

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. B. Reichart

**Vergleich der mechanischen
Kreislaufunterstützungssysteme MEDOS-HIA
und Berlin Heart Excor als ventrikulärer Assist-
devices bei terminaler Herzinsuffizienz**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Mikhail Primaychenko

aus Stawropol, Russland

2009

**Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bruno Reichart

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Boekstegers

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Paolo Brenner

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	5
1.1. Entwicklung der Kreislaufunterstützungssysteme.....	5
1.2. Indikationen zur Implantation mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme.....	7
1.2.1. „Bridge to transplant“.....	7
1.2.2. „Bridge to recovery“.....	8
1.2.3. „Bridge to decision“.....	9
1.2.4. Kreislaufunterstützungssysteme im Kindesalter.....	10
1.3. MEDOS-HIA-VAD - System.....	11
1.4. Berlin-Heart EXCOR®.....	16
1.5. Fragestellung.....	22
2. Patienten und Methoden.....	23
2.1. Demographien.....	23
2.2. Statistik.....	28
3. Ergebnisse.....	29
3.1. Gesamtes Überleben nach Assist-Implantation und Überleben nach Gruppen.....	29
3.2. Postoperative Ergebnisse nach der Assistentimplantation.....	35
3.3. Postoperative Austausche der Kunstventrikel.....	36
3.4. Neurologische Komplikationen.....	36
4. Diskussion.....	40
4.1. Studienbeschreibung.....	40
4.2. Einzelne Ergebnisse.....	41
4.2.1. Analyse der Überlebensrate.....	42
4.2.2. Perioperative Charakteristiken.....	44
4.2.3. Blutungen und thromboembolische Komplikationen.....	44
4.2.4. Neurologische Ergebnisse.....	45
4.3. Limitationen der Studie.....	46
5. Zusammenfassung und Konsequenzen aus der Studie.....	48
6. Literaturverzeichnis.....	51
7. Danksagung.....	57
8. Lebenslauf.....	58

Abkürzungsverzeichnis

BiVAD – biventrikuläres Assist-device

DCMP – dilatative Kardiomyopathie

ECMO – extrakorporale Membranoxygenation

EF – ejection fraction (= Auswurfraction)

HTx – Herztransplantation

HOCM – hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

IABP – intraaortale Ballongegenpulsation

ICMP – ischämische Kardiomyopathie

LVAD – linksventrikuläres Assist-device

MI – akuter Myokardinfarkt

RVAD – rechtsventrikuläres Assist-device

TAH - Thrombozytenaggregationshemmer

VAD – ventrikuläres Assist-device

1. Einführung

Die terminale Herzinsuffizienz ist derzeit die häufigste Todesursache in den hoch entwickelten Industrieländern [1]. Hunderttausende von Patienten, die eine typische Symptomatik von NYHA Klasse III und IV aufweisen, sterben jedes Jahr. Manche Patienten zeigen eine Progredienz der chronischen Herzinsuffizienz trotz maximaler kombinierter medikamentöser Therapie. Die Einjahresletalität beträgt bei Herzinsuffizienz NYHA Klasse III – IV 25 – 50%, die Fünfjahresletalität ist ca. 70%.

Bei fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz und beim therapierefraktären, drohenden oder schon eingetretenen kardiogenen Schock ist die einzige lebensrettende Maßnahme der komplette Herzersatz. Die Herztransplantation erbringt heute bei kompetenter Indikationsstellung und bei Durchführung von einem erfahrenen Team gute Langzeitergebnisse mit einer Fünfjahresüberlebensrate von ca. 75% bei guter Lebensqualität und Leistungsfähigkeit.

Die Anzahl der jährlich zur Verfügung stehenden Spenderherzen ist weit geringer als die Zahl der zur Herztransplantation gelisteten Patienten. Im Jahr 2005 wurden in Deutschland 396 Herztransplantationen in 24 Kliniken durchgeführt und 793 Patienten wurden zur Transplantation angemeldet [2]. Somit ist die Herztransplantation zwar ein Routineverfahren zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz, jedoch kann der Bedarf insgesamt nicht gedeckt werden und gerade eine zeitnahe Vergabe von Spenderorganen ist oft nicht möglich. Die Wartelistenmortalität betrug in den Jahren 2005 und 2006 etwa 16-17%. Eine sehr große Bedeutung hat die Herztransplantation als Stimulator vieler neuer Entwicklungen und alternativer Verfahren, die die Herzfunktion übernehmen oder zumindest zeitweise ersetzen können.

1.1 Entwicklung der Kreislaufunterstützungssysteme

Im Jahr 1953 führte Gibbon die erste Herzoperation mit Hilfe der Herz–Lungen–Maschine durch [3]. Damit begann eine neue Ära der Herzchirurgie. Es zeigte auch, dass die Herz- und Lungenfunktion von einem mechanischen Gerät übernommen werden kann. Im Jahr 1959 demonstrierte Spenser, dass eine mechanische Unterstützung eines insuffizienten Herzens realisierbar ist [4]. Seitdem lief die Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung parallel zu der Entwicklung der Herztransplantation. Im Jahr 1968 verwendete DeBakey zum ersten Mal erfolgreich ein

linksventrikuläres Unterstützungssystem bei einer Patientin mit einem postoperativen Herzversagen nach einem Doppelklappenersatz [6].

Nach dem klinischen Einsatz der ersten mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme wurden diese dafür verwendet, das Patientenüberleben zu gewährleisten, bis ein Spenderorgan für eine Herztransplantation gefunden wurde. Der Zeitpunkt einer Herztransplantation ist dabei möglichst so zu wählen, dass die Patienten sich von den Folgen des kardiogenen Schocks erholt haben. So entstand das Konzept des „Bridge-to-Transplant“ – Verfahrens [1, 7, 22, 35]. Unter diesem Konzept wurden zahlreiche Kenntnisse über die Erholungsfähigkeit des menschlichen Körpers vom Schock und die Pathophysiologie von künstlichen Kreislaufunterstützungssystemen gesammelt.

Ende der 70er und in den frühen 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden mehrere mechanische Unterstützungssysteme erstmalig klinisch angewendet, meist für die Zeitüberbrückung bis zur Herztransplantation [7, 8]. Die erste Generation kardialer Assist – Systeme waren para- oder extrakorporale, pulsatile, pneumatisch angetriebene Blutpumpen. Pulsatile Systeme bestehen aus einer Blutpumpe, die durch Kompression einer mit Blut gefüllter Kammer einen pulsatilen Blutfluss erzeugt. Mit dem Kreislauf sind die Pumpen über Kanülen verbunden. Diese werden in die Herzhöhlen eingebracht, um dort das Blut abzuleiten, das dann weiter in die großen zentralen Gefäße ausgeworfen wird. Die Blutflussrichtung wird dabei durch die eingebauten mechanischen oder biologischen Herzklappenprothesen bestimmt. Bei pneumatisch betriebenen Pumpen werden die Kanülen perkutan ausgeleitet, an welche die parakorporal platzierte Pumpe angeschlossen wird. Die Bewegung einer Membran zwischen Blut- und Luftkammer im Kunstventrikel erfolgt durch den Luftdruck aus einem externen Kompressor. Nach diesen Prinzipien funktionierte z. B. ein solches pneumatisches, parakorporales Unterstützungssystem Pierce-Donachey-VAD [9], sowie das mit dieser Pumpe ausgestattete Thoratec Ventricular Assist Device [8]. Seit 1992 wird das extrakorporale pneumatische System Abiomed BVS 5000 weltweit verwendet [10]. Bei diesem System werden die Blutpumpen auf einer Haltevorrichtung neben dem Patientenbett betrieben. Alle genannten pneumatisch betriebenen Systeme können als rechts-, links- oder biventrikuläres Unterstützungssystem eingesetzt werden.

Als implantierbare elektrisch betriebene Blutpumpen wurden das Novacor 1984 und das HeartMate 1986 in die Klinik eingeführt [11]. Beide Systeme zeichnen sich durch die intrakorporale Lage der Blutpumpe in einer präperitonealen Bauchtasche hinter dem

linken M. rectus abdominis aus. Beide Systeme verfügen auch über eine Steuerungsleitung, die perkutan mit einer Steuerungseinheit verbunden wird.

Eine spätere Generation der künstlichen Blutpumpen liefert einen nicht pulsatilen, kontinuierlichen Blutfluss. Diese werden als Axialflusspumpen charakterisiert. Dazu gehören z. B. das Micromed-DeBakey-LVAD [12, 13, 19], das Jarvik-2000-LVAD [14,15, 19], das HeartMate-II-LVAD [16, 19]. Die Blutbeschleunigung erfolgt durch ein mit hoher Geschwindigkeit rotierenden Impeller, der einer Schiffsschraube ähnelt. Das Blut wird bei diesen Pumpsystemen vom Apex des linken Ventrikels in die Aorta transportiert. Dieses Prinzip erlaubt u. a. eine deutlich geringere Größe und ein minimales Gewicht des Gerätes und den Verzicht auf eingebaute Klappenprothesen.

