ist. Dringlich indiziert ist die Implantation eines Kreislaufunterstützungssystems bereits bei Patienten, die unter stationärer Behandlung und mit optimaler medikamentöser Therapie zwar marginale, aber noch stabile Kreislaufverhältnisse sowie eine ausreichende Organperfusion zeigen. Diese Patienten sind durch die dauerhafte Immobilität und Hospitalisierung, das Risiko einer akuten kardialen Dekompensation oder eines plötzlichen Herztodes sowie die stark eingeschränkte Überlebenschance während der Wartezeit auf eine Herzübertragung gefährdet. Es konnte gezeigt werden, daß Überlebenschancen bis zur Herztransplantation und der Verlauf nach der HTx bei solchen Patienten besser sind (29). Ein implantierbares linksventrikuläres Unterstützungssystem bietet dem Patienten, verglichen mit einem Krankenhausaufenthalt, wesentlich mehr Lebensqualität. Der geeignete Zeitpunkt für die Implantation eines LVAD, das heißt noch bevor ein biventrikuläres Herzversagen mit nachfolgendem kardiogenem Schock eintritt, kann mit Hilfe von einigen Parametern genau vorhergesagt werden (74). Um den optimalen Zeitpunkt für die LVAD-Implantation nicht zu verpassen, wurde in unserem Zentrum ein Algorithmus ausgearbeitet. Danach werden die katecholaminpflichtigen Patienten, die HU-gelistet sind, täglich evaluiert. Die Beurteilung erfolgt nach klinischer Situation, laborchemischen Parametern und dem Bedarf an Katecholaminen. Der Algorithmus ist auf Abbildung 4 dargestellt.

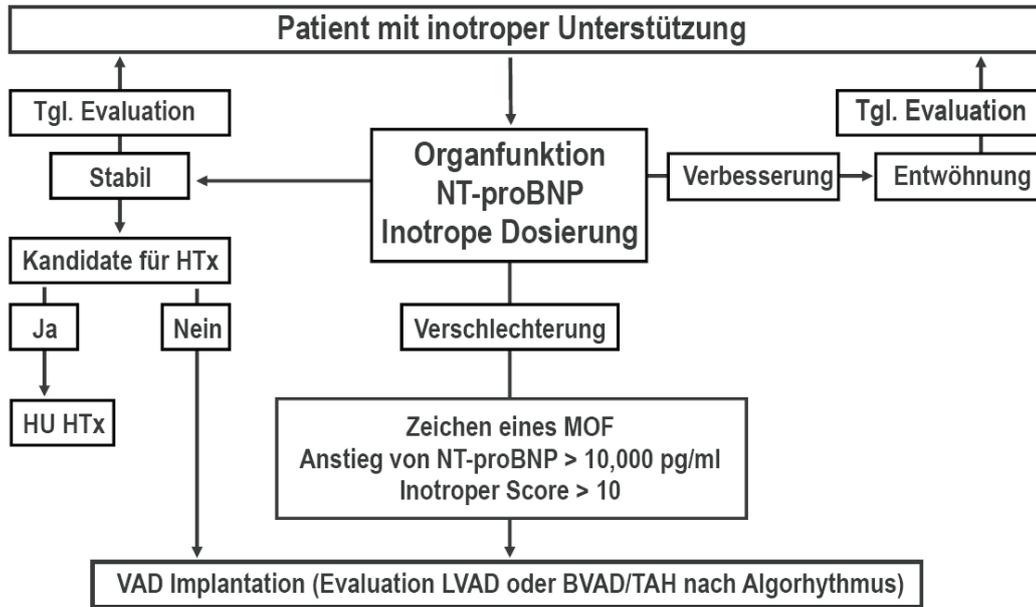


Abbildung 4. Algorithmus zur Beurteilung des optimalen Zeitpunkts bei Patienten auf der HU-Warteliste

Die MCS hat sich mit der Zeit von einem lebensrettenden Verfahren in einigen Fällen zu einem therapeutischen Mittel entwickelt. Sie ermöglicht einerseits die myokardiale Erholung durch VAD-Unterstützung, die im nächsten Kapitel besprochen wird, und andererseits die Überwindung von Kontraindikationen für eine HTx mittels VAD-Implantation, bis die Patienten einen Transplantationsstatus erreichen. Bei einem kardiogenen Schock mit nachfolgendem Multiorganversagen kann die mechanische Kreislaufunterstützung zur Erholung der Organfunktion durch Aufrechterhalten des Herzzeitvolumens beitragen. Nachdem die Organfunktion sich gebessert hat, wird der Patient erneut für die Herztransplantation evaluiert (72). Dieses Verfahren wird bei Patienten mit einem akuten kardiogenen Schock eingesetzt. Bei Patienten mit einem malignen Tumor und durch die Chemotherapie bedingter Kardiomyopathie wird durch die MCS die Zeit überbrückt, bis eine erforderliche Tumorfreiheit besteht (110). Bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie kann in den meisten Fällen mit einer LVAD-Implantation durch eine Nachlastsenkung für den rechten Ventrikel eine dauerhafte Senkung des pulmonalen Blutdrucks erreicht werden, so daß eine HTx mit gutem Erfolg möglich ist (88, 110, 111). Sollte der seltene Fall einer fixierten pulmonalen Hypertonie auftreten, verbleibt das LVAD als permanente Unterstützung.

4.10. Myokardiale Erholung am VAD

Eine Erholung des Myokards bei an DKMP leidenden Patienten, bei denen ein LVAD als Überbrückung zur Herztransplantation eingesetzt wurde, wurde zwar beobachtet, eine erfolgreiche Entwöhnung mit einer andauernd guter Myokardfunktion allerdings erstmalig 1995 im Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt (251). Seitdem wurden zum 1.1.2008 in unserem Zentrum 35 Patienten mit DKMP vom VAD entwöhnt (107). Dieses Konzept wurde von anderen Gruppen inzwischen mehrmals bestätigt (108, 252-267). Auf Abbildung 5 werden alle vom VAD entwöhnten Patienten nach Art der Unterstützung aufgelistet.

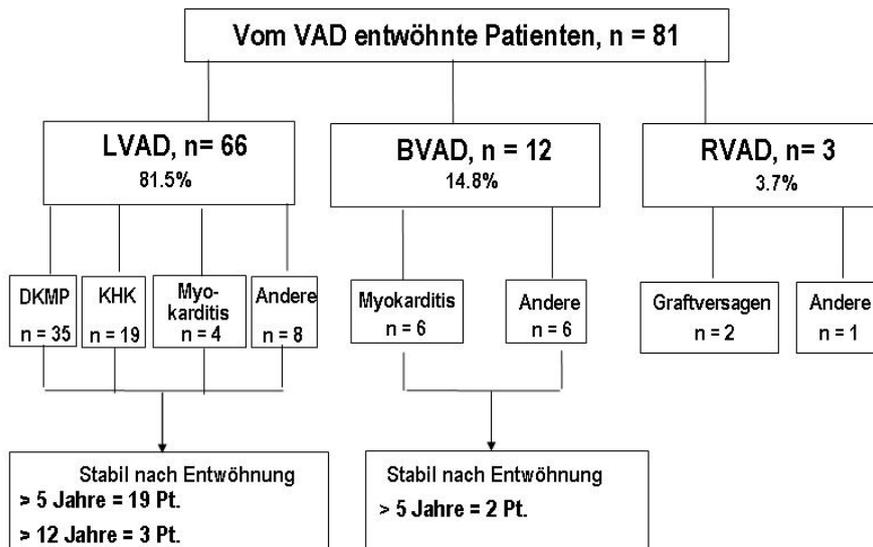


Abbildung 5. Darstellung aller im Deutschen Herzzentrum Berlin vom VAD entwöhnten Patienten

Die myokardiale Erholung bei einer akuten Myokarditis, einem akuten Herzinfarkt oder nach einem kardiochirurgischen Eingriff ist zu erwarten und meistens vorhersehbar. Eine Vorhersage der myokardialen Entwöhnung bei Patienten mit DKMP ist wesentlich schwieriger. Trotz zahlreicher Untersuchungen, die unter anderem durch unsere Arbeitsgruppe durchgeführt wurden, konnten keine *präoperativen* Vorhersageparameter identifiziert werden. Diese Situation bedeutet, daß zur Zeit eine *gezielte* Therapie der DKMP mit LVAD-Implantation nicht möglich ist.

Im postoperativen Verlauf wurden zahlreiche strukturelle Veränderungen festgestellt, die auf ein „Re-modeling“ hinweisen und eine signifikante Verbesserung der morphologischen und molekularen Strukturen und myokardialen Funktion zeigten (253, 257, 260, 266-272). Zum Teil wurden ein sinkender BNP-Spiegel (273) oder ein bestimmter Kollagengehalt (274, 275) als postoperative Prädiktoren einer andauernden myokardialen Erholung identifiziert. Eine sichere Vorhersage der andauernden myokardialen Erholung ist nur durch echokardiographische Parameter wie zum Beispiel LVEF und LVEDD während eines Pumpenstopps vor der geplanten Explantation möglich. Ein Risikofaktor für die Rückkehr der Herzinsuffizienz ist ein hohes Alter und eine Krankheitsdauer von über fünf Jahren (107). Neue echokardiographische Parameter mit einem potenziellen Vorhersagewert wie zum Beispiel Tissue Doppler und strain-Messungen werden evaluiert.

Bei Kardiomyopathien kommt es zu einer diffusen Myokardschädigung. Im weiteren Verlauf führen Hypertrophie und Dilatation zum Remodeling des/der Ventrikel. Dadurch kommt es im Endstadium der Erkrankung zum Herzversagen. „LV-Remodeling“ ist gekennzeichnet durch eine Zunahme des LV-enddiastolischen Durchmessers, aber auch durch eine Zunahme des LV-endsystolischen und enddiastolischen Volumens sowie einer Abnahme der LV-Ejektionsfraktion (276).

Viele Jahre wurde angenommen, daß die Folgen der chronischen Minderperfusion des Myokards irreversibel sind und nur durch Palliativtherapie behandelt werden können. Heute weiß man jedoch, daß diese These erneut diskutiert werden muß. Es konnte gezeigt werden, daß sich eine myokardiale Dysfunktion nach aorto-koronarer Bypassoperation zurückbilden kann (277-279). Das beginnende Verständnis der pathophysiologischen und molekularbiologischen Mechanismen, welche zum ventrikulären Remodeling bei Kardiomyopathie führen, hat zu dem Konzept des „Reverse Remodeling“ beigetragen.

Trotzalledem stellt die allogene orthotope Herztransplantation zur Zeit die letzte Therapieoption für diese Patienten dar. Aufgrund der steigenden Organnachfrage bei gleichzeitigem Mangel an Organangeboten hat sich die mechanische Kreislaufunterstützung mit künstlichen Blutpumpen, den sogenannten „Assist Devices“, zu einem etablierten und weltweit anerkannten Therapiekonzept entwickelt. Die mechanische Kreislaufunterstützung dient nicht nur dazu, den Zeitraum bis zur Transplantation zu überbrücken, sondern auch, kritisch kranke Patienten hämodynamisch zu stabilisieren, so daß diese Patienten aus einem stabilen Zustand heraus transplantiert werden können. Zudem konnte gezeigt werden, daß unter Entlastung des linken Ventrikels mit Kreislaufunterstützungssystemen eine Organerholung möglich ist (105).

Eine Verstärkung der myokardialen Erholung am LVAD könnte zu einem gezielten Einsatz von LVAD zur Therapie der DKMP führen. Seit einigen Jahren wird postuliert, daß die myokardiale Progenitor-Zelltransplantation, aber auch die Gabe von Glenbuterol (280, 281) das „Bridging-to-Recovery“ mit mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen zusätzlich fördern kann.

Im Rahmen von tierexperimentellen Studien (282) wurde in der Vergangenheit eine breite Spanne von Zelltypen zur zellulären Kardiomyoplastie eingesetzt: embryonale, fetale und neonatale Kardiomyozyten von Nagetieren und Schweinen (29, 121, 283-287), fetale glatte Muskelzellen (288) und humane adulte und fetale Kardiomyozyten (284, 289, 290), autologe, adulte, arterielle Zellen (291) und dermale Fibroblasten (292).

Bis heute wird die Frage, welche Zellen am geeignetsten zur Transplantation ins Herz sind, kontrovers diskutiert. Fortschritte in der Stammzelltherapie liefern alternative Zelltypen für den Einsatz im Rahmen einer Kardiomyoplastie: Skelettale Myoblasten (Satellitenzellen) (293-295), murine embryonale Stammzellen (29, 296, 297), mesenchymale Knochenmark-Stammzellen (291, 298, 299), hämatopoetische Stammzellpopulationen (300-303) und endotheliale Progenitorzellen aus dem peripheren Blut und Knochenmark (304, 305). Durch Verwendung dieser Zelltypen in tierexperimentellen Untersuchungen mit zuvor induziertem Herzinfarkt konnte eine Funktionsverbesserung des Myokards gezeigt werden. Die Forschung mit adulten Knochenmark-Stammzellen zeigt, daß deren Plastizität weitaus höher ist als bislang angenommen. Als Plastizität wird die Eigenschaft der Stammzellen bezeichnet, sich im Verlauf des Differenzierungsprozesses nicht nur innerhalb der eigenen Zelllinie zu entwickeln, aus der sie stammen, sondern sich auch zelllinienüberschreitend zu differenzieren (Transdifferenzierung).

Bei bisher nicht veröffentlichten Versuchen von B. Nasserri aus unserer Arbeitsgruppe, die am Massachusetts General Hospital in Boston, USA durchgeführt wurden, wurden Wild-Typ-Mäusen (C57/Bl 6) nach letaler Bestrahlung knochenmarktransplantiert. Das transplantierte Knochenmark stammte von transgenen Mäusen, die eine β -Galaktosidase (β -gal bzw. LacZ), gekoppelt an das α -myosin-heavy-chain (α -MHC, ein herzspezifisches Protein, welches als Promoter dient) in ihrem Genom tragen. Damit exprimieren nur Kardiomyozyten dieser transgenen Maus β -Galaktosidase, nicht jedoch undifferenzierte Knochenmarkzellen. Es zeigte sich, daß nach einer iatrogen zugeführten Myokardischämie bei den Knochenmark-Empfänger-Mäusen Spender-Knochenmarkzellen in geringer Zahl in das Herz einwanderten, sich ansiedelten und zu Kardiomyozyten differenzierten. In nicht-infarziertem Myokard konnte dieses jedoch nicht beobachtet werden.

Post mortem Untersuchungen von männlichen herztransplantierten Empfängern, die ein weibliches Spenderorgan erhielten, wiesen Y-Chromosom-positive Zellen im weiblichen Spenderherz auf. Diese Y-Chromosom-positiven Zellen konnten als Endothel- und glatte Gefäßmuskelzellen, aber auch zu einem geringen Prozentsatz als Kardiomyozyten identifiziert werden (306, 307). Diese Ergebnisse und weitere experimentelle Studien lassen darauf schließen, daß der Mensch über ein Reservoir von pluripotenten Stammzellen/Vorläuferzellen verfügt, die, wenn sie in ausreichender Anzahl in die ischämischen Areale des Herzens durch intramyokardiale oder intrakoronare Applikation eingebracht werden, zur Regeneration oder

zumindest zur verminderten Ausbreitung eines Myokardinfarktes beitragen könnten (301, 303, 308, 309). Es konnte sowohl in eigenen experimentellen (310) als auch in ersten klinischen Studien (311) gezeigt werden, daß sowohl die intramyokardiale (311) als auch die intrakoronare Applikation (312, 313) dieser Stammzellen/Vorläuferzellen intraoperativ (311) und interventionell (312, 314) nicht nur möglich, sondern auch sicher ist. Alle bisher veröffentlichten klinischen Studien zur Stammzelltherapie haben sich mit ischämischen Herzerkrankungen beschäftigt (315).