Derzeit sind zwei weitere Blutpumpen verfügbar, die mit dem Ziel der permanenten Herzersatztherapie entwickelt und angewandt wurden; das elektrisch betriebene permanente pulsatile Lion Heart LVAD [17] und das elektrisch betriebene totale Kunstherz AbioCor Replacement Heart [18]. Beide Systeme stellen die ersten komplett implantierbaren Kreislaufunterstützungssysteme dar.

1.2 Indikationen zur Implantation mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme

1.2.1 „Bridge to transplant“

Die Diskrepanz zwischen der Zahl der Patienten, die einer Herztransplantation bedürfen, und der Zahl der Spenderorgane bleibt ein weiterhin ungelöstes Problem der Transplantationsmedizin. Beim Auftreten der Symptome einer terminalen Herzinsuffizienz wird versucht, mit allen Errungenschaften der medizinischen Wissenschaft, das Leben des Patienten bis zu dem Moment zu verlängern, in dem ein passendes Spenderorgan verfügbar ist. Eine Möglichkeit der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz ist der Einsatz einer implantierbaren artifiziellen Pumpe, die die Herzfunktionen unterstützt oder ersetzt. Sollten die Patienten, die bereits gelistet sind oder werden, eine weitere Verschlechterung der Herzfunktion entwickeln, ist eine kurz- oder langfristige mechanische Kreislaufunterstützung indiziert. Man muss bemerken, dass beim low-output Syndrom, das die terminale Herzinsuffizienz begleitet, Veränderungen der Funktionen aller Organe des Organismus des Patienten auftreten. Diese sind einerseits durch ein niedriges Organperfusionsniveau und andererseits durch Stauungserscheinungen bedingt. Manchmal wird dadurch eine unmittelbare

Transplantation des Herzes unmöglich, insbesondere bei einer kritischen Senkung der Funktionen der Leber, der Nieren, sowie bei ausgeprägten stauungsbedingten Veränderungen der Lungen. Es entsteht ein Circulus vitiosus, wenn das Herz im Stadium der terminalen Herzinsuffizienz nicht in der Lage ist, eine minimal notwendige Organperfusion zu gewährleisten. Eine Herztransplantation ist nur bei einer ausreichenden Funktion der sekundären Organe und der Systeme des Organismus möglich. Sind aufgrund einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz die Organfunktionen des Patienten so stark beeinträchtigt, dass eine Transplantation nicht mehr mit einem vertretbaren Risiko durchgeführt werden kann, bleibt neben dem Versuch einer medikamentösen Stabilisierung des Patienten oft nur die Implantation eines Unterstützungssystems, um die Organfunktionen wiederherzustellen. Die Implantation einer künstlichen Blutpumpe sollte notfallmäßig erfolgen, wenn sich bei solchen Patienten die hämodynamische Situation trotz maximaler Medikation rasch verschlechtert, so dass mit dem Eintritt des Todes innerhalb von wenigen Stunden gerechnet werden muss. Dringlich indiziert ist die Implantation eines Kreislaufunterstützungssystems bei solchen Patienten, wenn unter intensivmedizinischer Behandlung und mit optimierter medikamentöser Therapie grenzwertige, aber noch stabile Kreislaufverhältnisse mit ausreichender Organperfusion bestehen. Wird eine Erholung der Organfunktionen durch das Unterstützungssystem erreicht, kann in einem zweiten Schritt eine Transplantation erfolgen. Dieser Vorgang wird als „bridge to transplantation“ bezeichnet.

Von vielen Autoren wird berichtet, dass die mechanischen Assist – Systeme zur Zeitüberbrückung bis zur Herztransplantation angewandt werden können [1, 22, 35, 36]. Weltweit liegen zahlreiche klinische Erfahrungen mit dem „Bridge-to-Transplant“ – Verfahren z. B. unter Anwendung des Thoratec-VADs [7, 8, 45] sowie des Novacors [45, 51, 52] vor.

1.2.2 „Bridge to recovery“

Bei einigen Formen der Herzinsuffizienz wie z.B. den Myokarditiden oder bei manchen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCMP) kann man eine Erholung der eigenen Herzfunktion am Unterstützungssystem erwarten, selbst wenn in einem bestimmten Stadium der Erkrankung ausgeprägte Symptome einer globalen Herzinsuffizienz beobachtet wurden. Dieser Prozess kann einige Tage, Wochen und sogar Monate dauern. Wünschenswert und manchmal sogar von notwendiger Bedingung sind in

dieser Periode eine sogenannte "Entlastung" des Herzes. Bei solchen Patienten ist dann eine Explantation des Assists möglich. Eine weitere Verschlechterung der kardialen Funktion ist nicht auszuschließen, dann kann eine Listung für die Herztransplantation erfolgen. Die beobachteten klinischen Effekte einer vollständigen Entlastung des Herzens mittels künstlicher Blutpumpe förderten die Hypothese, dass sich ein „Reverse Remodeling“ des Herzmuskels ermöglicht [56, 57, 58]. Ein Einsatz eines extrakorporalen Unterstützungssystems zur Entlastung des Herzens bis zu dem Zeitpunkt einer Erholung wird auch als „bridge to recovery“ bezeichnet.

1.2.3 „Bridge to decision“

Eine weitere Indikation für die Implantation eines artifiziellen Systems zur mechanischen Kreislaufunterstützung besteht bei Patienten, die sich im kardiogenen Schock verschiedener Ätiologie befinden. Nach akutem Myokardinfarkt, infolge einer Myokarditis oder nach einem Herzeingriff kann es zum akuten oder subakuten Herzversagen kommen. Dies kann durch das Eintreten eines kardiogenen Schocks kompliziert werden, der die Prognose weiter verschlechtert [54]. Eine Mortalität zwischen 40% und 80% ist zu erwarten [54, 55]. Dieses Herzversagen bleibt dann unter Anwendung konventioneller Therapeutika wie der differenzierten Katecholamintherapie oder der IABP refraktär. Neben dem postoperativen Herzversagen stellt sich auch das Problem des intraoperativen Herzversagens, welches die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine trotz Einsatz der oben genannten Maßnahmen unmöglich macht. Wird hier frühzeitig ein adäquates Unterstützungssystem eingesetzt, kann die Überlebensrate verdoppelt werden [53]. Die Möglichkeit der unverzüglichen Aufrechterhaltung der Herzfunktion lässt es zu, das Auftreten irreversibler Veränderungen in den ungenügend perfundierten sekundären Organen zu verhindern. Somit wird Zeit für die Überlegung und die Bestimmung der weiteren Strategie der Behandlung des Patienten gewonnen („bridge to decision“). Prinzipiell ist eine vollständige Restitution der nativen Herzfunktion unter temporärer Entlastung durch eine Blutpumpe möglich, die zu erwartende Regenerationsfähigkeit des Herzmuskels beeinflusst dabei die Auswahl des zu implantierenden Unterstützungssystems. Bei postoperativem Herzversagen wäre primär die Implantation eines für die kurzfristige Anwendung ausgelegten Systems empfehlenswert. Ist im weiteren postoperativen Verlauf keine myokardiale Erholung zu erkennen, sollen die Indikationen zur Implantation eines langfristigen Unterstützungssystems überprüft werden. Solche weitgehenden Maßnahmen sind allerdings nur dann indiziert, wenn unter der primären

Assist-Therapie eine Erholungstendenz sekundärer Organfunktionen – auch der zerebralen Funktion – eingetreten ist.

Die oben dargestellten Grundlagen sind sowohl für die Erwachsenen, als auch für die pädiatrischen Patienten anwendbar. Die Hauptindikation für die Implantation eines Kreislaufunterstützenden Systems ist das Vorhandensein der Symptome der univentrikulären oder globalen Herzinsuffizienz verschiedener Ätiologie, die vom low output Syndrom begleitet werden, und in einer Reihe der Fälle durch einen kardiogenen Schock erschwert sind. Die Indikation besteht meistens dringlich oder notfallmäßig (häufig bei Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation) bei kardialer Dekompensation einer dilatativen oder ischämischen Kardiomyopathie, bei Herzmuskelentzündung (Myokarditis) und Herzversagen an der Herz-Lungen-Maschine nach erfolgloser medikamentöser und chirurgischer Therapie mit Katecholaminen und IABP. Kriterien sind ein arterieller Mitteldruck < 60 mmHg, ein Herzindex < 2 l/m², ein ZVD und Wedgedruck > 20 mmHg und eine Oligurie < 20 ml/h. Kontraindikationen stellen ein frischer Apoplex, eine Hirnblutung, eine unklare neurologische Situation nach einer Reanimation, ein Sepsis und ein erhöhtes Blutungsrisiko dar. Das primäre Ziel der Implantation ist die Gewinnung von Zeit und die Erhaltung des Lebens des Patienten bis zur Wiederherstellung der eigenen Herzfunktion oder bis zur Durchführung einer Herztransplantation.

1.2.4 Kreislaufunterstützungssysteme im Kindesalter

Im Säuglings- und Kindesalter tritt ein akutes Herzversagen mit kardiogenem Schock infolge akuter Myokarditis, bei dilatativer Kardiomyopathie, nach Herzeingriffen oder als Folge kongenitaler Vitien ein [5, 20, 22, 23, 25, 30, 33, 34, 35]. Die Kreislaufunterstützungstherapie im Neugeborenen-, Säuglings- oder Kleinkindesalter war lange Zeit durch das Fehlen adäquater Systeme eingeschränkt. Anstelle dieser wurde die extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) angewandt [29], die sich als eine komplexe und zeitlich relativ begrenzte Therapieform darstellt. Seitdem manche Kreislaufunterstützungssysteme auch mit verkleinerten Blutpumpen und den entsprechend adaptierten Kanülen ausgerüstet sind, ist es möglich, sie als pädiatrisches Unterstützungssystem einzusetzen. Seit 1992 ist das EXCOR® - System mit Blutpumpen verschiedener Größen verfügbar [59]. Auch das MEDOS-HIA-VAD – gleichfalls ein pneumatisches parakorporales Pumpensystem – ist für Patienten dieser Altersgruppen geeignet [60].

1.3 MEDOS-HIA-VAD – System

In über 80 Zentren in Europa wurde und wird das MEDOS-HIA-VAD – System eingesetzt. In über 650 Einsätzen hat es sich bisher bewährt und konnte Menschen in lebensbedrohenden Situationen helfen [60]. Das MEDOS-HIA-VAD – System ist ein Herzunterstützungssystem zur kurz- bis mittelfristigen Herzunterstützung. Ein besonderes Merkmal dieses Systems ist die Vielzahl individueller Pumpkammergrößen (s. Tab. 1). Dadurch ist es möglich alle Patienten, vom Säugling bis zum schwergewichtigen Erwachsenen zu versorgen. Das MEDOS-HIA-VAD - System ist ein pulsatile Herzunterstützungssystem, welches gleichermaßen für Neugeborene, Kinder und Erwachsene eingesetzt werden kann. Die langjährige Erfahrung im Umgang mit diesem System gewährleistet ein hohes Maß an Sicherheit für den Patienten. Betrieben wird das MEDOS-HIA-VAD - System durch einen pneumatischen Antrieb, welcher über einen Touchscreen-Monitor zu bedienen ist. Über den internen Kompressor und Akkumulator ist ein Transport des Patienten möglich. Im stationären Einsatz kann das System an der Strom- und Druckluftversorgung der Klinik betrieben werden.

Das MEDOS-HIA-VAD - System besteht aus den Polyurethan – Blutpumpen, einem Antriebssystem und den entsprechenden Kanülen. Die MEDOS-HIA-VAD - Ventrikel sind in verschiedenen, auf den Patienten abgestimmten Größen verfügbar und werden zur Unterstützung einer oder auch beider Herzkammern über entsprechende Ein- und Auslasskanülen parallel zum Herzen angeschlossen. Die VAD-Ventrikel arbeiten nach dem Verdränger-Prinzip und erzeugen eine pulsatile Blutförderung. Die auf der Bauchdecke platzierten VAD-Ventrikel werden pneumatisch angetrieben, und sind hierzu über eine pneumatische Leitung mit dem VAD-Antrieb, einer Antriebs- und Steuereinheit verbunden. Die Antriebseinheit zeigt folgende Merkmale der Leistungsvielfalt: einfache Bedienung durch Touch Screen Monitor, benutzerfreundliches Dialogsystem (Info- und Hinweissystem), Mitteilungs- und Alarmsystem; Flexibilität, da alle Ventrikelgrößen (von 9 ml bis 80 ml) einstellbar, uni- und biventrikulärer Betrieb möglich, Druckversorgung über Hausnetz oder internen Kompressor möglich, Stromversorgung über Hausnetz oder interne Akkus einstellbar; variable Parametereinstellungen: systolische Drücke von 50 mmHg bis 300 mmHg, diastolische Drücke von –1 mmHg bis –99 mmHg, Systolenzeiten von 20 % bis 50 %, Fix-Frequenz oder EKG-Triggerung (1:1; 1:2; 1:3) möglich.

MEDOS VAD-Pumpkammern (**Abbildung 1, 3**) sind sterile, pneumatisch angetriebene Blutpumpen. Sie dienen zur Unterstützung der linken oder rechten Herzkammer oder zur biventrikulären Unterstützung beider Herzkammern. Die Pumpkammern zeichnen sich durch ein alternierend verkleinerndes und vergrößerndes Arbeitsraumvolumen aus. Der dadurch entstehende pulsatile Volumenfluss wird durch zwei entgegengesetzt durchlässige Klappenventile an der Einlassseite bzw. Auslassseite gerichtet. Die eingesetzten dreisegeligen Klappenventile sind in ihrem Aufbau und in ihrer Funktion der natürlichen Aortenklappe nachempfunden. Die Luftseite wird durch eine doppelagige Membran von der Blutseite getrennt. Die Membran überträgt die Antriebsenergie auf das Blut.

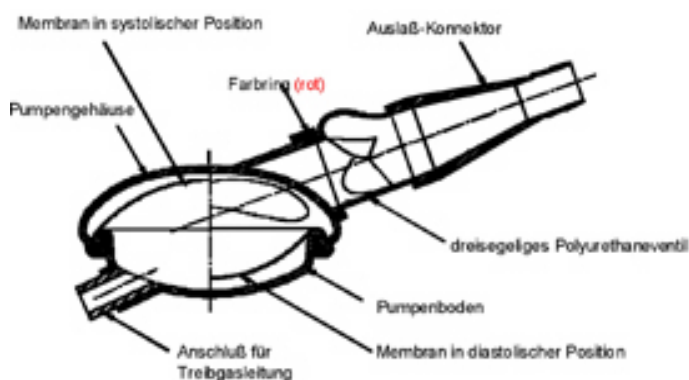


Abb.1 Schnittdarstellung der Pumpkammer

Der Bluteinlass der Pumpkammern ist mit einem blauen, der Blutauslass mit einem roten Ring versehen. Zusätzlich geben Pfeile auf den Konnektoren die vorgegebene Strömungsrichtung an. Die Linsenform der MEDOS VAD-Pumpkammern mit einem Höhen-Breiten-Verhältnis von 1:3 stellt einen optimalen Kompromiss dar, um die mechanischen und strömungsbedingten Anforderungen zu erfüllen. Die Zirkulationsströmung dient einer optimalen Auswaschung der Pumpkammer (**Abbildung 2**). Diese optimierte Strömungsführung ist notwendig, um der Bildung von Thromben vorzubeugen. Eine Grundvoraussetzung hierfür ist, dass das Schlagvolumen vollständig ausgenutzt wird, die Pumpkammer also vollständig gefüllt und entleert wird.

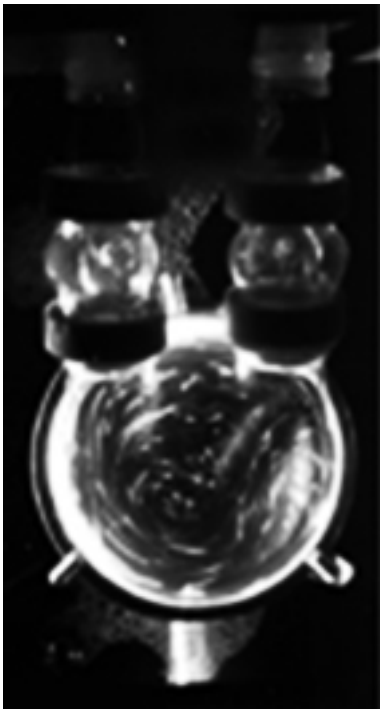


Abb. 2 Darstellung des Strömungsverhaltens

Um ein optimales Auswaschverhalten in den Pumpkammern zu erreichen, werden vier unterschiedliche Pumpkammergrößen angeboten. Die Auswahl hängt vom Perfusionsbedarf (Herzzeitvolumen) des Patienten ab. Damit bei einem biventrikulären Einsatz eine Volumenverschiebung in den Lungenkreislauf vermieden wird, haben die angebotenen Pumpkammern für die Rechts-Herz-Unterstützung ein um 10 % reduziertes Volumen gegenüber den Pumpkammern für die Links-Herz-Unterstützung.