Der klinische Einsatz von Stammzellen bei der dilatativen Kardiomyopathie wurde in der weltweit ersten Studie mit 10 Patienten in unserem Zentrum evaluiert. Die Studie zeigte keine Zunahme der klinischen myokardialen Erholung (316). Weitere Studien mit Einsatz von Stammzellen bei Patienten mit DKMP am LVAD sind dringend notwendig.

Tierexperimentelle Daten zeigten, daß β_2 -adrenergische Agonisten wie Clenbuterol von therapeutischem Nutzen sein könnten, um eine Muskelatrophie, die mit einer Verbrennung einhergeht, zu inhibieren oder reversibel zu machen (317). Weitere Studien zeigten, daß die Clenbuterol-induzierte Hypertrophie in ihrer Funktion extrazellulärer Struktur und ihre Genexpression „physiologisch“ ist (318). In einer Studie wurde aber gezeigt, daß Clenbuterol eine Dilatation der Aortenwurzel hervorruft (319). Eine aktuelle Studie zeigte, daß die chronische Applikation von Clenbuterol nicht nur eine zelluläre Hypertrophie hervorruft, sondern auch die oxidative Utilisation von Kohlenwasserstoffen erhöht, zusammen mit einem Anstieg der SR Ca^{2+} -Konzentration, welche in einem Anstieg der Amplitude des transmembranösen Ca^{2+} -Transfers resultiert. Dieser Effekt könnte nach Meinung der Autoren von signifikanter Bedeutung bei der zusätzlichen Applikation von Clenbuterol im Zusammenhang mit einer LVAD-Therapie sein (320). In den letzten Jahren wurde die Strategie, Clenbuterol im Zusammenhang mit einer LVAD-Therapie zu verabreichen, von einer Arbeitsgruppe um M. Yacoub in London mit Erfolg durchgeführt. Die Gruppe konnte unter dieser zusätzlichen Therapie mit Clenbuterol bei mehreren Patienten eine signifikante Verbesserung der myokardialen Funktion nachweisen. Bei mehr als zwei Drittel der Patienten konnte das LVAD auf Dauer erfolgreich explantiert werden (281, 321). Eine weitere klinische Studie unterstützte die Ergebnisse der tierexperimentellen Modelle und zeigte, daß die myokardiale Erholung am LVAD unter zusätzlicher Therapie mit Clenbuterol nicht mit einer Rückbildung der zellulären Hypertrophie, wohl aber mit einem Anstieg der SR Ca^{2+} -

Konzentration einhergeht (322, 323). Zusammengefaßt bestehen eindeutige Hinweise sowohl auf molekularer und zellulärer als auch auf klinischer Ebene, daß eine zusätzlich Therapie mit Clenbuterol zu einer Verbesserung der myokardialen Erholungsrate führen kann. Zur Zeit wird eine multizentrische randomisierte Studie geplant, um den klinischen Nutzen der Clenbuterol-Therapie abzuschätzen. Mit den Ergebnissen ist erst in einigen Jahren zu rechnen.

Die myokardiale Entwöhnung wird nicht nur durch die Entlastung am LVAD und eine adjuvante Therapie beeinflusst, sondern wahrscheinlich auch durch die Modalität der Entlastung. Es wurde beobachtet, daß die Anzahl der entwöhnten Patienten mit DKMP geringer ist, wenn die Unterstützung mit einer kontinuierlichen Flußpumpe durchgeführt wird. Dieses Phänomen bedarf weiterer Untersuchung. Es ist nicht klar, ob und wie eine kontinuierliche Entlastung und ein kontinuierlicher Sog am linken Ventrikel tatsächlich das myokardiale Re-Remodeling beeinflusst.

4.11. Langzeitanwendung der VAD-Systeme

Eine Langzeit- und schließlich eine permanente Anwendung von VAD ist die logische Folge der breiten und erfolgreichen VAD-Anwendung als Überbrückung bis zur HTx. Die Überbrückungszeit, die bei Erwachsenen im Deutschen Herzzentrum Berlin in den letzten fünf Jahren im Schnitt bei fast neun Monaten lag (269 ± 232 Tage), wird angesichts der Organknappheit und der steigenden Anzahl der mit VAD versorgten Patienten immer länger. Die mittlere Unterstützungsdauer bis zur Herztransplantation und der prozentuale Anteil der mit VAD transplantierten Patienten im Deutschen Herzzentrum Berlin ist auf Abbildung 6a und 6b dargestellt. Insgesamt werden immer mehr Patienten mit immer längerer Überbrückungsdauer bis zur HTx überbrückt.

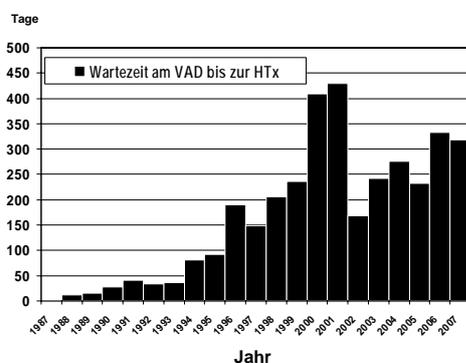


Abbildung 6a. Mittlere Unterstützungsdauer bis zur HTx

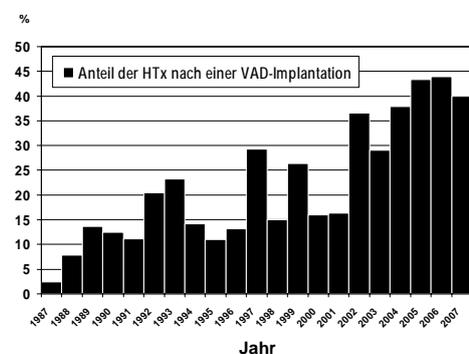


Abbildung 6b. Prozentualer Anteil der mit VAD transplantierten Patienten im DHZB

In den USA leiden nach Angaben der American Heart Association ca. 5,2 Millionen Patienten an einer chronischen Herzinsuffizienz, und diese Zahl steigt ununterbrochen an (324). Unter diesen Patienten befinden sich ca. 250 000, für die alle Therapiemöglichkeiten erschöpft sind. Ein Drittel dieser Patienten sind potentielle HTx-Kandidaten, wobei nur für ca. 20 % von ihnen Spenderorgane zur Verfügung stehen. Nach einer Berechnung gibt es in den USA jährlich ca. 10 000 Kandidaten für eine permanente VAD-Unterstützung (325). Für Deutschland gibt es keine errechneten Zahlen, eine Extrapolation an die deutsche Population würde eine Zahl zwischen 2 500 und 3 000 Patienten pro Jahr ergeben.

Der Erfolg der Langzeitunterstützung und die dadurch gesammelte Erfahrung machte eine chronische Therapie der Herzinsuffizienz mittels VAD möglich. In diesem Fall werden die Symptome beseitigt und die Herzinsuffizienz im engen Sinne des Wortes „geheilt“. Die Patienten verbringen die meiste Zeit zu Hause, gehen verschiedenen Lebensaktivitäten nach, einige kehren sogar ins Arbeitsleben zurück. Der am längsten mit LVAD unterstützte Patient lebt seit mehr als acht Jahren mit Unterstützung, mehrere Patienten wurden über Jahre mit LVAD erfolgreich unterstützt (172, 326, 327). Diese Möglichkeiten wurden erkannt und die Vorteile der VAD-Therapie durch eine randomisierte Studie (REMATCH) eindeutig belegt (90, 172, 328-330). Die INTrEPID Studie zeigte, daß auch andere als HeartMate I Systeme zu ähnlichen Erfolgen führen können (331). In unserem Zentrum wurde eine Patientin mit einem pulsatilen LVAD Typ Novacor N100 über fünf Jahre unterstützt (327). Als die wichtigsten Vorteile werden eine Verbesserung von Lebensdauer und Lebensqualität und eine Reduzierung der medizinischen Kosten angesehen (172). Eine weitere Verbesserung liegt bei der besseren Patientenvorbereitung und -auswahl. Bei den beiden Studien, insbesondere bei der REMATCH-Studie, war die Zuverlässigkeit des LVAD-Systems der limitierende Faktor. In der Untersuchung lag die Wahrscheinlichkeit eines Pumpenwechsels oder eines fatalen technischen Pumpenversagens nach zwei Jahren bei 73 % (328). Neue Systeme – axiale oder implantierbare Zentrifugalpumpen mit oder ohne magnetische Lager – können die Situation wesentlich verbessern (48, 95, 129). Solche Pumpen arbeiten störungsfrei mehrere Jahre. Die weltweit längste VAD-Unterstützung dauert bereits über acht Jahre. In diesem Fall wurde eine axiale Pumpe Jarvik 2000 implantiert.

Eine weitere Möglichkeit, die Überlebenschancen der Patienten mit VAD als Dauertherapie zu erhöhen, ist der optimale Zeitpunkt der Implantation und eine genaue Auswahl der für diese Therapie in Frage kommenden Patienten. Eine frühzeitige LVAD-Implantation, noch bevor sich

eine biventrikuläre Herzinsuffizienz mit einem Multiorganversagen entwickelt, kann die postoperative Mortalität erheblich senken (145).

Die Patientenauswahl kann durch eine präoperative Abstufung bezüglich des Risikos optimiert werden. In einer retrospektiven Analyse, basierend auf den REMATCH-Daten, wurden die Patienten in Hoch-, Mittel- und Niedrigrisikogruppen aufgeteilt. Die Analyse zeigte, daß die Wahrscheinlichkeit, länger als zwei Jahre zu überleben, bei Patienten mit präoperativ niedrigem Risiko bei 48 %, bei Patienten mit präoperativ hohem Risiko dagegen nur bei 14 % (328) liegt.

Je komplikationsarmer eine LVAD-Therapie ist, desto früher kann diese Behandlung eingesetzt werden. Das Ziel der Behandlung der Herzinsuffizienz mittels VAD ist die rechtzeitige Implantation eines kleinen wartungsfreien und technisch ausgereiften geräuscharmen Systems, welches wenig bis gar keiner Antikoagulation bedarf. Ein transkutaner Energie-Transfer wäre von enormem Vorteil bezüglich der Infektion. Es werden drei wichtige Bereiche definiert, die zur Verbesserung der Ergebnisse einer Dauertherapie mit VAD führen können:

1. Technische Entwicklung
2. Optimierung der Patientenauswahl
3. Optimierung des Zeitpunkts der VAD-Implantation

4.12. Besonderheiten der MCS-Anwendung bei Kindern

Die MCS-Anwendung bei Kindern nimmt ihren Ursprung 1990, als in Berlin zum ersten Mal mit Berlin Heart Excor ein Kind erfolgreich bis zur Herztransplantation überbrückt wird. Dieser Erfolg führte zur Entwicklung von kleinen Pumpen, den so genannten Berlin Heart Excor Pediatric. Diese Pumpen sind weltweit die einzigen, die eine Langzeitunterstützung bei Kindern aller Altersstufen (in manchen Fällen über Jahre) gewährleisten (114, 332). Zum 1.1.2008 wurden in Berlin knapp 100 Kinder mit diesem Pumpensystem erfolgreich behandelt.

Ein anderes System, Medos VAD, ist nur für einen kurzfristigen Einsatz konzipiert und zugelassen (333). Für eine Analyse von mechanischer Kreislaufunterstützung bei Kindern im amerikanischen Raum zwischen 1993 und 2003 konnten 99 Patienten identifiziert werden. 26 Patienten, die kurzfristig mit Zentrifugalpumpen (Biomedicus) unterstützt wurden, waren in der Studie eingeschlossen. ECMO-Patienten wurden nicht berücksichtigt. Die Erfolgsrate nach VAD-Implantation war mit 82 % wesentlich höher als nach ECMO-Unterstützung (334). Die Studie wies ein offensichtliches Defizit an für Kleinkinder geeigneten VAD-Systemen nach, da weder Berlin Heart Excor noch das Medos-System im nordamerikanischen Raum zugelassen sind. Die positiven Erfahrungen mit dem Berlin Heart Excor Pediatric im Deutschen Herzzentrum Berlin und in Europa führten zu einer rasanten Zunahme der pädiatrischen VAD-Implantationen, insbesondere des Berlin Heart Excor im nordamerikanischen Raum (aufgrund der gegebenen Notwendigkeit von der Humanitarian Device Exemption genehmigt). Wurden bis 2003 ca. 10 pädiatrische Systeme pro Jahr weltweit implantiert, stieg die Implantationszahl im Jahr 2007 auf 140, wobei die meisten Implantationen im nordamerikanischen Raum (USA und Kanada) vorgenommen wurden. Die ersten Ergebnisse der nordamerikanischen Zulassungsstudie, die 48 Patienten einschließt und die Ergebnisse mit der historischen ECMO-Kontrollgruppe vergleichen soll, werden für das Jahr 2009 erwartet.

Die MCS bei Kindern dient der Überbrückung bis zur Transplantation und in einigen Fällen, insbesondere bei akuter Myokarditis oder DKMP, zu einer Erholung des Myokards. Zum 1.11.2007 wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin von 86 Kindern mit VAD 14 erfolgreich entwöhnt. Eine permanente Unterstützung ist bei Kindern zur Zeit nicht möglich, wäre aber in einigen Fällen erstrebenswert.

Die Probleme, die bei der VAD-Behandlung von Kindern entstehen, sind denen bei der Behandlung Erwachsener ähnlich. Die Rate der thromboembolischen Komplikationen konnte in den letzten fünf Jahren durch ein verbessertes Management wesentlich reduziert werden (226). In den letzten acht Jahren lag die Rate von zerebralen Ereignissen bei 8 %. Durch eine vergleichbar kürzere Unterstützungsdauer stehen die Infektionen bei Kindern weniger im Vordergrund. Eine frühzeitige Implantation, insbesondere bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen, hat zu einer Verbesserung der Überlebenschancen, insbesondere bei Kindern unter einem Jahr, geführt.

Zwei axiale Pumpen werden zur Zeit für einen pädiatrischen Einsatz modifiziert: MicroMed DeBakey VAD und Jarvik 2000. Die MicroMed DeBakey VAD child ist für Kinder mit Körperoberfläche von 0,7 bis 1,5 m² geeignet. Das System Jarvik 2000 wird zur Zeit in zwei verschiedenen Ausführungen (für Neugeborene und Kleinkinder) in Tierexperimenten geprüft.

Parallel zu diesen Entwicklungen werden in den USA fünf Programme durch die FDA mit insgesamt 20 Millionen US\$ unterstützt, die an neuen VAD-Systemen arbeiten (335): Eine Gruppe in Pittsburg arbeitet an einer axialen Flußpumpe „PediaFlow“, eine andere Gruppe an der Pennsylvania State University an einer extrakorporalen pulsatilen Pumpe, die mit 12 und 25 ml Schlagvolumen arbeiten soll. Die an der Cleveland Clinic unter Leitung von B. Duncan entwickelte axiale Pumpe kann intra- oder extrakardial eingesetzt werden. Ein Projekt zur Miniaturisierung von Jarvik 2000 wird ebenfalls unterstützt. Die Firma Ension arbeitet an einer extrakorporalen Kombination aus Zentrifugalpumpe und Oxygenator. Das Programm sieht vor, die Systeme bis 2009 für die klinische Anwendung ausgearbeitet zu haben.

4.13. Besonderheiten bei der Durchführung von wissenschaftlichen Studien im Bereich der MCS

Bei der Durchführung von Studien im Bereich der MCS treten verschiedene Probleme auf. An erster Stelle steht eine vergleichsweise geringe Anzahl von Patienten: die meisten Zentren implantieren 10 bis 30 VADs pro Jahr, nur in wenigen Zentren weltweit werden mehr als 100 pro Jahr implantiert. Ein weiteres Problem stellt die Nutzung verschiedener Modelle bei verschiedenen Indikationsstellungen innerhalb eines Zentrums dar. Eine Lösung wäre eine multizentrische Studie, dabei besteht aber die Gefahr, daß die Patienten nach unterschiedlichen

Kriterien ausgewählt und nach unterschiedlichen Schemen behandelt werden. Als Vorteil angesehen wird die Möglichkeit, genug Patienten für eine statistisch belegte Aussage innerhalb eines begrenzten Zeitraums zu rekrutieren. Als Beispiel kann die Rekrutierungskurve der INOT-41-Studie auf Abbildung 7 angesehen werden. Bei dieser Studie wird die inhalative NO-Anwendung bei Patienten nach LVAD-Implantation überprüft, so daß es sich um eine Medikamentenüberprüfung handelt.

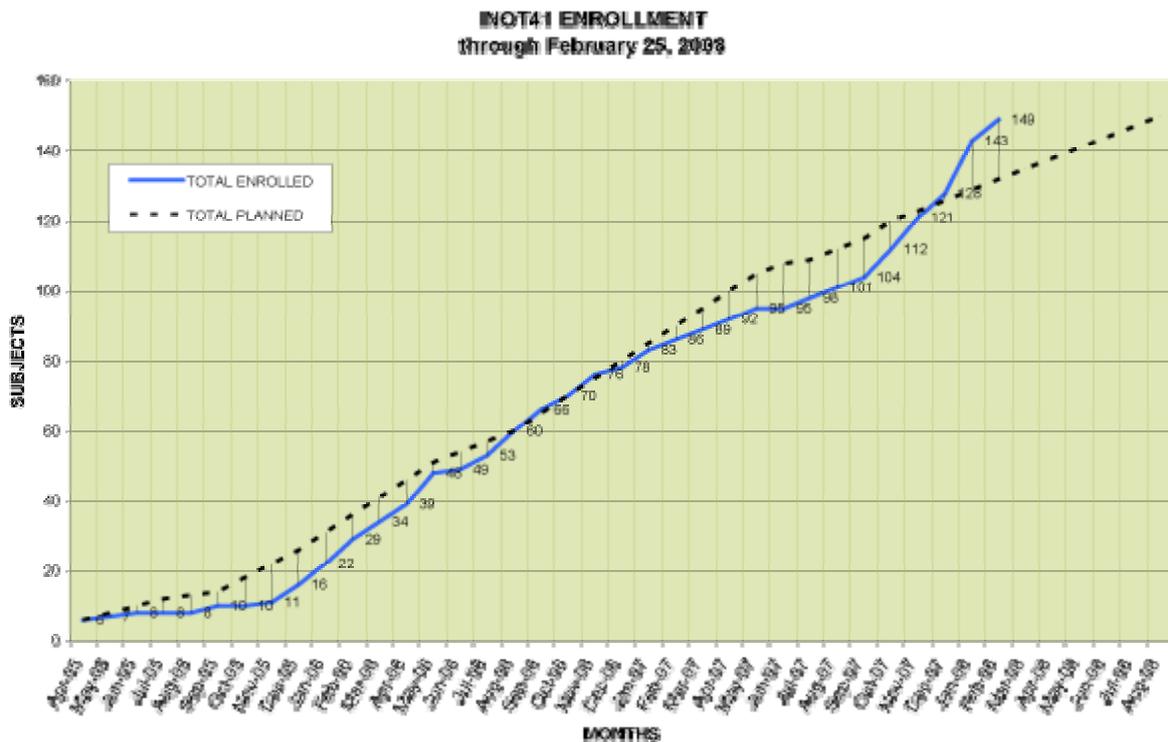


Abbildung 7. Verlauf der Rekrutierung der Patienten für INOT-41 doppel-blind randomisierte Studie. 40 % der eingebundenen Patienten wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin rekrutiert

Die Durchführung einer vergleichenden doppel-blinden randomisierten Studie mit verschiedenen VAD-Systemen oder mit Placebo ist unmöglich, nicht zuletzt aus ethischen Gründen, daher sind die meisten retrospektiver Natur.

Seitdem die randomisierte REMATCH-Studie mit dem HeartMate I die Überlegenheit des LVAD gegenüber medikamentöser Therapie überzeugend zeigte, ist eine ähnliche Studie ethisch nicht mehr vertretbar. Die nachfolgenden LVAD-Typen sollten mit dem HeartMate I verglichen werden. Diese Studie stellte sich aufgrund der zu erwartenden enormen Kosten als undurchführbar heraus, und die kommerzielle Übervorteilung der Firma Thoratec (Hersteller von

HeartMate I) sollte vermieden werden. Weitere Studien sollten die Ergebnisse der REMATCH-Studie als historischen Vergleich nutzen.

Die Unmöglichkeit der Verblindung einer VAD-Therapie gegen Placebo oder eines anderen Systems ist die nächste Einschränkung bei der Durchführung von VAD-Studien.

Die VAD-Implantation ist eine kostspielige Behandlung, so daß eine Studie, die unterschiedliche Modelle in Ihrer Zuverlässigkeit oder im klinischen Verlauf vergleicht, nicht durch ein Zentrum selbst getragen werden kann. Aus kommerziellen Gründen werden solche Untersuchungen nicht durch die VADs produzierenden Firmen finanziert.

5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Bei therapierefraktärem Herzversagen ist eine Herztransplantation oder die Übernahme der nativen Herzfunktion durch eine künstliche Blutpumpe notwendig. Die Herztransplantation, die nur bei chronischem Herzversagen in Frage kommt, bietet ausgezeichnete Langzeitergebnisse, bleibt jedoch angesichts der geringen Fallzahlen eine kasuistische Therapie. Die Anwendung einer mechanischen Kreislaufunterstützung rettet das Leben eines an akutem Herzversagen sterbenden Menschen und kann unbegrenzt (abgesehen von finanziellen Gegebenheiten) eingesetzt werden. Bei Patienten mit chronischem Herzversagen ist die mechanische Kreislaufunterstützung eine Therapie, die sowohl Lebensdauer als auch Lebensqualität wesentlich erhöht.

Die MCS-Systeme bieten einen klinisch gesicherten Erfolg und sind zu einem festen Bestandteil der Therapie von Herzinsuffizienz geworden. In der letzten Zeit entwickelt sich die Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz mit LVAD zu einer bedeutenden Alternative zur Herztransplantation.

Die unlängst in die klinische Therapie eingeführten implantierbaren Axialflußsysteme (Incor, MicroMed DeBakey VAD, Jarvik 2000, TCI HeartMate II LVAD) bieten bei kontinuierlichem Blutfluß durch geringe Größe und Gewicht, geringen Energieverbrauch, vereinfachte Implantationstechnik und Steuerung offensichtliche Vorteile gegenüber den bereits längere Zeit verwendeten implantierbaren pulsatilen Blutpumpen. Das erste für einen permanenten Herzersatz konzipierte, komplett intrakorporal implantierbare System (AbioCor-Kunstherz) bedarf der erweiterten klinischen Anwendung, um sein Leistungspotential zu bewerten. Auch der Einsatz im Vergleich kostengünstigerer pneumatisch betriebener parakorporaler Pumpsysteme ist bei schwersten Formen des biventrikulären Herzversagens mit Multiorganversagen oder bei geplanter kurz- bis mittelfristiger Anwendung weiter indiziert. Weltweit etablierte Indikationen zur Anwendung von künstlichen Blutpumpen sind die Überbrückung bis zur Herztransplantation, welche der primären Herztransplantation vergleichbare Ergebnisse liefert, und das akute Herzversagen, entweder nach Myokardinfarkt oder nach einem herzchirurgischen Eingriff. Dem langfristigen Einsatz von Herzunterstützungssystemen kommt im therapeutischen Konzept des chronischen Herzversagens eine wachsende Bedeutung zu.

In den letzten 30 Jahren hat sich die mechanische Kreislaufunterstützung aus einer experimentellen Therapieform zu einer evidenzbasierten Behandlung entwickelt. Diese Entwicklung konnte nur durch eine breite und kontinuierliche Forschung erfolgen, die durch die steigende Anzahl von Publikationen in der Fachliteratur (Abbildung 8) belegt wird.

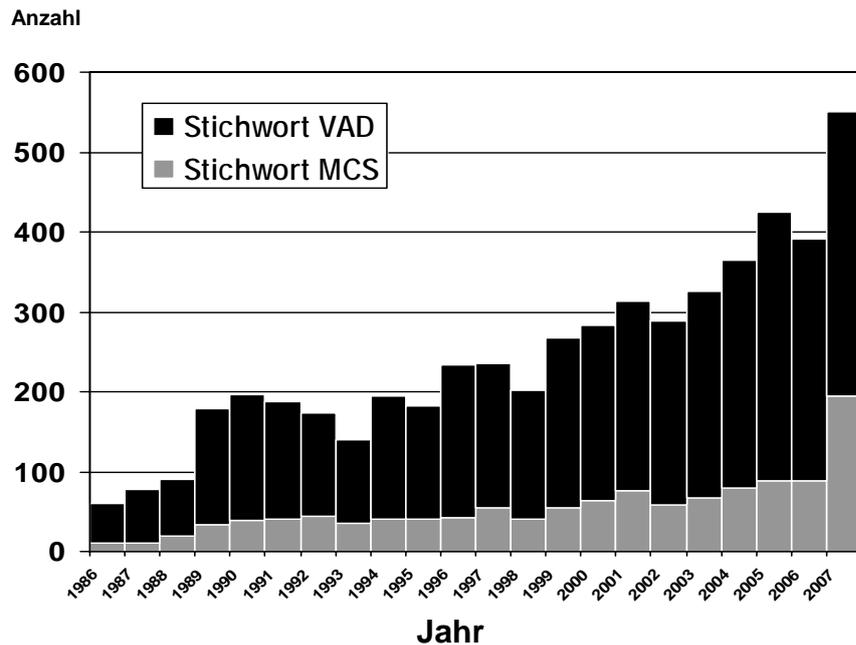


Abbildung 8. Darstellung wissenschaftlicher Veröffentlichungen der letzten 20 Jahre zu „mechanical circulatory support (MCS)“ und „ventricular assist device (VAD)“. Ergebnisliste aus der Datenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI) PubMed www.pubmed.gov

Waren es noch vor 10 Jahren nur wenige Firmen, die ihre Produkte angeboten haben, so kämpfen jetzt mehr als ein Dutzend um den ständig wachsenden Markt. Die Implantation von LVADs als permanente Lösung und die Versorgung von Kindern mit Herzinsuffizienz mit VAD nehmen an Anzahl und Bedeutung zu. Diese Entwicklung sollte durch die Grundlagen- und die klinische Forschung begleitet werden. Das Deutsche Herzzentrum Berlin steht in einer führenden Position in der Forschung auf dem Gebiet der mechanischen Kreislaufunterstützung. Im Deutschen Herzzentrum Berlin werden laufend mehrere Studien durchgeführt, jährlich werden die Ergebnisse von 8 bis 10 Studien in Fachzeitschriften veröffentlicht (Abbildung 9).

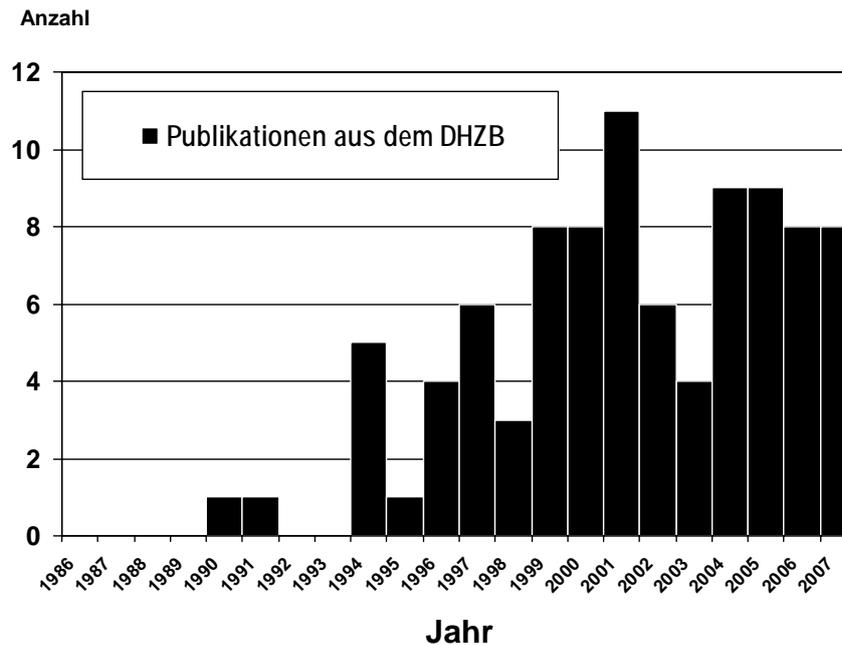


Abbildung 9. Darstellung wissenschaftlicher Veröffentlichungen der letzten 20 Jahre aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin insgesamt einschließlich der Studien, an denen ich beteiligt war, zu „mechanical circulatory support (MCS)“ und „ventricular assist device (VAD)“.
 Ergebnisliste aus der Datenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI) PubMed
www.pubmed.gov

In den letzten 10 Jahren habe ich mich besonders den komplexen Fragen zur MCS gewidmet und bin die Probleme, die bei seiner klinischen Anwendung auftreten, von mehreren Seiten angegangen. Es ist nicht selten, daß bei wissenschaftlichen Studien mehr Fragen aufgeworfen als Antworten gegeben werden. Bei der Erforschung der bei der klinischen Anwendung der MCS auftretenden Probleme ist es unserer Arbeitsgruppe unter der Leitung von Professor R. Hetzer nicht anders ergangen. Schlußfolgerung war, daß die bereits untersuchten Themen tieferer und breiter angelegter Studien bedürfen. Erweiternd werden von unserer Arbeitsgruppe neue Fragen gestellt und weitere diesbezügliche Untersuchungen durchgeführt.

Folgende Fragestellungen und Strategien werden zur Zeit von unserem Team bearbeitet:

1. Ab welcher Tiefe des kardiogenen Schocks und des Multiorganversagens ist der Zustand mit Hilfe der MCS nicht mehr reversibel?

In dieser retrospektiven Analyse werden präoperative Parameter und klinischer Verlauf von

Patienten im kardiogenen Schock und mit Multiorganversagen untersucht, die an eine mechanische Kreislaufunterstützung notfallmäßig angeschlossen wurden.