Abb.3 Kunstventrikel des MEDOS-HIA - Systems

Die angebotenen Pumpkammergrößen sind in der folgenden Tabelle dargestellt (**Tabelle 1**):

Pumpkammer	Größe	Anschluss-ø
Säuglinge RVAD	9 ml	1/4"
Säuglinge LVAD	10 ml	1/4"
Kinder RVAD	22,5 ml	3/8"
Kinder LVAD	25 ml	3/8"
Erwachsene RVAD	54 ml	1/2"
Erwachsene RVAD	72 ml	1/2"
Erwachsene LVAD	60 ml	1/2"
Erwachsene LVAD	80 ml	1/2"

Tab.1 Pumpkammer für MEDOS-HIA-VAD



Abb.4 MEDOS VAD-Vorhof-Kanüle

Die MEDOS VAD-Kanülen sind speziell auf die unterschiedlichen Pumpkammergrößen abgestimmt und gewährleisten optimale Flussverhältnisse und ein hohes Maß an Flexibilität. Die venösen Kanülen verbinden den Vorhof oder die Herzspitze mit der Einlassseite der Pumpkammern. Dementsprechend werden zwei verschiedene venöse Kanülen angeboten. Die VAD-Vorhof-Kanülen (**Abbildung 4**) ermöglichen eine sichere und einfache Kanülierung des linken oder rechten Vorhofes. Der bewährte Ansaugschutz verhindert das Festsaugen des Kanülenkopfes an das Endokard. Um die Gefahr einer Infektion zu minimieren, sind die Kanülen im Bereich der Hautdurchführung mit Keimbarrieren versehen. Die Vorhofkanülen zeichnen sich durch hohe Transparenz, Blutentnahmekörbchen mit integrierter Fixierungshilfe für doppelte Tabaksbeutelnaht, Drahtspiralerverstärkung als Knickschutz und ein anatomisch angepasstes Kanülen-Design aus.



Abb. 5 MEDOS VAD-Apex-Kanüle

Die MEDOS VAD-Apex-Kanülen (**Abbildung 5**) sind flexibel und knickstabil. Sie besitzen optimierte Flusseigenschaften und einen Nahring aus speziell für diesen Zweck entwickeltem Material. Mit der MEDOS VAD-Apex-Kanüle kann das Patientenblut aus der Ventrikelspitze entnommen werden. Wesentliche Merkmale der MEDOS VAD-Apex-Kanülen sind ein optimierter Blutfluss und die vollständige Entleerung des linken Ventrikels, wodurch das Risiko der intraventrikulären Thrombenbildung minimiert wird. Die Kanülen sind standardmäßig mit Keimbarrieren und einer Durchführhilfe ausgestattet.

Die arteriellen Kanülen (**Abbildung 6, 7**) verbinden die Auslass-Seite der Pumpkammern und die Pulmonalarterie bzw. die Aorta. Für die Anastomose besitzen die arteriellen Kanülen am proximalen Ende eine Gefäßprothese. Es werden Kanülen mit unterschiedlichen Graftprothesen angeboten: Bard-Impra und Vascutek. MEDOS Arterielle-VAD-Kanüle mit Bard-Impra®-Graft hat einen hochflexiblen Graft aus e-PTFE (gerecktes Polytetrafluorethylen) und ist mit einer Ringverstärkung ausgestattet. Dieses Graftmaterial wird bereits routinemäßig als Dialyse-AV-Shunts und zum Ersatz von peripheren Gefäßen eingesetzt.



Abb. 6 MEDOS Arterielle-VAD-Kanüle mit Bard-Impra®-Graft

MEDOS Arterielle-VAD-Kanüle mit Vascutec-Gelweave™-Graft. Das Polyestermaterial mit Gelatine-Imprägnierung verleiht dem Graft eine hohe Flexibilität. Durch die dünne Wandstärke ist der Graft weich und biegsam und ist mit jedem Nahtmaterial nähbar.



Abb. 7 MEDOS Arterielle-VAD-Kanüle mit Vascutec-

Gelweave™-Graft

1.4 Berlin-Heart EXCOR®

Berlin-Heart EXCOR® ist ein parakorporales, pulsationelles Herzunterstützungssystem [59]. 1997 erfolgte die erste Implantation dieses Systems. Um die Patienten mit einem Herzunterstützungssystem unabhängig von der Klinik zu machen, sie weitgehend zu mobilisieren und ihnen mit einem solchen System auch ein Leben zu Hause zu erlauben, wurde auch 1997 mit der Entwicklung eines verkleinerten, mobilen Antriebs für EXCOR® begonnen. Die Zulassung und Markteinführung erfolgten 1999.

Jede EXCOR® Blutpumpe (**Abbildung 8**) besteht aus einem transparenten Polyurethanegehäuse, das durch drei aufeinander liegende Membranen in eine Luft- und eine Blutkammer unterteilt ist. Das transparente Gehäuse erlaubt jederzeit die Beurteilung der Pumpenfüllung mit einem Blick und lässt auch Thromben im Ausflusstrakt erkennen. Graphit zwischen den Membranen minimiert die Reibung. Die blutseitige Membran geht nahtlos in die Gehäusefläche über. Auf der hochglatten und strömungsoptimierten Blutkontaktfläche der Pumpe ist eine Carmeda® Heparin-Beschichtung aufgebracht. Von der Blutkammer führen Ein- und Auslassstutzen zur Ein- bzw. Auslasskanüle. Die Stutzen selbst bestehen aus Polyurethan, an ihren Enden befinden sich Titankonnektoren zur Verbindung mit den Kanülen. Luftkammerseitig befindet sich der Anschluss für den pneumatischen Antriebsschlauch. Die Entlüftung erfolgt über den Entlüftungsstutzen.

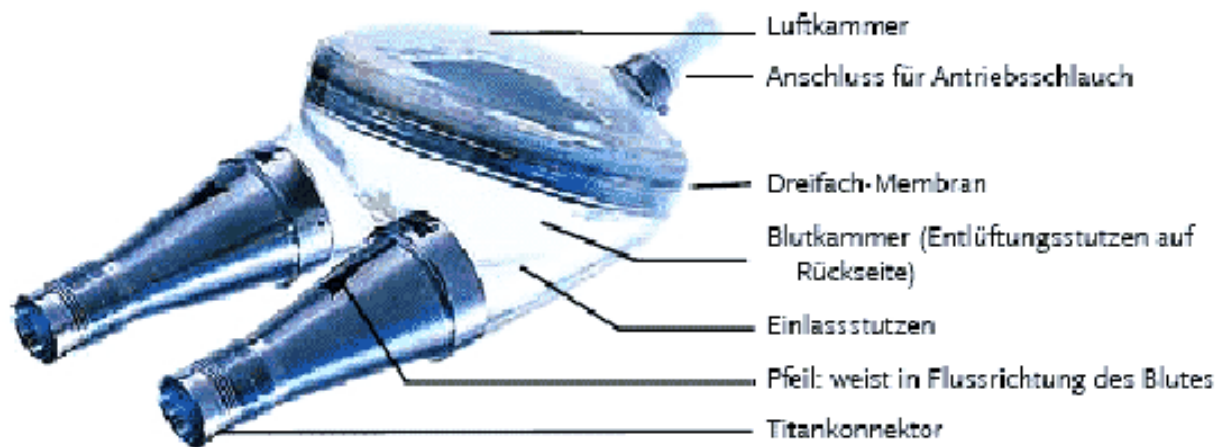


Abb.8 Blutpumpe EXCOR®

Mechanische Klappen (**Abbildung 9**) in den Stutzen gewährleisten einen gerichteten Blutstrom. Die Blutpumpen sind mit zwei verschiedenen Klappentypen erhältlich: Kippscheibenklappe – bewährt und zuverlässig im Langzeiteinsatz, und Dreisegelklappe aus Polyurethan – arbeitet geräuschlos.



Abb. 9 Kippscheibenklappe im Ein- und Auslass der

Pumpe

EXCOR® Blutpumpen sind für Patienten mit verschiedener Größe geeignet, indem sie über Ventrikeln mit 50, 60 und 80 ml Schlagvolumen verfügen. EXCOR® Pediatric bietet Blutpumpen mit 10 ml, 25 ml, 30 ml, 50 ml und 60 ml Schlagvolumen an. Die Auswahl der entsprechenden Pumpengröße erfolgt nach Körpergewicht oder der Körperoberfläche des Patienten.

Für EXCOR® werden 3 verschiedene Kanülentypen (**Abbildung 10**) angeboten. Die Basis der EXCOR® Kanülen ist medizinisches Silikon. Dieser Werkstoff garantiert höchste Biokompatibilität bei nahezu unbegrenzter Haltbarkeit. Zur Anpassung an die anatomischen Verhältnisse werden Kanülen mit unterschiedlichen Durchmessern,

Längen und Winkeln sowie verschiedenen Kopfformen angeboten. Die Gefäß- bzw. Vorhofkanülen verfügen zum Teil über eine Verstärkung mit Formgebungsdraht.



Abb. 10 Kanülen für EXCOR®

Apexkanüle

Vorhofkanüle

Gefäßkanüle

Der Nahtrand aus Polyester-Velours ermöglicht eine schnelle und sichere Anastomose. Um ein Einwachsen an der Hautdurchtrittsstelle zu gewährleisten, sind alle EXCOR® Kanülen im mittleren Teil mit Polyester-Velours ummantelt. Die Köpfe der Vorhof- und Gefäßkanülen sind weich, um einer Verletzung des Gewebes vorzubeugen.

Die Antriebseinheit deckt alle Anforderungen im Hinblick auf Pumpfrequenz, Synchron- und Asynchronmodus sowie unterschiedlichste Treibdrücke ab. Im biventrikulären Betrieb können beide Blutpumpen separat und unabhängig voneinander gesteuert werden. Alle Parameter sind über das Display einstell- und ablesbar.