2. Welche Parameter können als zuverlässige Prädiktoren der rechtsventrikulären Funktion nach LVAD-Implantation dienen?

Bei dieser komplexen Untersuchung werden verschiedene Parameter evaluiert, insbesondere neue echokardiographische Kriterien wie zum Beispiel Geschwindigkeit der Bewegung der Trikuspidalklappe oder „Tissue Doppler“ des rechten Ventrikels. Zusätzlich werden die Echokardiographie und die Computertomographie in ihrer prädiktiven Kraft untersucht.

3. Welche Bedeutung kommt der inhalativen NO-Therapie nach LVAD-Implantation zur Vermeidung eines postoperativen rechtsventrikulären Versagens zu?

Diese ist eine der zur Zeit wichtigsten Studien im Bereich der MCS im Deutschen Herzzentrum Berlin. Sie ist multizentrisch doppelt-blind randomisiert angelegt und wird von der FDA kontrolliert. Von den für die Studie vorgesehenen 150 Patienten werden voraussichtlich 50 bis 60 Patienten im Deutschen Herzzentrum Berlin von unserem Team rekrutiert. Als Ergebnis der Studie soll die Frage beantwortet werden, ob die inhalative NO-Therapie ein postoperatives RV-Versagen nach LVAD-Implantation verhindert.

4. Welche präoperative Parameter können als zuverlässige Prädiktoren einer erfolgreichen Entwöhnung von MCS dienen?

Unter anderem werden die immunologischen Vorgänge während der mechanischen Kreislaufunterstützung und ihre Bedeutung für die myokardiale Erholung untersucht.

5. Welches ist der optimale Zeitpunkt für die Therapie der dilatativen Kardiomyopathie mittels VAD als Überbrückung bis zur Erholung?

6. Kann die myokardiale Erholung mittels Medikamenten oder Stammzellen verstärkt werden?

7. Welche Bedeutung kommt der Form des Blutflusses (pulsatil vs. kontinuierlich) für die Organfunktion im Langzeitverlauf zu?

8. Erarbeitung eines optimalen Gerinnungsmanagements am VAD.

9. Welche Bedeutung kommt dem Ernährungszustand am Beispiel des body mass index für den Erfolg der VAD-Implantation zu?

10. Welcher ist der optimale Zeitpunkt für die Therapie einer terminalen Herzinsuffizienz mittels VAD als permanente Lösung?
11. Welcher ist der optimale Zeitpunkt für eine MCS-Implantation als Überbrückung bis zur Herztransplantation?
12. Strategie der Behandlung des myokardialen Versagens und Bestimmung des optimalen Zeitpunkts für eine MCS-Implantation nach einer Herzoperation.
13. Vergleich der vorhandenen MCS-Systeme unter verschiedenen Gesichtspunkten, wie zum Beispiel: Thromboembolie- und Infektionsrate, Potenzial für myokardiale Erholung, Zuverlässigkeit bei der dauerhaften Anwendung.
14. Vergleich der verschiedenen axialen LVADs im Bezug auf Zuverlässigkeit, postoperative Komplikationen und Langzeitverlauf.
15. Entwicklung und klinische Erprobung neuer MCS-Systeme.

Die hier vorgestellte Arbeit konnte nur mit einem guten Team durchgeführt werden. Das MCS-Team am Deutschen Herzzentrum Berlin vereint unter der Leitung von Professor Hetzer Vertreter mehrerer Disziplinen: Chirurgie, Anästhesiologie, Kardiologie und Transplantologie. Mit tiefer Dankbarkeit möchte ich die Mitglieder dieses Teams in alphabetischer Reihenfolge auführen:

1. Prof. V. Alexi-Meskishvili
2. PD Dr. M. Dandel
3. Dr. T. Drews
4. Dr. T. Gromann
5. E. Gutsch
6. Dr. E. Hennig
7. Prof. R. Hetzer
8. Dr. M. Hübler
9. PD Dr. A. Koster
10. PD Dr. T. Krabatsch
11. Dr. M. Kukucka
12. Dr. H. Lehmkuhl
13. PD Dr. M. Loebe
14. Prof. M. Pasic
15. Dr. A. Stepanenko
16. PD Dr. B. Stiller
17. Prof. Y. Weng

6. Literaturverzeichnis

1. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94(8):488-509.
2. O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, Smith PK, Newman MF, Landolfo KP, Lee KL, Califf RM, Jones RH. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank). *Am J Cardiol* 2002;90(2):101-7.
3. Hausmann H, Siniawski H, Meyer R, Amthauer H, Gutberlet M, Felix R, Sodian R, Krabatsch T, Koster A, Kukucka M, Kuppe H, Hetzer R. Koronarbypassoperation bei hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion. Langzeitergebnisse. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127(47):2503-7.
4. Bourque JM, Hasselblad V, Velazquez EJ, Borges-Neto S, O'Connor C M. Revascularization in patients with coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and viability: a meta-analysis. *Am Heart J* 2003;146(4):621-7.
5. Sauerbruch F. Erfolgreiche operative Beseitigung eines Aneurysmas der rechten Herzkammer. *Arch klin Chir* 1931;167:586-88.
6. Dor V, Kreitmann P, Jourdan J, Viglione GC, Schmitt R, Sabatier M, Angelino PF, Paolillo V. Aneurismi posteriori del ventricolo sinistro. A proposito di 3 casi. *Minerva Cardioangiol* 1984;32(1-2):45-52.
7. Dor V. Surgery for left ventricular aneurysm. *Curr Opin Cardiol* 1990;5(6):773-80.
8. Dor V. The endoventricular circular patch plasty ("Dor procedure") in ischemic akinetic dilated ventricles. *Heart Fail Rev* 2001;6(3):187-93.
9. Babaliaros V, Block P. State of the art percutaneous intervention for the treatment of valvular heart disease: a review of the current technologies and ongoing research in the field of percutaneous valve replacement and repair. *Cardiology* 2007;107(2):87-96.
10. Romano MA, Bolling SF. Update on mitral repair in dilated cardiomyopathy. *J Card Surg* 2004;19(5):396-400.
11. Spoor MT, Geltz A, Bolling SF. Flexible versus nonflexible mitral valve rings for congestive heart failure: differential durability of repair. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I67-71.
12. Condado JA, Velez-Gimon M. Catheter-based approach to mitral regurgitation. *J Interv Cardiol* 2003;16(6):523-34.

13. Chachques JC, Grandjean PA, Tommasi JJ, Perier P, Chauvaud S, Bourgeois I, Carpentier A. Dynamic cardiomyoplasty: a new approach to assist chronic myocardial failure. *Life Support Syst* 1987;5(4):323-7.
14. Chachques JC, Marino JP, Lajos P, Zegdi R, D'Attellis N, Fornes P, Fabiani JN, Carpentier A. Dynamic cardiomyoplasty: clinical follow-up at 12 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12(4):560-8.
15. Franco-Cereceda A, McCarthy PM, Blackstone EH, Hoercher KJ, White JA, Young JB, Starling RC. Partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: is this an alternative to transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(5):879-93.
16. Kawaguchi AT, Isomura T, Konertz W, Gradinac S, Dowling RD, Kitamura S, Bergsland J, Linde LM, Koide S, Batista RJ. Partial left ventriculectomy – The Third International Registry Report 2002. *J Card Surg* 2003;18(Suppl 2):S33-42.
17. Kawaguchi AT, Takahashi N, Ishibashi-Ueda H, Shimura S, Karamanoukian HL, Batista RJ. Factors affecting ventricular function and survival after partial left ventriculectomy. *J Card Surg* 2003;18(Suppl 2):S77-85.
18. Shimura S, Kawaguchi AT, Bocchino L, Takeshita N, Batista RJ. Partial left ventriculectomy in elderly patients not suitable for heart transplantation. *J Card Surg* 2005;20(6):S25-8.
19. Ujiie T, Kawaguchi AT, Shimura S, Donias H, Tanabe T, Koide S, Batista RJ. Perioperative ventricular arrhythmias in patients undergoing partial left ventriculectomy. *J Card Surg* 2001;16(2):97-103.
20. Acker MA. Clinical results with the Acorn cardiac restraint device with and without mitral valve surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005;17(4):361-3.
21. Bredin F, Franco-Cereceda A. Reversed remodelling in dilated cardiomyopathy by passive containment surgery is associated with decreased circulating levels of endothelin-1. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(3):299-303.
22. Bredin F, Olsson A, Franco-Cereceda A. No additive effect of passive containment surgery in patients with aortic regurgitation and left ventricular dilation. *Ann Thorac Surg* 2007;84(2):510-3.
23. Acker MA, Bolling S, Shemin R, Kirklin J, Oh JK, Mann DL, Jessup M, Sabbah HN, Starling RC, Kubo SH. Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(3):568-77, 77.e1-4.
24. Fukamachi K, McCarthy PM. Initial safety and feasibility clinical trial of the myosplint device. *J Card Surg* 2005;20(6):S43-7.
25. Schenk S, Reichenspurner H. Ventricular reshaping with devices. *Heart Surg Forum* 2003;6(4):237-43.

26. McMullen NM, Pasumarthi KB. Donor cell transplantation for myocardial disease: does it complement current pharmacological therapies? *Can J Physiol Pharmacol* 2007;85(1):1-15.
27. Patel AN, Geffner L, Vina RF, Saslavsky J, Urschel HC, Jr., Kormos R, Benetti F. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(6):1631-8.
28. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report – 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(8):880-92.
29. Aaronson KD, Eppinger MJ, Dyke DB, Wright S, Pagani FD. Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(8):1247-54.
30. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol* 1971;27(1):3-11.
31. Boretos JW, Pierce WS. Segmented polyurethane: a new elastomer for biomedical applications. *Science* 1967;158(807):1481-2.
32. Olsen EK, Shaffer LJ, Pae WE, Jr., Parr GV, Rosenberg G, Pierce WS. Biventricular mechanical assistance in the postcardiotomy patient. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1980;26:29-33.
33. Pierce WS, Parr GV, Myers JL, Pae WE, Jr., Bull AP, Waldhausen JA. Ventricular-assist pumping patients with cardiogenic shock after cardiac operations. *N Engl J Med* 1981;305(27):1606-10.
34. Farrar DJ. The thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(3):243-50.
35. Farrar DJ, Lawson JH, Litwak P, Cederwall G. Thoratec VAD system as a bridge to heart transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9(4):415-23.
36. Schiessler A, Warnecke H, Friedel N, Hennig E, Hetzer R. Clinical use of the Berlin Biventricular Assist Device as a bridge to transplantation. *ASAIO Trans* 1990;36(3):M706-8.
37. Jett GK. Extracorporeal support: The Abiomed BVS 5000. In: Goldstein DJ, Oz MC, eds. *Cardiac assist devices*. Armonk, NY: Futura, 2000: 235-50.
38. Ramasamy N, Vargo R, Kormos R, Potner P. Intracorporeal support: The Novacor left ventricular assist device. In: Goldstein DJ, Oz MC, eds. *Cardiac assist devices*. Armonk, NY: Futura, 2000: 323-40.

39. Goldstein D. Intracorporeal support: Thermo cardiosystems ventricular assist devices. In: Goldstein DJ, Oz MC, eds. Cardiac assist devices. Armonk, NY: Futura, 2000: 307-22.
40. Goldstein DJ. Worldwide experience with the MicroMed DeBakey Ventricular Assist Device as a bridge to transplantation. *Circulation* 2003;108(Suppl 1):II272-7.
41. DeBakey ME. A miniature implantable axial flow ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1999;68(2):637-40.
42. Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, Gregoric ID. Use of the Jarvik 2000 left ventricular assist system as a bridge to heart transplantation or as destination therapy for patients with chronic heart failure. *Ann Surg* 2003;237(5):631-7.
43. Westaby S. New implantable blood pumps for medium and long-term circulatory support. *Perfusion* 2000;15(4):319-25.
44. Griffith BP, Kormos RL, Borovetz HS, Litwak K, Antaki JF, Poirier VL, Butler KC. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S116-20.
45. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, Poirier VL, Dasse KA. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(6):1186-95.
46. Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Siniawski H, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBakey ME, Hetzer R. Pulsatile flow in patients with a novel non-pulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation* 2000;102(Suppl 3):III-183-7.
47. Hetzer R, Potapov EV, Weng Y, Siniawski H, Knollmann F, Komoda T, Hennig E, Pasic M. Implantation of MicroMed DeBakey VAD through left thoracotomy after previous median sternotomy operations. *Ann Thorac Surg* 2004;77(1):347-50.
48. Hetzer R, Weng Y, Potapov EV, Pasic M, Drews T, Jurmann M, Hennig E, Müller J. First experiences with a novel magnetically suspended axial flow left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(6):964-70.
49. Jurmann MJ, Siniawski H, Erb M, Drews T, Hetzer R. Initial experience with miniature axial flow ventricular assist devices for postcardiotomy heart failure. *Ann Thorac Surg* 2004;77(5):1642-7.
50. Pae WE, Connell JM, Adelowo A, Boehmer JP, Körfer R, El-Banayosy A, Hetzer R, Vigano M, Pavie A. Does total implantability reduce infection with the use of a left ventricular assist device? The LionHeart experience in Europe. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(3):219-29.
51. Samuels L, Entwistle J, Holmes E, Fitzpatrick J, Wechsler A. Use of the AbioCor replacement heart as destination therapy for end-stage heart failure with irreversible pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(4):643-5.

52. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Ewald GA, Shelton K, Pasque MK, Moon MR, Damiano RJ, Jr., Moazami N. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* 2007;84(2):515-20.
53. Morreim EH, Webb GE, Gordon HL, Brody B, Casarett D, Rosenfeld K, Sabin J, Lantos JD, Morenz B, Krouse R, Goodman S. Innovation in human research protection: the AbioCor artificial heart trial. *Am J Bioeth* 2006;6(5):W6-16.
54. Samuels L. The AbioCor totally implantable replacement heart. *Am Heart Hosp J* 2003;1(1):91-6.
55. Dowling RD, Gray LA, Jr., Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L, Entwistle J, Couper G, Vlahakes GJ, Frazier OH. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(1):131-41.
56. Paul S, Leacche M, Unic D, Couper GS, Macgillivray TE, Agnihotri AK, Cohn LH, Byrne JG. Determinants of outcomes for postcardiotomy VAD placement: an 11-year, two-institution study. *J Card Surg* 2006;21(3):234-7.
57. Leacche M, Winkelmayr WC, Paul S, Lin J, Unic D, Rawn JD, Cohn LH, Byrne JG. Predicting survival in patients requiring renal replacement therapy after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81(4):1385-92.
58. Rao V. Condition critical: can mechanical support prevent death due to postcardiotomy shock? *J Card Surg* 2006;21(3):238-9.
59. Hausmann H, Potapov EV, Koster A, Krabatsch T, Stein J, Yeter R, Kukucka M, Sodian R, Kuppe H, Hetzer R. Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation* 2002;106(12 Suppl 1):I-203-6.
60. Samuels LE, Holmes EC, Thomas MP, Entwistle JC, 3rd, Morris RJ, Narula J, Wechsler AS. Management of acute cardiac failure with mechanical assist: experience with the ABIOMED BVS 5000. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S67-72.
61. Menon V, Hochman JS. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Heart* 2002;88(5):531-7.
62. Carnendran L, Abboud R, Sleeper LA, Gurunathan R, Webb JG, Menon V, Dzavik V, Cocke T, Hochman JS. Trends in cardiogenic shock: report from the SHOCK Study. The SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *Eur Heart J* 2001;22(6):472-8.
63. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *Jama* 2001;285(2):190-2.

64. Menon V, Hochman JS, Stebbins A, Pfisterer M, Col J, Anderson RD, Hasdai D, Holmes DR, Bates ER, Topol EJ, Califf RM, Ohman EM. Lack of progress in cardiogenic shock: lessons from the GUSTO trials. *Eur Heart J* 2000;21(23):1928-36.
65. Menon V, Hochman JS. Reference guide to cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9(1):95-8.
66. Helman DN, Morales DL, Edwards NM, Mancini DM, Chen JM, Rose EA, Oz MC. Left ventricular assist device bridge-to-transplant network improves survival after failed cardiectomy. *Ann Thorac Surg* 1999;68(4):1187-94.
67. DeRose JJ, Jr., Umana JP, Argenziano M, Catanese KA, Levin HR, Sun BC, Rose EA, Oz MC. Improved results for postcardiotomy cardiogenic shock with the use of implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 1997;64(6):1757-63.
68. Saeed D, Kizner L, Arusoglu L, Morshuis M, Murray E, Koerfer R, El-Banayosy A. Prolonged transcatheter cardiopulmonary support for postcardiotomy cardiogenic shock. *ASAIO J* 2007;53(3):e1-3.
69. John R, Liao K, Lietz K, Kamdar F, Colvin-Adams M, Boyle A, Miller L, Joyce L. 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(2):351-8.
70. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J* 2006;152(3):469 e1-8.
71. Burkhoff D, O'Neill W, Brunckhorst C, Letts D, Lasorda D, Cohen HA. Feasibility study of the use of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device for treatment of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(2):211-7.
72. Potapov EV, Weng Y, Hausmann H, Kopitz M, Pasic M, Hetzer R. New approach in treatment of acute cardiogenic shock requiring mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):2112-4.
73. Potapov EV, Hennig F, Wagner FD, Volk HD, Sodian R, Hausmann H, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Natriuretic peptides and E-selectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope-dependent heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):899-905.
74. Potapov EV, Wagner FD, Hennig FK, Müller C, Lehmkuhl H, Sodian R, Hausmann H, Nasser BA, Hetzer R. Natriuretic peptides as predictors of clinical course in patients with end-stage heart failure [Abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(1 Suppl):S206.
75. Drews T, Loebe M, Hennig E, Kaufmann F, Müller J, Hetzer R. The "Berlin Heart" assist device. *Perfusion* 2000;15(4):387-96.

76. Drews T, Loebe M, Jurmann M, zu Dohna R, Erben M, Hetzer R. Outpatients on biventricular assist devices. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49(5):296-9.
77. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Tenderich G, Boethig D, Minami K, Korfer R. Predictors of survival in patients bridged to transplantation with the thoratec VAD device: a single-center retrospective study on more than 100 patients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19(10):964-8.
78. Hill JD, Reinhartz O. Clinical outcomes in pediatric patients implanted with Thoratec ventricular assist device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2006:115-22.
79. Holman WL, Davies JE, Rayburn BK, McGiffin DC, Foley BA, Benza RL, Bourge RC, Blood P, Kirklin JK. Treatment of end-stage heart disease with outpatient ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2002;73(5):1489-93; discussion 93-4.
80. McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Moroney DA, Swartz MT. Clinical experience with 111 thoratec ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 1999;67(5):1233-8; discussion 8-9.
81. Samuels L. Biventricular mechanical replacement. *Surg Clin North Am* 2004;84(1):309-21.
82. Dagenais F, Portner PM, Robbins RC, Oyer PE. The Novacor left ventricular assist system: clinical experience from the Novacor registry. *J Card Surg* 2001;16(4):267-71.
83. Mussivand T, Hetzer R, Vitali E, Meyns B, Noirhomme P, Koerfer R, El-Banayosy A, Wolner E, Wieselthaler G, Reichart B, Uberfuhr P, Halfmann R, Portner P. Clinical results with an ePTFE inflow conduit for mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(12):1366-70.
84. Wheeldon DR, Jansen PG, Portner PM. The Novacor electrical implantable left ventricular assist system. *Perfusion* 2000;15(4):355-61.
85. Wheeldon DR, LaForge DH, Lee J, Jansen PG, Jassawalla JS, Portner PM. Novacor left ventricular assist system long-term performance: comparison of clinical experience with demonstrated in vitro reliability. *ASAIO J* 2002;48(5):546-51.
86. Frazier OH. The development of an implantable, portable, electrically powered left ventricular assist device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1994;6(3):181-7.
87. Maher TR, Butler KC, Poirier VL, Gernes DB. HeartMate left ventricular assist devices: a multigeneration of implanted blood pumps. *Artif Organs* 2001;25(5):422-6.
88. Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, Fader T, van de Loo A, Trummer G, Berchtold-Herz M, Beyersdorf F. Implantable left ventricular assist device for treatment of pulmonary hypertension in candidates for orthotopic heart transplantation-a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(6):971-7.

89. Rose EA. Left ventricular devices: Evolution from bridge to transplant to long-term destination therapy [Abstract]. *Heart Surg Forum* 2003;6(2):119.
90. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(20):1435-43.
91. Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, Bryant J. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9(45):1-132.
92. Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, Gregoric ID. Clinical experience with an implantable, intracardiac, continuous flow circulatory support device: physiologic implications and their relationship to patient selection. *Ann Thorac Surg* 2004;77(1):133-42.
93. Haj-Yahia S, Birks EJ, Rogers P, Bowles C, Hipkins M, George R, Amrani M, Petrou M, Pepper J, Dreyfus G, Khaghani A. Midterm experience with the Jarvik 2000 axial flow left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(1):199-203.
94. Houghton P. Living with the Jarvik 2000: a five-plus year experience. *Artif Organs* 2006;30(5):322-3.
95. Siegenthaler MP, Frazier OH, Beyersdorf F, Martin J, Laks H, Elefteriades J, Khaghani A, Kjellman U, Koul B, Pepper J, Jarvik R, Westaby S. Mechanical reliability of the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg* 2006;81(5):1752-9.
96. Frazier OH, Delgado RM, 3rd, Kar B, Patel V, Gregoric ID, Myers TJ. First clinical use of the redesigned HeartMate II left ventricular assist system in the United States: a case report. *Tex Heart Inst J* 2004;31(2):157-9.
97. Haft J, Armstrong W, Dyke DB, Aaronson KD, Koelling TM, Farrar DJ, Pagani FD. Hemodynamic and exercise performance with pulsatile and continuous-flow left ventricular assist devices. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I8-15.
98. Kirklin JK, Holman WL. Mechanical circulatory support therapy as a bridge to transplant or recovery (new advances). *Curr Opin Cardiol* 2006;21(2):120-6.
99. Bruschi G, Ribera E, Lanfranconi M, Russo C, Colombo T, Garatti A, Oliva F, Milazzo F, Frigerio M, Vitali E. Bridge to transplantation with the MicroMed DeBakey ventricular assist device axial pump: a single centre report. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(2):114-8.
100. Komoda T, Weng Y, Nojiri C, Hetzer R. Implantation technique for the DuraHeart left ventricular assist system. *J Artif Organs* 2007;10(2):124-7.

101. Esmore DS, Kaye D, Salamonsen R, Buckland M, Rowland M, Negri J, Rowley Y, Woodard J, Begg JR, Ayre P, Rosenfeldt FL. First clinical implant of the VentrAssist left ventricular assist system as destination therapy for end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(8):1150-4.
102. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, Dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report – 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(8):782-95.
103. Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, Loebe M, Hennig E, Krabatsch T, Koster A, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Experience with over 1000 Implanted Ventricular Assist Devices. *J Card Surg* 2008;23(3):185-94.
104. Pasic M, Loebe M, Hummel M, Grauhan O, Hofmeister J, Weng Y, Hetzer R. Heart transplantation: A single-center experience. *Ann Thorac Surg* 1996;62(6):1685-90.
105. Hetzer R, Müller J, Weng Y, Wallukat G, Spiegelsberger S, Loebe M. Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1999;68(2):742-9.
106. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355(18):1873-84.
107. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I-37-I-45.
108. Maybaum S, Mancini D, Xydias S, Starling RC, Aaronson K, Pagani FD, Miller LW, Margulies K, McRee S, Frazier OH, Torre-Amione G. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation* 2007;115(19):2497-505.
109. Maybaum S, Stockwell P, Naka Y, Catanese K, Flannery M, Fisher P, Oz M, Mancini D. Assessment of myocardial recovery in a patient with acute myocarditis supported with a left ventricular assist device: a case report. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(2):202-9.
110. Potapov EV, Weng Y, Jurmann M, Lehmkuhl H, Hetzer R. Bridging to transplantability with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(3):930.
111. Salzberg SP, Lachat ML, von Harbou K, Zund G, Turina MI. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(2):222-5.
112. Warnecke H, Berdjis F, Hennig E, Lange P, Schmitt D, Hummel M, Hetzer R. Mechanical left ventricular support as a bridge to cardiac transplantation in childhood. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5(6):330-3.

113. Hetzer R, Loebe M, Potapov EV, Weng Y, Stiller B, Hennig E, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children. *Ann Thorac Surg* 1998;66(5):1498-506.
114. Potapov EV, Stiller B, Hetzer R. Ventricular assist devices in children: Current achievements and future perspectives. *Pediatr Transplant* 2007;11(3):241-55.
115. Konertz W, Hotz H, Schneider M, Redlin M, Reul H. Clinical experience with the MEDOS HIA-VAD system in infants and children: a preliminary report. *Ann Thorac Surg* 1997;63(4):1138-44.
116. Hetzer R, Potapov EV, Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J, Alexi-Meskishvili V, Redlin M, Merkle F, Kaufmann F, Hennig E. Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients. *Ann Thorac Surg* 2006;82(3):917-25.
117. Drews T, Loebe M, Jurmann MJ, Weng Y, Wendelmuth C, Hetzer R. Outpatients on mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg* 2003;75(3):780-5.
118. Wagner F, Dandel M, Günther G, Loebe M, Schulze-Neick I, Laucke U, Kuhly R, Weng Y, Hetzer R. Nitric oxide inhalation in the treatment of right ventricular dysfunction following left ventricular assist device implantation. *Circulation* 1997;96(9 Suppl):II-291-6.
119. Müller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, Nissen E, Kunze R, Hetzer R. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101(4):385-91.
120. Wallukat G, Müller J, Hetzer R. Specific removal of beta1-adrenergic autoantibodies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Letter to the editor. *N Engl J Med* 2002;347(22):1806.
121. Aaronson KD, Mancini DM. Mortality remains high for outpatient transplant candidates with prolonged (>6 months) waiting list time. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1189-95.
122. Pae WE, Jr., Kormos RL, Greene PS, Sapirstein W. Database: relevant or not. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S204-9.
123. Pae WE, Pierce WS. Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart. *J Heart Transplant* 1986;5(1):6-7.
124. Kirklin JK. The importance of the mechanical circulatory support database: a plea for commitment. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(8):803-4.
125. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, Naftel DC, Kirklin JK, Taylor DO. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report--2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(9):1182-7.

126. Potapov EV, Koster A, Loebe M, Hennig E, Fischer T, Sodian R, Hetzer R. The MicroMed DeBakey VAD - Part I: The pump and the blood flow. *J Extra Corpor Technol* 2003;35(4):274-83.
127. Frazier OH, Gemmato C, Myers TJ, Gregoric ID, Radovancevic B, Loyalka P, Kar B. Initial clinical experience with the HeartMate II axial-flow left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J* 2007;34(3):275-81.
128. Habazettl H, Kukucka M, Weng YG, Kuebler WM, Hetzer R, Kuppe H, Pries AR. Arteriolar blood flow pulsatility in a patient before and after implantation of an axial flow pump. *Ann Thorac Surg* 2006;81(3):1109-11.
129. Radovancevic B, Vrtovec B, de Kort E, Radovancevic R, Gregoric ID, Frazier OH. End-organ function in patients on long-term circulatory support with continuous- or pulsatile-flow assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(8):815-8.
130. Travis AR, Giridharan GA, Pantalos GM, Dowling RD, Prabhu SD, Slaughter MS, Sobieski M, Undar A, Farrar DJ, Koenig SC. Vascular pulsatility in patients with a pulsatile- or continuous-flow ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(2):517-24.
131. Zimpfer D, Wieselthaler G, Czerny M, Fakin R, Haider D, Zrunek P, Roethy W, Schima H, Wolner E, Grimm M. Neurocognitive function in patients with ventricular assist devices: a comparison of pulsatile and continuous blood flow devices. *ASAIO J* 2006;52(1):24-7.
132. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(9):885-96.
133. Letsou GV, Shah N, Gregoric ID, Myers TJ, Delgado R, Frazier OH. Gastrointestinal bleeding from arteriovenous malformations in patients supported by the Jarvik 2000 axial-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(1):105-9.
134. Polska E, Schima H, Wieselthaler G, Schmetterer L. Choroidal microcirculation in patients with rotary cardiac assist device. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(6):572-8.
135. Feller ED, Sorensen EN, Haddad M, Pierson RN, 3rd, Johnson FL, Brown JM, Griffith BP. Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 2007;83(3):1082-8.
136. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36(7):1588-93.
137. Klotz S, Deng MC, Stypmann J, Roetker J, Wilhelm MJ, Hammel D, Scheld HH, Schmid C. Left ventricular pressure and volume unloading during pulsatile versus nonpulsatile left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* 2004;77(1):143-50.

138. Klotz S, Rukosujew A, Welp H, Schmid C, Tjan TD, Scheld HH. Primary extracorporeal membrane oxygenation versus primary ventricular assist device implantation in low cardiac output syndrome following cardiac operation. *Artif Organs* 2007;31(5):390-4.
139. Klotz S, Stypmann J, Welp H, Schmid C, Drees G, Rukosujew A, Scheld HH. Does continuous flow left ventricular assist device technology have a positive impact on outcome pretransplant and posttransplant? *Ann Thorac Surg* 2006;82(5):1774-8.
140. Schmid C, Tjan TD, Etz C, Schmidt C, Wenzelburger F, Wilhelm M, Rothenburger M, Drees G, Scheld HH. First clinical experience with the Incor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(9):1188-94.
141. Slaughter MS. Destination therapy: the future is arriving. *Congest Heart Fail* 2005;11(3):155-6.
142. Esmore D, Spratt P, Larbalestier R, Tsui S, Fiane A, Ruygrok P, Meyers D, Woodard J. VentrAssist left ventricular assist device: clinical trial results and Clinical Development Plan update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(5):735-44.
143. Holman WL, Park SJ, Long JW, Weinberg A, Gupta L, Tierney AR, Adamson RM, Watson JD, Raines EP, Couper GS, Pagani FD, Burton NA, Miller LW, Naka Y. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(12):1359-65.
144. Siegenthaler MP, Martin J, Pernice K, Doenst T, Sorg S, Trummer G, Friesewinkel O, Beyersdorf F. The Jarvik 2000 is associated with less infections than the HeartMate left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(5):748-55.
145. Park SJ. Can a pulsatile left ventricular assist device provide destination therapy for patients with severe heart failure? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(2):82-3.
146. Thoennissen NH, Schneider M, Allroggen A, Ritter M, Dittrich R, Schmid C, Scheld HH, Ringelstein EB, Nabavi DG. High level of cerebral microembolization in patients supported with the DeBakey left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(4):1159-66.
147. Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Schmid C, Mackay TG, Scheld HH, Ringelstein EB. Clinical relevance of intracranial microembolic signals in patients with left ventricular assist devices. A prospective study. *Stroke* 1996;27(5):891-6.
148. Thoennissen NH, Allroggen A, Ritter M, Dittrich R, Schmid C, Schmid HH, Ringelstein EB, Nabavi DG. Influence of inflammation and pump dynamic on cerebral microembolization in patients with Continuous-Flow DeBakey LVAD. *ASAIO J* 2006;52(3):243-7.
149. Thoennissen NH, Allroggen A, Dittrich R, Ritter M, Schmid C, Scheld HH, Ringelstein EB, Nabavi DG. Can Doppler time domain analysis of microembolic signals discriminate between gaseous and solid microemboli in patients with left ventricular assist device? *Neurol Res* 2005;27(7):780-4.