Die Mobilisierung des Patienten ist entscheidend für sein Wohlbefinden und somit für den Erfolg der Therapie. Zusätzlich stellt die mit EXCOR® mobil (**Abbildung 11**) ermöglichte Entlassung des Patienten in sein familiäres Umfeld auch eine Kostenreduktion dar. Die neu entwickelte Regelungstechnologie unterscheidet EXCOR® mobil deutlich von anderen Systemen. Durch diese technische Innovation passt sich EXCOR® mobil automatisch der körperlichen Belastung und Kreislauftsituation des Patienten an. Bei spontaner Veränderung des Blutdrucks liefert das System selbständig ein adaptiertes Pumpvolumen. Es findet selbstständig den optimalen Arbeitsbereich innerhalb vorher gewählter Grenzen. Durch das synchrone Arbeiten beider Pumpen - vergleichbar mit der Bewegung des natürlichen Herzens - wird der Druck in beiden Ventrikeln gleichzeitig aufgebaut. Zwei Akkus garantieren eine

unabhängige Laufzeit von insgesamt sechs Stunden. Sie lassen sich jederzeit mit einem Handgriff auch während des Betriebs wechseln. Jeder Akku hat ein klar gestaltetes Display, das den aktuellen Ladezustand anzeigt. So hat der Patient jederzeit Kontrolle über den Ladezustand der Akkus. Notfallbatterien in den Antrieben gewährleisten darüber hinaus eine Notlaufzeit von zusätzlich maximal 15 Minuten für den Fall einer völligen Entladung beider Akkus.



EXCOR VAD mit dem Antriebssystem Excor mobil

Abb. 11 EXCOR® mobil

Die Implantation von Blutpumpen erfolgt mit Standardtechniken der Herzchirurgie. Sie kann unter induziertem Kammerflimmern oder kardioplegischem Herzstillstand vorgenommen werden. Auch die Implantation am schlagenden Herzen ist möglich. Apexkanülen werden an der Herzspitze verwendet, Vorhofkanülen bringt man in den linken bzw. rechten Vorhof; Gefäßauslasskanülen werden mit der Aorta bzw. Pulmonalarterie anastomosiert (**Abbildung 12, 13**).

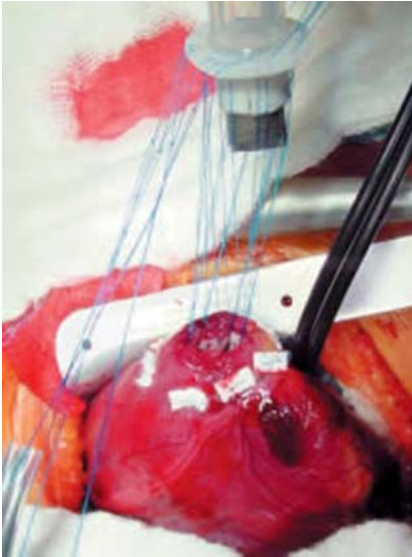


Abb. 12 Anastomose der Apexkanüle



Abb. 13 Anschluss der Gefäßkanüle

In Abhängigkeit davon, welcher Ventrikel unterstützt wird, erfolgt die Kanülierung unterschiedlich (**Abbildung 14**).

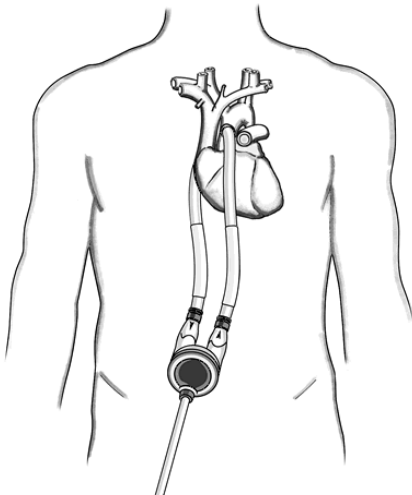


Abb. 14a LVAD atrial

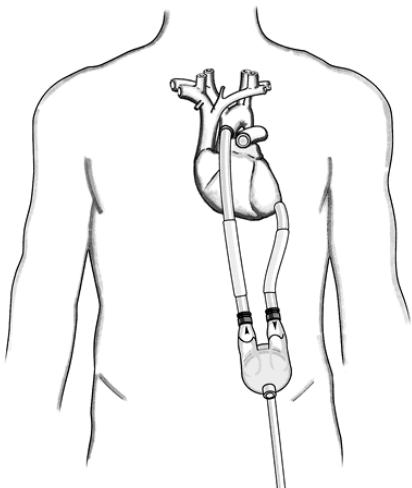


Abb. 14b LVAD apikal

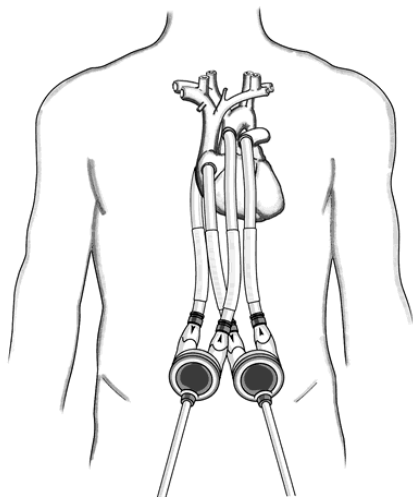


Abb. 14c BVAD, links atrial

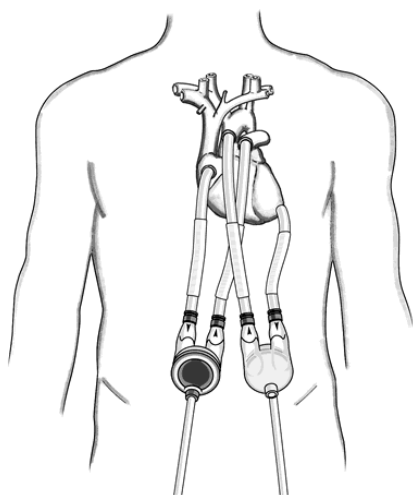


Abb. 14d BVAD, links apical

Wie bei jedem VAD-Einsatz üblich, erhalten auch MEDOS-HIA-VAD und EXCOR® Patienten eine Antikoagulations- und plättchenfunktionshemmende Therapie. Die Antikoagulation erfolgt zunächst mit Heparin und sollte möglichst frühzeitig auf orale Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Coumadin) umgestellt werden. Die plättchenfunktionshemmende Therapie erfolgt durch Kombination von Acetylsalicylsäure und ggf. Clopidogrel und Dipyridamol. Die Auswahl und Dosierung der verabreichten Substanzen erfolgt kontrolliert durch engmaschiges Monitoring der Antikoagulation und der Plättchenfunktionshemmung, welches insbesondere in der frühpostoperativen Phase unabdingbar ist. Zum Monitoring gehören neben Thrombelastographie die Kontrolle der Plättchenfunktion mittels Plättchenfunktionstests (Aggregometrie). Die Antikoagulation erfolgt PTT- bzw. INR-gesteuert.

Die Durchtrittsstellen sind wie offene Wunden zu behandeln. Die Wundpflege sollte im stationären Bereich immer von denselben Personen durchgeführt werden. Nur durch eine sorgfältige Wundpflege kann das Risiko einer Infektion vermieden werden.

1.5 Fragestellung

Beide oben genannten Systeme werden in der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München eingesetzt. Die Behandlung erfolgt bei terminaler Herzinsuffizienz sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter. Ziel dieser Arbeit ist es, die Geräte hinsichtlich Ihrer Fähigkeit zur Erhaltung des Patientenüberlebens zu vergleichen. Besonderes Augenmerk soll auch auf die Komplikationen gerichtet werden, die durch den Einsatz der beiden Unterstützungssysteme auftreten.

2. Patienten und Methoden

2.1 Demographie

Diese retrospektive Studie umfasst sämtliche 60 Implantationen des MEDOS-Unterstützungssystems und des Berlin – Heart EXCOR® im Zeitraum von Juli 1993 bis Juni 2008 in der herzchirurgischen Klinik der LMU München, Klinikum Großhadern. Unter diesen Patienten wurden 23 (38,3%) einer Implantation des MEDOS – Systems unterzogen und 37 Patienten (61,7%) einer Implantation des Berlin – Heart EXCOR®. Somit ergeben sich zwei Gruppen der Patienten: die MEDOS – Gruppe und die EXCOR – Gruppe (**Abbildung 15**).