150. Nabavi DG, Stockmann J, Schmid C, Schneider M, Hammel D, Scheld HH, Ringelstein EB. Doppler microembolic load predicts risk of thromboembolic complications in Novacor patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(1):160-7.
151. Schmid C, Wilhelm M, Rothenburger M, Nabavi D, Deng MC, Hammel D, Scheld HH. Effect of high dose platelet inhibitor treatment on thromboembolism in Novacor patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(3):331-5.
152. Schmid C, Weyand M, Hammel D, Deng MC, Nabavi D, Scheld HH. Effect of platelet inhibitors on thromboembolism after implantation of a Novacor N100 – preliminary results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46(5):260-2.
153. Schmid C, Weyand M, Nabavi DG, Hammel D, Deng MC, Ringelstein EB, Scheld HH. Cerebral and systemic embolization during left ventricular support with the Novacor N100 device. *Ann Thorac Surg* 1998;65(6):1703-10.
154. El-Banayosy A, Arusoglu L, Morshuis M, Kizner L, Tenderich G, Sarnowski P, Milting H, Koerfer R. CardioWest total artificial heart: Bad Oeynhausen experience. *Ann Thorac Surg* 2005;80(2):548-52.
155. El-Banayosy A, Körfer R, Arusoglu L, Minami K, Kizner L, Fey O, Schutt U, Morshuis M. Bridging to cardiac transplantation with the Thoratec Ventricular Assist Device. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47 Suppl 2:307-10.
156. Pavie A, Leger P, Regan M, Nataf P, Bors V, Szefer J, Cabrol C, Gandjbakhch I. Clinical experience with a total artificial heart as a bridge for transplantation: the pitie experience. *J Card Surg* 1995;10(5):552-8.
157. Morshuis M, Reiss N, Arusoglu L, Tenderich G, Korfer R, El-Banayosy A. Implantation of CardioWest total artificial heart for irreversible acute myocardial infarction shock. *Heart Surg Forum* 2007;10(4):E251-6.
158. Hetzer R, Hennig E, Schiessler A, Friedel N, Warnecke H, Adt M. Mechanical circulatory support and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11(4 Pt 2):S175-81.
159. Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, Weinberg AD, Thompson SM, Catanese KA, Vargo RL, McCarthy PM, Rose EA, Levin HR. Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II169-73.
160. Rao V, Oz MC, Flannery MA, Catanese KA, Argenziano M, Naka Y. Revised screening scale to predict survival after insertion of a left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(4):855-62.
161. Gracin N, Johnson MR, Spokas D, Allen J, Bartlett L, Piccione W, Parrillo JE, Costanzo MR, Calvin JE. The use of APACHE II scores to select candidates for left ventricular assist device placement. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. J Heart Lung Transplant* 1998;17(10):1017-23.

162. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113(11):1424-33.
163. May HT, Horne BD, Levy WC, Kfoury AG, Rasmusson KD, Linker DT, Mozaffarian D, Anderson JL, Renlund DG. Validation of the Seattle Heart Failure Model in a community-based heart failure population and enhancement by adding B-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol* 2007;100(4):697-700.
164. Lima B, Kherani AR, Hata JA, Cheema FH, Casher J, Oz MC, Rao V, Fal JM, Chen JM, Morgan JA, Vigilance DW, Garrido MJ, Milano CA, Naka Y. Does a pre-left ventricular assist device screening score predict long-term transplantation success? A 2-center analysis. *Heart Surg Forum* 2006;9(5):E783-5.
165. Granfeldt H, Koul B, Wiklund L, Peterzen B, Lonn U, Babic A, Ahn HC. Risk factor analysis of Swedish Left Ventricular Assist Device (LVAD) patients. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):1993-9.
166. MacGowan GA, Kormos RL, McNamara DM, Alvarez RJ, Rosenblum WD, Pham S, Feldman AM, Murali S. Predicting short-term outcome in severely ill heart failure patients: implications regarding listing for urgent cardiac transplantation and patient selection for temporary ventricular assist device support. *J Card Fail* 1998;4(3):169-75.
167. Musci M, Loforte A, Potapov E, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, Hetzer R. Impact of body mass index on outcome after implantation of ventricular assist devices. In: *Proceedings of the 44th Annual Meeting of the Society of Thoracic Organs*; Jan 28-30; Fort Lauderdale; 2008: 323.
168. Abe Y, Kotoh K, Deleuze PH, Miyama M, Cooper GJ, Loisanche DY. Right heart function during left ventricular assistance in an open-chest porcine model of acute right heart failure. *Int J Artif Organs* 1994;17(4):224-9.
169. Belcher P, Glenville B, Cooper L. Successful use of a right ventricular assist device. *Br Heart J* 1987;58(2):162-5.
170. Cooper GJ, Withington PS, Wood AJ, Magee PG, Lewis CT, Graham TR. Right ventricular failure in patients requiring left ventricular assistance. *Artif Organs* 1995;19(9):950-1.
171. Dang NC, Topkara VK, Mercado M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, Oz MC, Naka Y. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(1):1-6.
172. Miller LW, Nelson KE, Bostic RR, Tong K, Slaughter MS, Long JW. Hospital costs for left ventricular assist devices for destination therapy: lower costs for implantation in the post-REMATCH era. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(7):778-84.

173. Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, Catanese KA, Flannery M, Oz MC, Naka Y. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann Thorac Surg* 2002;73(3):745-50.
174. Morgan JA, John R, Lee BJ, Oz MC, Naka Y. Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality. *Ann Thorac Surg* 2004;77(3):859-63.
175. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC, Young JB. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg* 1999;68(6):2181-4.
176. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J, Hsu AP, Yeager ML, Buda T, Hoercher KJ, Howard MW, Takagaki M, Doi K, Fukamachi K. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002;106(12 Suppl 1):I198-202.
177. Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, Smerling AJ, Oz MC. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1998;65(2):340-5.
178. Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, Gronda E, Jansen PG, Vignano M, Wieselthaler GM, Reichart B, Vitali E, Pavie A, Mesana T, Loisanche DY, Wheeldon DR, Portner PM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation* 2001;103(2):231-7.
179. El-Banayosy A, Korfer R, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Milting H, Tenderich G, Fey O, Minami K. Device and patient management in a bridge-to-transplant setting. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S98-102.
180. Kormos RL, Gasior TA, Kawai A, Pham SM, Murali S, Hattler BG, Griffith BP. Transplant candidate's clinical status rather than right ventricular function defines need for univentricular versus biventricular support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111(4):773-83.
181. McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Johnson RG, Moroney DA, Brannan JA, Swartz MT. Risk analysis in patients bridged to transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001;71(6):1839-44.
182. Oz MC, Argenziano M, Catanese KA, Gardocki MT, Goldstein DJ, Ashton RC, Gelijns AC, Rose EA, Levin HR. Bridge experience with long-term implantable left ventricular assist devices. Are they an alternative to transplantation? *Circulation* 1997;95(7):1844-52.
183. Van Meter CH, Jr. Right heart failure: best treated by avoidance. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S220-2.
184. Koster A, Loebe M, Sodian R, Potapov EV, Hansen R, Müller J, Mertzluft F, Crystal GJ, Kuppe H, Hetzer R. Heparin antibodies and thromboembolism in heparin-coated and noncoated ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(1):331-5.

185. Linneweber J, Dohmen PM, Kertzsch U, Affeld K, Nose Y, Konertz W. The effect of surface roughness on activation of the coagulation system and platelet adhesion in rotary blood pumps. *Artif Organs* 2007;31(5):345-51.
186. Scott-Burden T, Tock CL, Bosely JP, Clubb FJ, Jr., Parnis SM, Schwarz JJ, Engler DA, Frazier OH, Casscells SW, 3rd. Nonthrombogenic, adhesive cellular lining for left ventricular assist devices. *Circulation* 1998;98(19 Suppl):II339-45.
187. Zapanta CM, Griffith JW, Hess GD, Doxtater BJ, Khalapyan T, Pae WE, Rosenberg G. Microtextured materials for circulatory support devices: preliminary studies. *ASAIO J* 2006;52(1):17-23.
188. Rose EA, Levin HR, Oz MC, Frazier OH, Macmanus Q, Burton NA, Lefrak EA. Artificial circulatory support with textured interior surfaces. A counterintuitive approach to minimizing thromboembolism. *Circulation* 1994;90(5 Pt 2):II87-91.
189. Potapov EV, Hetzer R. Impact of PIA polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors on clinical course during long-term LVAD support is independent of type of LVAD. *Ann Thorac Surg* 2006;82(3):1167.
190. Bianchi JJ, Swartz MT, Raithel SC, Braun PR, Illes MZ, Barnett MG, Pennington DG. Initial clinical experience with centrifugal pumps coated with the Carmeda process. *ASAIO J* 1992;38(3):M143-6.
191. Koster A, Sanger S, Hansen R, Sodian R, Mertzluft F, Harke C, Kuppe H, Hetzer R, Loebe M. Prevalence and persistence of heparin/platelet factor 4 antibodies in patients with heparin coated and noncoated ventricular assist devices. *ASAIO J* 2000;46(3):319-22.
192. Loebe M, Gorman K, Burger R, Gage JE, Harke C, Hetzer R. Complement activation in patients undergoing mechanical circulatory support. *ASAIO J* 1998;44(5):M340-6.
193. Loebe M, Koster A, Sanger S, Potapov EV, Kuppe H, Noon GP, Hetzer R. Inflammatory response after implantation of a left ventricular assist device: comparison between the axial flow micromed DeBakey VAD and the pulsatile Novacor device. *ASAIO J* 2001;47(3):272-4.
194. Walls JT, Curtis JJ, Silver D, Boley TM. Heparin-induced thrombocytopenia in patients who undergo open heart surgery. *Surgery* 1990;108(4):686-92; discussion 92-3.
195. Kuitunen A, Suojaranta-Ylinen R, Raivio P, Kukkonen S, Lassila R. Heparin-induced thrombocytopenia following cardiac surgery is associated with poor outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21(1):18-22.
196. Koster A, Huebler S, Potapov E, Meyer O, Jurmann M, Weng Y, Pasic M, Drews T, Kuppe H, Loebe M, Hetzer R. Impact of heparin-induced thrombocytopenia on outcome in patients with ventricular assist device support: Single-institution experience in 358 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2007;83(1):72-6.

197. Schenk S, El-Banayosy A, Prohaska W, Arusoglu L, Morshuis M, Koester-Eiserfunke W, Kizner L, Murray E, Eichler P, Koerfer R, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving mechanical circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(6):1373-81 e4.
198. Christiansen S, Jahn UR, Meyer J, Scheld HH, Van Aken H, Kehrel BE, Hammel D. Anticoagulative management of patients requiring left ventricular assist device implantation and suffering from heparin-induced thrombocytopenia type II. *Ann Thorac Surg* 2000;69(3):774-7.
199. Tandler R, Weyand M, Schmid C, Gradaus R, Schmidt C, Scheld HH. Long-term anticoagulation with recombinant hirudin in a patient on left ventricular assist device support. *ASAIO J* 2000;46(6):792-4.
200. Christiansen S, Jahn UR, Meyer J, Scheld HH, Van Aken H, Hammel D. Successful cardiac transplantation after Novacor implantation in a HIT II-patient using heparin. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001;42(6):769-71.
201. Eghtesady P, Nelson D, Schwartz SM, Wheeler D, Pearl JM, Cripe LH, Manning PB. Heparin-induced thrombocytopenia complicating support by the Berlin Heart. *ASAIO J* 2005;51(6):820-5.
202. Schmid C, Tjan TD, Welp H, Klotz S, Scheld HH. Implantation of a right heart assist device without a heart-lung machine in a patient with an acontractile right ventricle and HIT Type II. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55(6):398-9.
203. Schroder JN, Daneshmand MA, Villamizar NR, Petersen RP, Blue LJ, Welsby IJ, Lodge AJ, Ortel TL, Rogers JG, Milano CA. Heparin-induced thrombocytopenia in left ventricular assist device bridge-to-transplant patients. *Ann Thorac Surg* 2007;84(3):841-6.
204. Koster A, Dyke CMD, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, Aronson S, Hetzer R, Avery E, Spiess B, Lincoff AM. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: Results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007;83(2):572-7.
205. Koster A, Kukucka M, Bach F, Meyer O, Fischer T, Mertzlufft F, Loebe M, Hetzer R, Kuppe H. Anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II and renal impairment using heparin and the platelet glycoprotein IIb-IIIa antagonist tirofiban. *Anesthesiology* 2001;94(2):245-51.
206. Antoniou T, Kapetanakis EI, Theodoraki K, Rellia P, Thanopoulos A, Kotiou M, Zarkalis D, Alivizatos P. Cardiac surgery in patients with heparin-induced thrombocytopenia using preoperatively determined dosages of iloprost. *Heart Surg Forum* 2002;5(4):354-7.
207. Dyke CM, Aldea G, Koster A, Smedira N, Avery E, Aronson S, Spiess BD, Lincoff AM. Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies. *Ann Thorac Surg* 2007;84(3):836-9.

208. Pappalardo F, Franco A, Crescenzi G, Poli A, Zangrillo A, Koster A. Successful use of bivalirudin for cardiopulmonary bypass in a patient with heparin allergy. *Perfusion* 2007;22(1):67-9.
209. Warkentin TE, Koster A. Bivalirudin: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(8):1349-71.
210. Koster A, Weng Y, Böttcher W, Gromann T, Kuppe H, Hetzer R. Successful use of bivalirudin as anticoagulant for ECMO in a patient with acute HIT. *Ann Thorac Surg* 2007;83(5):1865-7.
211. Gardemann A, Humme J, Stricker J, Nguyen QD, Katz N, Philipp M, Tillmanns H, Hehrlein FW, Rau M, Haberbosch W. Association of the platelet glycoprotein IIIa PlA1/A2 gene polymorphism to coronary artery disease but not to nonfatal myocardial infarction in low risk patients. *Thromb Haemost* 1998;80(2):214-7.
212. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, Mascelli MA, Hendrix C, Coleman L, Hamlington J, Barnard MR, Kickler T, Christie DJ, Kundu S, Bray PF. Platelet GP IIIa Pl(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000;101(9):1013-8.
213. Mikkelsen J, Perola M, Laippala P, Penttila A, Karhunen PJ. Glycoprotein IIIa Pl(A1/A2) polymorphism and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1317-23.
214. Mikkelsen J, Perola M, Laippala P, Savolainen V, Pajarinen J, Lalu K, Penttila A, Karhunen PJ. Glycoprotein IIIa Pl(A) polymorphism associates with progression of coronary artery disease and with myocardial infarction in an autopsy series of middle-aged men who died suddenly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(10):2573-8.
215. Senti M, Aubo C, Bosch M, Pavesi M, Pena A, Masia R, Marrugat J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa genetic polymorphism is associated with plasma fibrinogen levels in myocardial infarction patients. The REGICOR Investigators. *Clin Biochem* 1998;31(8):647-51.
216. Szczeklik A, Sanak M, Undas A. Platelet glycoprotein IIIa pl(a) polymorphism and effects of aspirin on thrombin generation. *Circulation* 2001;103(6):E33-4.
217. Szczeklik A, Undas A, Sanak M, Frolow M, Wegrzyn W. Relationship between bleeding time, aspirin and the PlA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. *Br J Haematol* 2000;110(4):965-7.
218. Undas A, Undas R, Musial J, Szczeklik A. A low dose of aspirin (75 mg/day) lowers thrombin generation to a similar extent as a high dose of aspirin (300 mg/day). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(3):231-4.
219. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC, Weiss JL, Gerstenblith G, Goldschmidt-Clermont PJ. A polymorphism of a platelet glycoprotein

receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334(17):1090-4.

220. Potapov EV, Ignatenko S, Nasser BA, Loebe M, Harke C, Bettmann M, Doller A, Regitz-Zagrosek V, Hetzer R. Clinical significance of P1A polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support. *Ann Thorac Surg* 2004;77(3):869-74.
221. Bonaros N, Mueller MR, Salat A, Schima H, Roethy W, Kocher AA, Wolner E, Wieselthaler GM. Extensive coagulation monitoring in patients after implantation of the MicroMed DeBakey continuous flow axial pump. *ASAIO J* 2004;50(5):424-31.
222. Fischer T, Koster A, Potapov EV, Gutsch E, Loebe M, Hetzer R, Kuppe H. The MicroMed DeBakey VAD - Part II: Impact on the hemostatic systems. *J Extra Corpor Technol* 2003;35(4):284-6.
223. Koster A, Loebe M, Hansen R, Potapov EV, Noon GP, Kuppe H, Hetzer R. Alterations in coagulation after implantation of a pulsatile Novacor LVAD and the axial flow MicroMed DeBakey LVAD. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):533-7.
224. Amir O, Bracey AW, Smart FW, Delgado RM, 3rd, Shah N, Kar B. A successful anticoagulation protocol for the first HeartMate II implantation in the United States. *Tex Heart Inst J* 2005;32(3):399-401.
225. Glauber M, Szefer J, Senni M, Gamba A, Mamprin F, Fiocchi R, Somaschini M, Ferrazzi P. Reduction of haemorrhagic complications during mechanically assisted circulation with the use of a multi-system anticoagulation protocol. *Int J Artif Organs* 1995;18(10):649-55.
226. Drews T, Stiller B, Hübler M, Weng Y, Berger F, Hetzer R. Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support. *ASAIO J* 2007;53(5):640-5.
227. Camboni D, Schmid C, Rellensmann G, Tjan TD. Enoxiparin for long-term anticoagulation with the pediatric EXCOR left ventricular assist device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4(6):561-2.
228. Ghez O, Liesner R, Karimova A, Ng C, Goldman A, van Doorn C. Subcutaneous low molecular weight heparin for management of anticoagulation in infants on excor ventricular assist device. *ASAIO J* 2006;52(6):705-7.
229. Hughes P, Hasenkam JM, Severinsen IK, Steinbruchel DA. Postoperative treatment with low molecular weight heparin after right heart assist for coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2005;39(5):306-12.
230. Pavie A, Szefer J, Leger P, Gandjbakhch I. Preventing, minimizing, and managing postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1999;68(2):705-10.
231. Szefer J. Control and treatment of hemostasis in cardiovascular surgery. The experience of La Pitie Hospital with patients on total artificial heart. *Int J Artif Organs* 1995;18(10):633-48.

232. Thompson LO, Noon GP. Combined anti-coagulation protocol for the MicroMed DeBakey VAD: a proposal. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(7):798-802.
233. Freed PS, Wasfie T, Zado B, Kantrowitz A. Intraaortic balloon pumping for prolonged circulatory support. *Am J Cardiol* 1988;61(8):554-7.
234. Kantrowitz A, Wasfie T, Freed PS, Rubenfire M, Wajszczuk W, Schork MA. Intraaortic balloon pumping 1967 through 1982: analysis of complications in 733 patients. *Am J Cardiol* 1986;57(11):976-83.
235. Sedek GS, Zochowski RJ, Wajszczuk WJ, Whitty AJ, Kiso I, Freed PS, Moskowitz MS, Kantrowitz A, Rubenfire M. Demonstration of lack of persistence of effectiveness of intra-aortic balloon pumping of short duration in acute myocardial ischemia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1975;21:555-65.
236. Norman JC. An abdominal left ventricular assist device (ALVAD): perspectives and prospects. 1974. *Tex Heart Inst J* 2004;31(3):289-302.
237. Golding LA, Crouch RD, Stewart RW, Novoa R, Lytle BW, McCarthy PM, Taylor PC, Loop FD, Cosgrove DM, 3rd. Postcardiotomy centrifugal mechanical ventricular support. *Ann Thorac Surg* 1992;54(6):1059-64.
238. Noon GP, Ball JW, Jr., Papaconstantinou HT. Clinical experience with BioMedicus centrifugal ventricular support in 172 patients. *Artif Organs* 1995;19(7):756-60.
239. Drinkwater DC, Laks H. Clinical experience with centrifugal pump ventricular support at UCLA Medical Center. *ASAIO Trans* 1988;34(3):505-8.
240. Frazier OH, Nakatani T, Duncan JM, Parnis SM, Fuqua JM. Clinical experience with the Hemopump. *ASAIO Trans* 1989;35(3):604-6.
241. Pitsis AA, Dardas P, Mezilis N, Nikoloudakis N, Filippatos G, Burkhoff D. Temporary assist device for postcardiotomy cardiac failure. *Ann Thorac Surg* 2004;77(4):1431-3.
242. Pennington DG, Reedy JE, Swartz MT, McBride LR, Seacord LM, Naunheim KS, Miller LW. Univentricular versus biventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 1991;10(2):258-63.
243. Pennington DG, Smedira NG, Samuels LE, Acker MA, Curtis JJ, Pagani FD. Mechanical circulatory support for acute heart failure. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S56-9.
244. Norman JC, Cooley DA, Igo SR, Hibbs CW, Johnson MD, Bennett JG, Fuqua JM, Trono R, Edmonds CH. Prognostic indices for survival during postcardiotomy intra-aortic balloon pumping. Methods of scoring and classification, with implications for left ventricular assist device utilization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74(5):709-20.
245. Smedira NG, Blackstone EH. Postcardiotomy mechanical support: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S60-6; discussion S82-5.

246. Hernandez AF, Grab JD, Gammie JS, O'Brien SM, Hammill BG, Rogers JG, Camacho MT, Dullum MK, Ferguson TB, Peterson ED. A decade of short-term outcomes in post cardiac surgery ventricular assist device implantation: data from the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database. *Circulation* 2007;116(6):606-12.
247. Barker K, Amaral E, Idleman D. An ultimate vision. *Health Manag Technol* 2007;28(11):30-1.
248. Mehlhorn U, Brieske M, Fischer UM, Ferrari M, Brass P, Fischer JH, Zerkowski HR. LIFEBRIDGE: a portable, modular, rapidly available "plug-and-play" mechanical circulatory support system. *Ann Thorac Surg* 2005;80(5):1887-92.
249. Midla GS. Extracorporeal circulatory systems and their role in military medicine: a clinical review. *Mil Med* 2007;172(5):523-6.
250. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(9):859-67.
251. Müller J, Wallukat G, Weng YG, Dandel M, Spiegelsberger S, Semrau S, Brandes K, Theodoridis V, Loebe M, Meyer R, Hetzer R. Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96(2):542-9.
252. George RS, Yacoub MH, Tasca G, Webb C, Bowles CT, Tansley P, Hardy JP, Dreyfus G, Khaghani A, Birks EJ. Hemodynamic and echocardiographic responses to acute interruption of left ventricular assist device support: relevance to assessment of myocardial recovery. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(10):967-73.
253. Latif N, Yacoub MH, George R, Barton PJ, Birks EJ. Changes in sarcomeric and non-sarcomeric cytoskeletal proteins and focal adhesion molecules during clinical myocardial recovery after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(3):230-5.
254. Liden H, Karason K, Bergh CH, Nilsson F, Koul B, Wiklund L. The feasibility of left ventricular mechanical support as a bridge to cardiac recovery. *Eur J Heart Fail* 2007;9(5):525-30.
255. George I, Xydas S, Mancini DM, Lamanca J, DiTullio M, Marboe CC, Shane E, Schulman AR, Colley PM, Petrilli CM, Naka Y, Oz MC, Maybaum S. Effect of clenbuterol on cardiac and skeletal muscle function during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(9):1084-90.
256. Birks EJ, Yacoub MH, Banner NR, Khaghani A. The role of bridge to transplantation: should LVAD patients be transplanted? *Curr Opin Cardiol* 2004;19(2):148-53.
257. Burkhoff D, Klotz S, Mancini DM. LVAD-induced reverse remodeling: basic and clinical implications for myocardial recovery. *J Card Fail* 2006;12(3):227-39.

258. Dipla K, Mattiello JA, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Myocyte recovery after mechanical circulatory support in humans with end-stage heart failure. *Circulation* 1998;97(23):2316-22.
259. Kuhn M, Voss M, Mitko D, Stypmann J, Schmid C, Kawaguchi N, Grabellus F, Baba HA. Left ventricular assist device support reverses altered cardiac expression and function of natriuretic peptides and receptors in end-stage heart failure. *Cardiovasc Res* 2004;64(2):308-14.
260. Margulies KB. Reversal mechanisms of left ventricular remodeling: lessons from left ventricular assist device experiments. *J Card Fail* 2002;8(6 Suppl):S500-5.
261. McCarthy PM, Nakatani S, Vargo R, Kottke-Marchant K, Harasaki H, James KB, Savage RM, Thomas JD. Structural and left ventricular histologic changes after implantable LVAD insertion. *Ann Thorac Surg* 1995;59(3):609-13.
262. Miyawaki F, Tsuji T, Fukui Y. Recovery directed left ventricular assist device: a new concept. *ASAIO J* 2000;46(3):361-6.
263. Ogletree-Hughes ML, Stull LB, Sweet WE, Smedira NG, McCarthy PM, Moravec CS. Mechanical unloading restores beta-adrenergic responsiveness and reverses receptor downregulation in the failing human heart. *Circulation* 2001;104(8):881-6.
264. Reinlib L, Abraham W. Recovery from heart failure with circulatory assist: a working group of the National, Heart, Lung, and Blood Institute. *J Card Fail* 2003;9(6):459-63.
265. Slaughter MS, Sobieski MA, Koenig SC, Pappas PS, Tatooles AJ, Silver MA. Left ventricular assist device weaning: hemodynamic response and relationship to stroke volume and rate reduction protocols. *ASAIO J* 2006;52(3):228-33.
266. Wohlschlaeger J, Schmitz KJ, Schmid C, Schmid KW, Keul P, Takeda A, Weis S, Levkau B, Baba HA. Reverse remodeling following insertion of left ventricular assist devices (LVAD): a review of the morphological and molecular changes. *Cardiovasc Res* 2005;68(3):376-86.
267. Zhang J, Narula J. Molecular biology of myocardial recovery. *Surg Clin North Am* 2004;84(1):223-42.
268. Xydas S, Rosen RS, Ng C, Mercado M, Cohen J, DiTullio M, Magnano A, Marboe CC, Mancini DM, Naka Y, Oz MC, Maybaum S. Mechanical unloading leads to echocardiographic, electrocardiographic, neurohormonal, and histologic recovery. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(1):7-15.
269. Bruckner BA, Stetson SJ, Farmer JA, Radovancevic B, Frazier OH, Noon GP, Entman ML, Torre-Amione G, Youker KA. The implications for cardiac recovery of left ventricular assist device support on myocardial collagen content. *Am J Surg* 2000;180(6):498-502.

270. Chen X, Piacentino V, 3rd, Furukawa S, Goldman B, Margulies KB, Houser SR. L-type Ca²⁺ channel density and regulation are altered in failing human ventricular myocytes and recover after support with mechanical assist devices. *Circ Res* 2002;91(6):517-24.
271. Helman DN, Maybaum SW, Morales DL, Williams MR, Beniaminovitz A, Edwards NM, Mancini DM, Oz MC. Recurrent remodeling after ventricular assistance: is long-term myocardial recovery attainable? *Ann Thorac Surg* 2000;70(4):1255-8.
272. Li YY, Feng Y, McTiernan CF, Pei W, Moravec CS, Wang P, Rosenblum W, Kormos RL, Feldman AM. Downregulation of matrix metalloproteinases and reduction in collagen damage in the failing human heart after support with left ventricular assist devices. *Circulation* 2001;104(10):1147-52.
273. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, Potapov EV, Siniawski H, Müller J, Hausmann H, Zurbrügg HR, Weng Y, Hetzer R. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1942-9.
274. Liang H, Müller J, Weng YG, Wallukat G, Fu P, Lin HS, Bartel S, Knosalla C, Pregla R, Hetzer R. Changes in myocardial collagen content before and after left ventricular assist device application in dilated cardiomyopathy. *Chin Med J* 2004;117(3):401-7.
275. Müller J, Wallukat G, Weng Y, Dandel M, Ellinghaus P, Huetter J, Hetzer R. Predictive factors for weaning from a cardiac assist device. An analysis of clinical, gene expression, and protein data [Abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(2):202.
276. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81(4):1161-72.
277. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68(4):785-95.
278. Chatterjee K, Swan HJ, Parmley WW, Sustaita H, Marcus HS, Matloff J. Influence of direct myocardial revascularization on left ventricular asynergy and function in patients with coronary heart disease. With and without previous myocardial infarction. *Circulation* 1973;47(2):276-86.
279. Rees G, Bristow JD, Kremkau EL, Green GS, Herr RH, Griswold HE, Starr A. Influence of aortocoronary bypass surgery on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1971;284(20):1116-20.
280. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, Lehmann R, Honold J, Schmitt J, Vogl TJ, Martin H, Schachinger V, Dimmeler S, Zeiher AM. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;108(18):2212-8.
281. Yacoub MH. A novel strategy to maximize the efficacy of left ventricular assist devices as a bridge to recovery. *Eur Heart J* 2001;22(7):534-40.