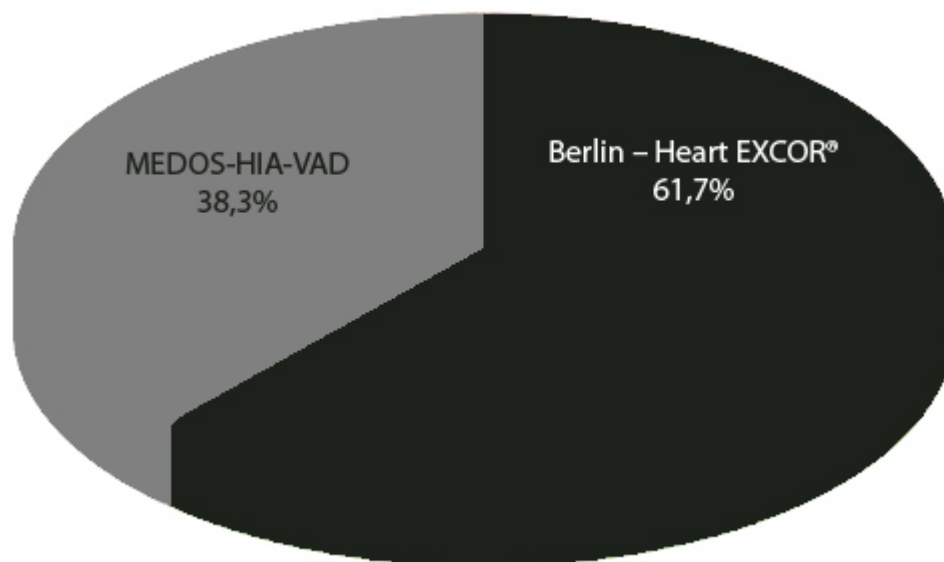


Abb.

15 Gruppierung nach dem Assist – System

Empfänger waren 17 Frauen (28,3%) und 43 Männer (71,7%) (**Abbildung 16**). Unter den MEDOS – Patienten waren 7 Frauen (30,4%) und 16 Männer (69,6%). Zehn Frauen (27,0%) und 27 Männer (73,0%) wurden in die EXCOR – Gruppe eingeschlossen. Das Alter bei Implantation betrug $28,4 \pm 23,1$ Jahre in der Gruppe der MEDOS - Patienten (0,8 – 69,4 Jahre) und $43,3 \pm 15,8$ Jahre in der Gruppe der Patienten, die ein Berlin – Heart EXCOR erhielten (4,6 – 65,1 Jahre). Statistisch ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des mittleren Alters zum Zeitpunkt der Implantation ($p=0,004$).

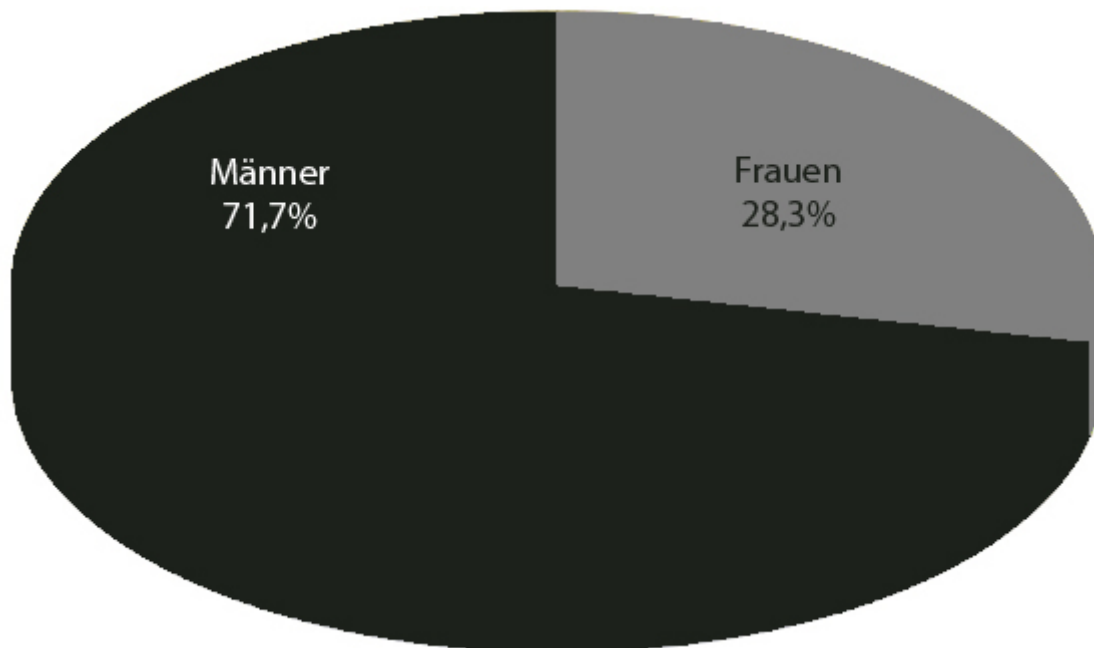


Abb. 16 Geschlechtsverhältnis der Patienten

Alle Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Assist-Implantation eine Herzinsuffizienz der NYHA – Klasse IV. In allen Fällen waren die Indikationen für die Assist-Implantation das Low-output – Syndrom und das beginnende oder fortgeschrittene Multiorganversagen. Die primäre Diagnose war bei 24 Patienten (40,0%) dilatative Kardiomyopathie, bei 4 Patienten (6,7%) konnte anamnestisch eine Myokarditis vermutet werden, 14 Patienten (23,3%) wurden im kardiogenen Schock bei akutem Myokardinfarkt operiert, 5 (8,3%) wiesen ein kongenitales Vitium auf, 3 Patienten (5,0%) hatten eine ischämische Kardiomyopathie. Sechs Patienten (10,0%) wurden bei einer Abstoßungsreaktion bei Z. n. Herztransplantation unterstützt und bei 4 Patienten (6,7%) konnte eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie diagnostiziert werden (**Abbildung 17**).

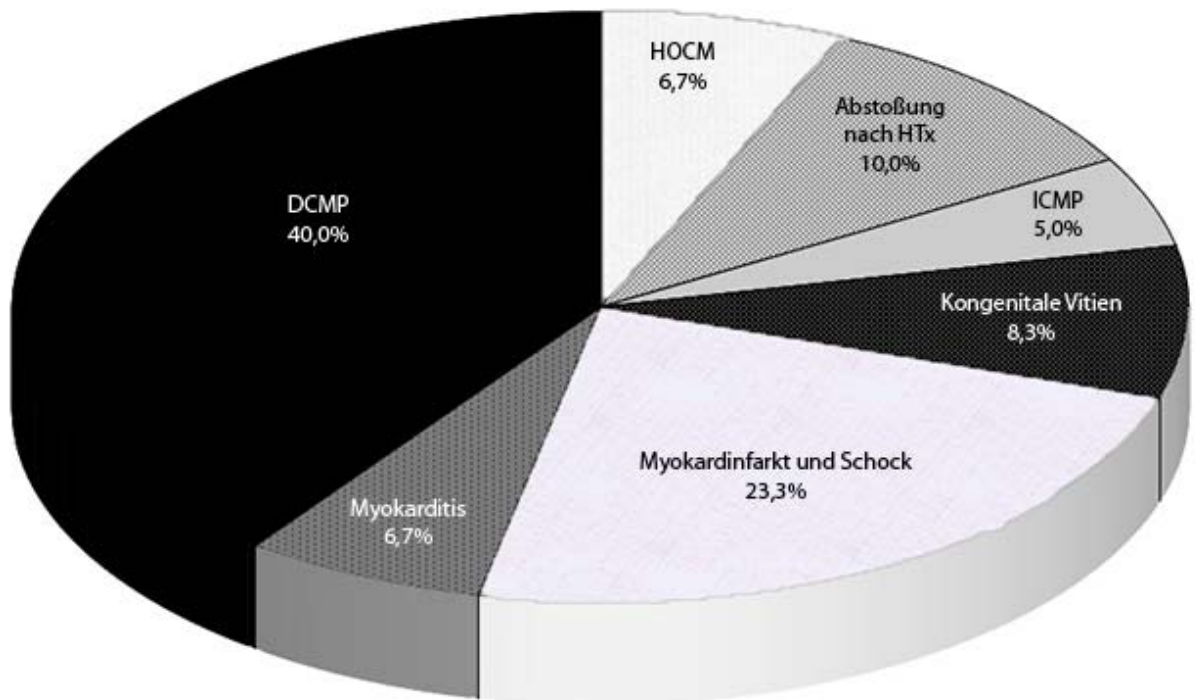


Abb. 17 Primäre Diagnosen vor der Assistsimplantation

Die Patienten in der MEDOS – Gruppe hatten vor dem Beginn der Unterstützung eine mittlere EF von $21,5 \pm 9,9\%$ und unterschieden sich dadurch nicht signifikant von den Patienten der EXCOR – Gruppe, welche eine mittlere EF von $17,0 \pm 9,8\%$ aufwiesen ($p=0,09$).

Achtundzwanzig Patienten (46,7%) wurden durch eine intraaortale Ballon-Gegenpulsations – Therapie vor der MEDOS- oder EXCOR® - Implantation unterstützt, sieben Patienten (11,7%) hatten zuvor eine extrakorporale Membranoxygenation, zwei Patienten (3,3%) wurden zuvor von einem Abiomed-System und ein Patient (1,7%) vom Novacor-System unterstützt.

Vierundvierzig Patienten (73,3%) hatten keine Operation am Herzen vor der Implantation des Unterstützungssystems, sechzehn (26,7%) Patienten wurden zuvor einer Herzoperation (aortocoronarer Bypass ($n=6$), Operationen an den Herzklappen ($n=2$), Korrektur eines kongenitalen Vitiums ($n=3$) und Herztransplantation ($n=5$)) unterzogen.