282. Hughes S. Cardiac stem cells. *J Pathol* 2002;197(4):468-78.
283. Etzion S, Battler A, Barbash IM, Cagnano E, Zarin P, Granot Y, Kedes LH, Kloner RA, Leor J. Influence of embryonic cardiomyocyte transplantation on the progression of heart failure in a rat model of extensive myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33(7):1321-30.
284. Leor J, Patterson M, Quinones MJ, Kedes LH, Kloner RA. Transplantation of fetal myocardial tissue into the infarcted myocardium of rat. A potential method for repair of infarcted myocardium? *Circulation* 1996;94(9 Suppl):II332-6.
285. Reinecke H, Zhang M, Bartosek T, Murry CE. Survival, integration, and differentiation of cardiomyocyte grafts: a study in normal and injured rat hearts. *Circulation* 1999;100(2):193-202.
286. Scorsin M, Marotte F, Sabri A, Le Dref O, Demirag M, Samuel JL, Rappaport L, Menasche P. Can grafted cardiomyocytes colonize peri-infarct myocardial areas? *Circulation* 1996;94(9 Suppl):II337-40.
287. Soonpaa MH, Koh GY, Klug MG, Field LJ. Formation of nascent intercalated disks between grafted fetal cardiomyocytes and host myocardium. *Science* 1994;264(5155):98-101.
288. Watanabe E, Smith DM, Jr., Delcarpio JB, Sun J, Smart FW, Van Meter CH, Jr., Claycomb WC. Cardiomyocyte transplantation in a porcine myocardial infarction model. *Cell Transplant* 1998;7(3):239-46.
289. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 6: advanced cardiovascular life support: section 1: Introduction to ACLS 2000: overview of recommended changes in ACLS from the guidelines 2000 conference. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000;102(8 Suppl):I86-9.
290. Van Meter CH, Jr., Claycomb WC, Delcarpio JB, Smith DM, deGruiter H, Smart F, Ochsner JL. Myoblast transplantation in the porcine model: a potential technique for myocardial repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(5):1442-8.
291. Sakai T, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Jia ZQ, Tomita S, Kim EJ, Yau TM. Fetal cell transplantation: a comparison of three cell types. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(4):715-24.
292. Hutcheson KA, Atkins BZ, Hueman MT, Hopkins MB, Glower DD, Taylor DA. Comparison of benefits on myocardial performance of cellular cardiomyoplasty with skeletal myoblasts and fibroblasts. *Cell Transplant* 2000;9(3):359-68.
293. Kessler PD, Byrne BJ. Myoblast cell grafting into heart muscle: cellular biology and potential applications. *Annu Rev Physiol* 1999;61:219-42.

294. Marelli D, Desrosiers C, el-Alfy M, Kao RL, Chiu RC. Cell transplantation for myocardial repair: an experimental approach. *Cell Transplant* 1992;1(6):383-90.
295. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, Jones TR, Reedy MC, Hutcheson KA, Glower DD, Kraus WE. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 1998;4(8):929-33.
296. Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, Field LJ. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 1996;98(1):216-24.
297. Yamashita J, Itoh H, Hirashima M, Ogawa M, Nishikawa S, Yurugi T, Naito M, Nakao K, Nishikawa S. Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. *Nature* 2000;408(6808):92-6.
298. Kudo M, Wang Y, Wani MA, Xu M, Ayub A, Ashraf M. Implantation of bone marrow stem cells reduces the infarction and fibrosis in ischemic mouse heart. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35(9):1113-9.
299. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002;105(1):93-8.
300. Ankersmit HJ, Edwards NM, Schuster M, John R, Kocher A, Rose EA, Oz M, Itescu S. Quantitative changes in T-cell populations after left ventricular assist device implantation: relationship to T-cell apoptosis and soluble CD95. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II211-5.
301. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7(4):430-6.
302. Orlic D. Adult bone marrow stem cells regenerate myocardium in ischemic heart disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003;996:152-7.
303. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Transplanted adult bone marrow cells repair myocardial infarcts in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:221-30.
304. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999;85(3):221-8.
305. Pesce M, Orlandi A, Iachininoto MG, Straino S, Torella AR, Rizzuti V, Pompilio G, Bonanno G, Scambia G, Capogrossi MC. Myoendothelial differentiation of human umbilical cord blood-derived stem cells in ischemic limb tissues. *Circ Res* 2003;93(5):e51-62.

306. Laflamme MA, Myerson D, Saffitz JE, Murry CE. Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts. *Circ Res* 2002;90(6):634-40.
307. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002;346(1):5-15.
308. Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, Shou M, Pierre A, Tio FO, Weissman NJ, Leon MB, Epstein SE, Kornowski R. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1726-32.
309. Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, Entman ML, Michael LH, Hirschi KK, Goodell MA. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001;107(11):1395-402.
310. Thompson CA, Nasser BA, Makower J, Houser S, McGarry M, Lamson T, Pomerantseva I, Chang JY, Gold HK, Vacanti JP, Oesterle SN. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty. A novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):1964-71.
311. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, Schumichen C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361(9351):45-6.
312. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, Grunwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106(24):3009-17.
313. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P. Intrakoronare, humane autologe Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration nach Herzinfarkt. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126(34-35):932-8.
314. Brehm M, Zeus T, Strauer BE. Stem cells--clinical application and perspectives. *Herz* 2002;27(7):611-20.
315. Dib N, Michler RE, Pagani FD, Wright S, Kereiakes DJ, Lengerich R, Binkley P, Buchele D, Anand I, Swingen C, Di Carli MF, Thomas JD, Jaber WA, Opie SR, Campbell A, McCarthy P, Yeager M, Dilsizian V, Griffith BP, Korn R, Kreuger SK, Ghazoul M, MacLellan WR, Fonarow G, Eisen HJ, Dinsmore J, Diethrich E. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. *Circulation* 2005;112(12):1748-55.
316. Nasser BA, Kukucka M, Dandel M, Knosalla C, Potapov E, Lehmkuhl HB, Meyer R, Ebell W, Stamm C, Hetzer R. Intramyocardial delivery of bone marrow mononuclear cells and mechanical assist device implantation in patients with end-stage cardiomyopathy. *Cell Transplant* 2007;16(9):941-9.

317. Martineau L, Little RA, Rothwell NJ, Fisher MI. Clenbuterol, a beta 2-adrenergic agonist, reverses muscle wasting due to scald injury in the rat. *Burns* 1993;19(1):26-34.
318. Wong K, Boheler KR, Bishop J, Petrou M, Yacoub MH. Clenbuterol induces cardiac hypertrophy with normal functional, morphological and molecular features. *Cardiovasc Res* 1998;37(1):115-22.
319. Sleeper MM, Kearns CF, McKeever KH. Chronic clenbuterol administration negatively alters cardiac function. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(4):643-50.
320. Soppa GK, Smolenski RT, Latif N, Yuen AH, Malik A, Karbowska J, Kochan Z, Terracciano CM, Yacoub MH. Effects of chronic administration of clenbuterol on function and metabolism of adult rat cardiac muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(3):H1468-76.
321. Tansley P, Yacoub M, Rimoldi O, Birks E, Hardy J, Hipkin M, Bowles C, Kindler H, Dutka D, Camici PG. Effect of left ventricular assist device combination therapy on myocardial blood flow in patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(11):1283-9.
322. Terracciano CM, Harding SE, Adamson D, Koban M, Tansley P, Birks EJ, Barton PJ, Yacoub MH. Changes in sarcolemmal Ca entry and sarcoplasmic reticulum Ca content in ventricular myocytes from patients with end-stage heart failure following myocardial recovery after combined pharmacological and ventricular assist device therapy. *Eur Heart J* 2003;24(14):1329-39.
323. Terracciano CM, Hardy J, Birks EJ, Khaghani A, Banner NR, Yacoub MH. Clinical recovery from end-stage heart failure using left-ventricular assist device and pharmacological therapy correlates with increased sarcoplasmic reticulum calcium content but not with regression of cellular hypertrophy. *Circulation* 2004;109(19):2263-5.
324. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115(5):e69-171.
325. Stevenson LW. Evolving role of mechanical circulatory support in advanced heart failure. In: Frazier OH, Kirklin JK, eds. *Mechanical circulatory support*. Philadelphia: Elsevier, 2006: 181-283.
326. Potapov EV, Jurmann MJ, Drews T, Pasic M, Loebe M, Weng Y, Hetzer R. Patients supported for over 4 years with left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2006;8(7):756-9.

327. Potapov EV, Weng Y, Drews T, Jurmann M, Hetzer R. Longest time of support by the Novacor left ventricular assist device without pump exchange. *Ann Thorac Surg* 2005;80(6):2421.
328. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, Rogers JG, Naka Y, Mancini D, Miller LW. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation* 2007;116(5):497-505.
329. Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver M, Milano C, Rogers J, Delgado R, Frazier OH. Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: improved outcomes since the REMATCH study. *Congest Heart Fail* 2005;11(3):133-8.
330. Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, Rose E, Holman W, Furukawa S, Frazier OH, Dembitsky W. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(1):9-17.
331. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, Pierson RN, 3rd. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(8):741-7.
332. Hetzer R, Stiller B. Technology Insight: Use of ventricular assist devices in children. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3(7):377-86.
333. Reinhartz O, Stiller B, Eilers R, Farrar DJ. Current clinical status of pulsatile pediatric circulatory support. *ASAIO J* 2002;48(5):455-9.
334. Blume ED, Naftel DC, Bastardi HJ, Duncan BW, Kirklin JK, Webber SA. Outcomes of children bridged to heart transplantation with ventricular assist devices: a multi-institutional study. *Circulation* 2006;113(19):2313-9.
335. Baldwin JT, Borovetz HS, Duncan BW, Gartner MJ, Jarvik RK, Weiss WJ, Hoke TR. The National Heart, Lung, and Blood Institute Pediatric Circulatory Support Program. *Circulation* 2006;113(1):147-55.

7. Terminologie und Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aortocoronary Venous Bypass (Aortokoronarer Venen-Bypass)
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BVAD	Biventricular Assist Device (Biventrikuläres Unterstützungssystem)
DKMP	Dilatative Kardiomyopathie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenation
EF	Ejektionsfraktion
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HIT II	Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II
HITS	high intensity transient signals
HTx	Herztransplantation
HU	High Urgency
IABP	Intra-Aortic Balloon Pump
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
LOCIMAN	Linksherzinsuffizienz, Obstruktion der Coronararterien, Ischämische Mitralklappeninsuffizienz, Linksventrikuläres Aneurysma
LVAD	Left Ventricular Assist Device (Linksventrikuläres Unterstützungssystem)
LVAS	Left Ventricular Assist System (Linksventrikuläres Unterstützungssystem)
MCS	Mechanical Circulatory Support (mechanische Kreislaufunterstützung)
MOV	Multiorganversagen
NYHA	New York Heart Association

REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure
RVAD	Right Ventricular Assist Device (Rechtssventrikuläres Unterstützungssystem)
RVSWI	Right Ventricular Stroke Work Index
TAH	Total Artificial Heart (Totaler Herzersatz)
TAT	Thrombozytenaggregationstest
TEG	Thromboelastogramm
TETS	transkutanes Energietransmissionssystem
VAD	Ventricular Assist Device (Ventrikuläres Unterstützungssystem)

8. Danksagung

Bevor ich mich bei meinen Kollegen und Freunden bedanke, möchte ich die Personen erwähnen, die mir sehr nahe stehen und mich ausserhalb der Klinik unterstützt und gefördert haben. Mein Dank gilt meiner **Mutter** und meinem leider zu früh verstorbenen **Vater**, die immer an mich geglaubt und mich bereits als Kind auf diesen Weg gebracht haben.

Ich bedanke mich bei meiner **Freundin Lisa**, die es jahrelang stoisch ertrug und, wie ich hoffe, weiter ertragen wird, daß ich einen Teil meines Lebens nicht mit ihr, sondern mit Medizin und Wissenschaft verbringe.

Mein besonderer Dank gilt **Herrn Professor R. Hetzer**, Ärztlicher Direktor des Deutschen Herzzentrum Berlin, Leiter und geistige sowie physisch treibende Kraft des Assist-Programms am Deutschen Herzzentrum Berlin. Professor R. Hetzer möchte ich besonders danken für die immerwährende großzügige Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit, für seine ausgezeichneten und oft der Zeit weit vorausseilenden Ideen und Anregungen bei der Bearbeitung des Themas „Kunstherz“, aber in erster Linie für seine persönliche Investition in mich und seine Geduld, die mir dabei geholfen haben, mich in den 10 Jahren unserer Zusammenarbeit als Arzt und auch als Mensch zu verbessern. Eine unbegrenzte Einsatzfähigkeit, Zielstrebigkeit, Geduld, Konzentration auf das Wesentliche und eine humane Art, Medizin zu betreiben, sind nur einige der zahlreichen Dinge, die ich bei Professor R. Hetzer gelernt habe. Die Zeiten waren und werden wohl weiter hart bleiben, aber ich habe es nie bereut, mich von ihm als Arzt und als Mensch ausbilden zu lassen. Dafür gilt ihm mein ganz besonderer Dank.

Auch bei **Professor V. Alexi-Meskhishvili** möchte ich mich bedanken, der meine ersten Schritte in der Wissenschaft gelenkt und überwacht hat. Seine Sorgfältigkeit und sein enormes Wissen haben mich immer fasziniert und stimuliert.

Bereits als junger AiP bekam ich durch **Dr. M. Loebe** die reelle Möglichkeit, mich mit dem Thema „Assist“ zu beschäftigen. Dr. M. Loebe nahm an meiner Entwicklung als Wissenschaftler und als Arzt mit seinem Intellekt, seinem enormen Wissen und seinem eigentümlichen Humor bewusst und unbewusst nicht unwesentlich teil, und das teilweise sogar aus weiter Ferne. Ihm fühle ich mich daher zu besonderem Dank verpflichtet.

Gar nicht genug danken kann ich **Dr. T. Krabatsch** für seine Geduld und Unterstützung und nicht zuletzt für das so kostbare Gefühl einer guten Zusammenarbeit. Diese Arbeit wäre nicht

zustandegekommen, wäre ich nicht Herzchirurg geworden – und das verdanke ich zu einem großen Teil Dr. T. Krabatsch.

Mein tiefer Dank gilt **Dr. M. Jurmann**, der mir mit seinem Optimismus und seinen enormen, tiefen Kenntnissen der Herzchirurgie und insbesondere der mechanischen Kreislaufunterstützung oft geholfen hat. Ich bedauere zutiefst, daß Michael uns zu früh verlassen hat.

Ich bedanke mich bei Herrn **Dr. N. Franz**, ohne dessen Unterstützung meine Zeit im Deutschen Herzzentrum Berlin wesentlich düsterer ausgefallen wäre.

Ich bedanke mich bei meinen **Doktoranden** X. Ouyang, F. Hennig, A. Stepanenko und A. Loforte, die mir vertraut haben und ohne deren Hilfe viele Untersuchungen und Ergebnisse dieser Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Meinen **Freunden und Kollegen** Drs. M. Bauer, T. Gromann, M. Hübler, S. Hübler, A. Koster, M. Kukucka, M. Musci und B. Nasser, ohne die Arbeit und Forschung nur halb soviel Spaß machen würde, möchte ich meine Dankbarkeit aussprechen.

Ein besonders warmer Dank gebührt den Damen, die mich bei meiner wissenschaftlichen Arbeit ständig unterstützt haben. Ich bedanke mich bei **Frau A. Benhennour, A. Gale und bei den Mitarbeiterinnen der Studienzentrale**.

Schließlich hege ich den Menschen gegenüber, die mir im Laufe meines Lebens unangenehme Momente beschert oder Schmerzen zugefügt haben, keinen Groll, ich bin Ihnen vielmehr dafür dankbar, da auch diese Begegnungen mich zu dem Menschen gemacht haben, der ich jetzt bin.

9. Eidesstattliche Versicherung

ERKLÄRUNG

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

Hiermit erkläre ich, daß

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

.....
Datum

.....
Unterschrift