Laborchemische Parameter vor der Assistsimplantation sind in der Tabelle dargestellt (**Tabelle 2**).

	MEDOS - System	Berlin-Heart – EXCOR®	p
Kalium	4,6±0,7	4,7±0,7	ns
Bilirubin	3,4±3,4	3,1±2,1	ns
CRP	9,6±9,1	8,9±6,8	ns
GPT	317,2±566,5	752,1±1955,3	ns
Kreatinin	1,8±1,0	1,7±1,1	ns
Quick	59,5±18,3	55,5±18,8	ns
CK gesamt	1705,6±2749,6	741,3±1422,0	ns
CK-MB – Aktivität	104,8±211,3	35,7±89,7	ns
Troponin	72,4±131,2	24,8±61,6	ns
Leukozyten	16,6±8,6	15,6±7,0	ns
Thrombozyten	177,7±117,0	157,4±86,8	ns

Tab.2 Präoperative Laborwerte der Patienten der beiden Gruppen

Die Implantation eines Unterstützungssystems erfolgte in der Regel nach medianer Sternotomie unter Zuhilfenahme des kardiopulmonalen Bypasses in standardisierter Operationstechnik. Ein Patient erhielt ein RVAD, und bei 5 Patienten erfolgte eine biatriale Implantation eines kreislaufunterstützenden Systems ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Die mittlere Bypasszeit betrug $150,4 \pm 75,0$ min (0 – 435 min), die mittlere Aortenabklemmzeit betrug $18,7 \pm 40,0$ min (0 – 156 min). Kanüliert wurden der rechte Vorhof zum Pulmonalisstamm für die RVADs und der linke Vorhof (n=14) sowie der Apex des linken Ventrikels (n=45) zur Aorta für die LVADs. Elf Patienten (18,3%) wurden lediglich einer linksventrikulären Unterstützung unterzogen, ein Patient (1,7%) – der isolierten rechtsventrikulären, fünfundvierzig Patienten (75,0%) bekamen ein Unterstützungssystem als BiVAD. Bei drei Patienten (5,0%) erfolgte die Implantation eines RVAD nach der Implantation eines LVAD sequentiell (**Abbildung 18**).

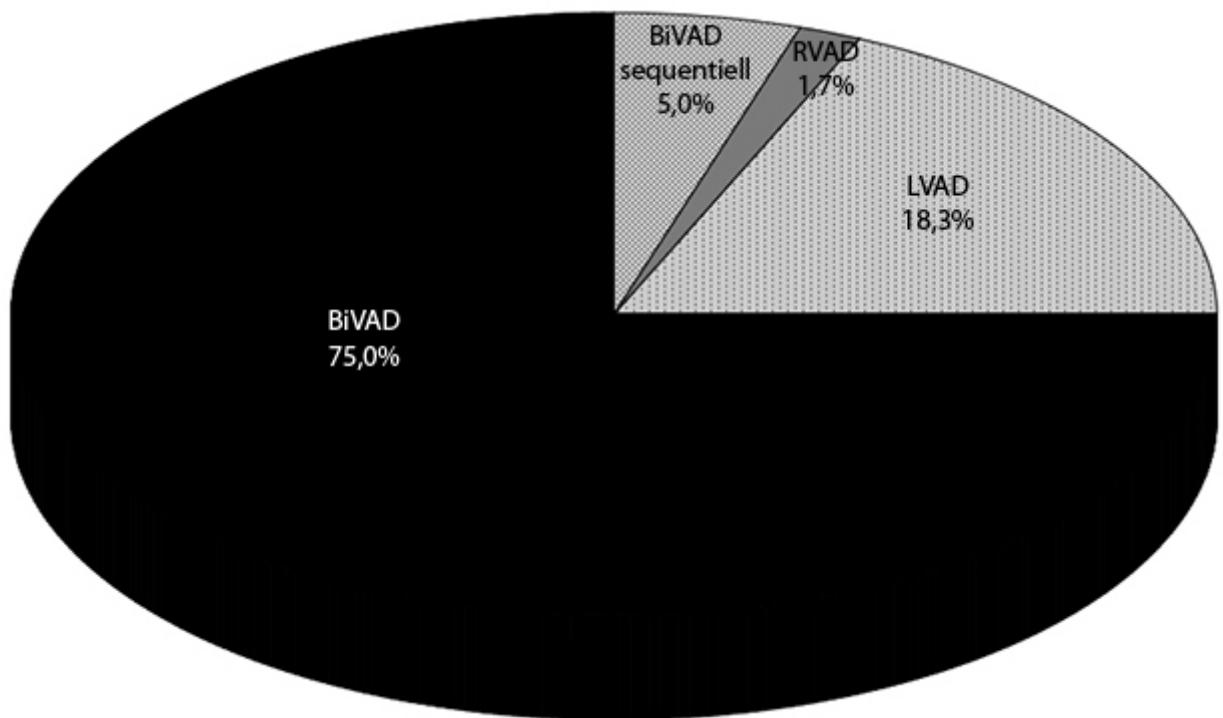


Abb. 18 LVAD, RVAD, BiVAD, sequentielle Unterstützung

Bei zwei Patienten, die lediglich linksventrikulär unterstützt wurden, war der Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenation bei fortschreitendem Rechtsherzversagen erforderlich.

Die postoperative Antikoagulation wurde durch eine kontinuierliche intravenöse Infusion von Heparin in Abhängigkeit von der ACT durchgeführt. Diese wurde erst begonnen, nachdem die Wunddrainagen keine nennenswerten Blutmengen mehr förderten, frühestens jedoch 6 Stunden postoperativ. Der Zielwert lag bei einer ACT zwischen 160 bis 180 Sekunden. Bei manchen Patienten konnte das Heparin im weiteren postoperativen Verlauf auf eine Erhaltungstherapie mit Coumadin umgestellt werden. Der Zielbereich lag bei einem INR von 2,8-3,5. Bei erwachsenen Patienten mit einer Thrombozytenzahl von über 100.000 G/l wurde das Antikoagulationsschema durch Antiaggregantien ergänzt.

2.2 Statistik

Die tabellarische Datenerfassung erfolgte mit dem Programm Excel 2000 (Excel 2000 for Windows, Microsoft Corporation, USA). Die statistischen Berechnungen sowie die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 14.0 für Windows (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) erstellt. In die statistische Auswertung wurden sämtliche im Klinikum Großhadern von Juli 1993 bis Juni 2008 operierte Patienten einbezogen, die die Implantation des kreislaufunterstützenden MEDOS – Systems oder des Berlin-Heart – EXCOR®s erhielten.

Die Überlebensraten sowie die Berechnung der Dauer bis zum Auftreten einer Komplikation wurden nach der Methode von Kaplan-Meier dargestellt. Zur Berechnung der Signifikanzen wurde der Log-Rank-Test verwendet. Für die Berechnung der Signifikanzen bei der Merkmalsverteilung zwischen den beiden Patientengruppen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben für parametrische Variablen bzw. der χ^2 -Test für kategoriale Variablen verwendet. Im Verlauf bei einer Gruppe erhobene Parameter wurden mit dem Rang-Vorzeichen-Test nach Wilcoxon verglichen.

Für die durchgeführten Tests legten wir folgendes Signifikanzniveau fest: $p \leq 0,05$ entspricht einem signifikantem Ergebnis.

Die Daten werden wiedergegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtüberleben nach Assist-Implantation und Überleben nach Gruppen

Die mittlere Unterstützungsdauer aller Patienten betrug $27,0 \pm 26,9$ Tage (0 – 117 Tage). In der MEDOS – Gruppe war die mittlere Unterstützungsdauer $19,5 \pm 22,5$ Tage (0 – 98 Tage) im Vergleich zu $31,7 \pm 28,8$ Tage in der EXCOR® – Gruppe (0 – 117 Tage) ($p=0,09$).

Unter der mechanischen Kreislaufunterstützung konnte die hämodynamische Situation stabilisiert und verbessert werden. Der präoperativ erhöhte Bilirubinwert ($4,0 \pm 3,8$ mg/dl) zeigte einen deutlichen Abfall bis zum dritten postoperativen Tag auf $2,9 \pm 2,3$ mg/dl ($p=0,005$). Diese Tendenz war insbesondere bei den pädiatrischen Patienten zu beobachten. Der Vergleich der beiden Patientengruppen ergab keinen signifikanten Unterschied der Effektivität der Kreislaufunterstützung beim Einsatz eines MEDOS oder Berlin-Heart – Systems: die Bilirubinwerte betragen am 3. postoperativen Tag $2,3$ mg/dl (MEDOS) bzw. $3,6$ mg/dl (Berlin-Heart) ($p=0,98$).

Während der kreislaufunterstützenden Therapie starben 27 Patienten. Zwei Patienten starben bei der MEDOS-HIA-VAD – Implantation aufgrund eines kardiogenen Schocks. Sieben Patienten entwickelten während der mechanischen Unterstützung neurologische Komplikationen im Sinne einer massiven intracerebralen Blutung bzw. eines Hirninfarktes, infolgedessen die weitere Therapie eingestellt wurde. Ein Patient wurde ursprünglich einer Herz – Lungen – Transplantation unterzogen. Bei primärem Graftversagen implantierte man ein MEDOS-HIA-VAD – System. Der Patient verstarb an einem therapierefraktären Multiorganversagen in den nächsten Stunden nach Implantation. Bei einem Patienten der EXCOR – Gruppe ließ sich eine massive Lungenembolie als Todesursache feststellen. Ein Patient dieser Patientengruppe starb an den Komplikationen einer massiven Darmischämie. Andere während der mechanischen Unterstützung gestorbene Patienten zeigten im weiteren Verlauf nach Assist-Implantation Symptome eines Multiorganversagens, weswegen die Prognose als infaust bezeichnet und eine weitere Therapie eingestellt wurde.

Die gesamte Einjahresüberlebensrate bei allen Patienten war **54,2%** (**Abbildung 19**).

Gesamtüberleben nach mechanischer Unterstützung

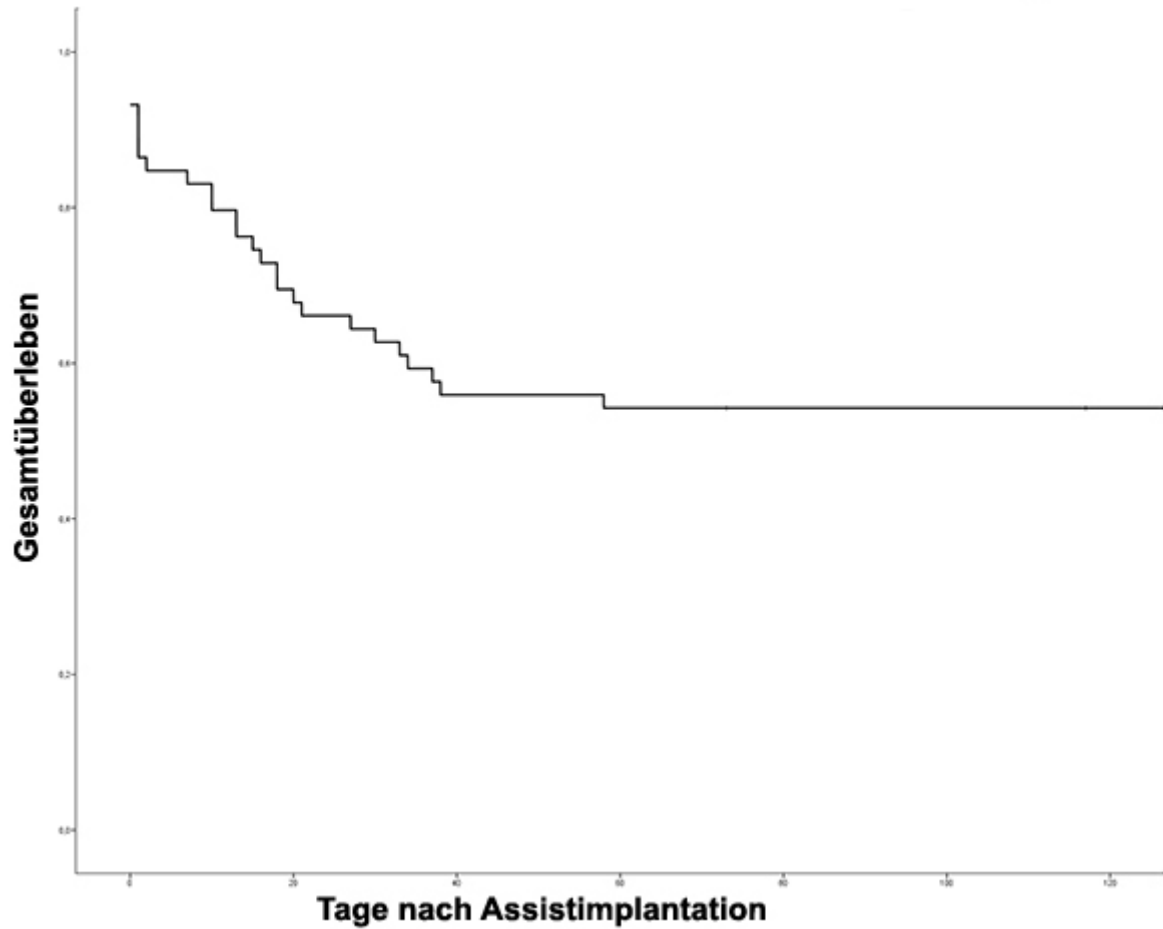


Abb. 19 Gesamtüberlebensrate nach der mechanischen Kreislaufunterstützung

Die mittlere Einjahresüberlebensrate in Abhängigkeit vom Assistentyp lag bei 43,5% in der MEDOS – Gruppe und bei 61,1% in der EXCOR – Gruppe ($p=0,11$) (**Abbildung 20**).

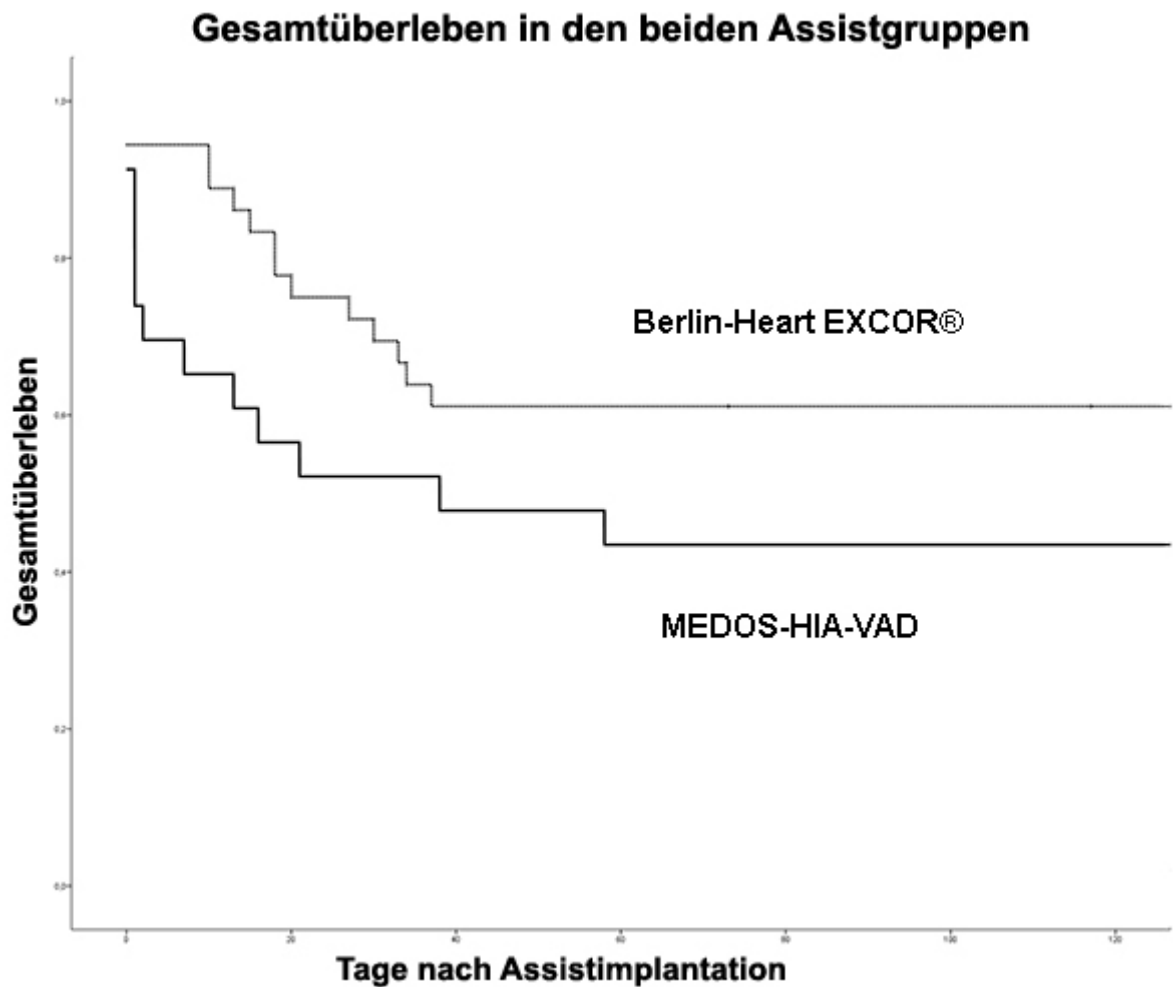


Abb. 20 Gesamtüberlebensrate in den beiden Assist – Gruppen

Die Kinder, die einer Kreislaufunterstützungssystem-Implantation unterzogen wurden, zeigten mit 69,2% eine bessere Einjahresüberlebensrate, als erwachsene Patienten, die zum Zeitpunkt der Assistentimplantation älter als 18 Jahre waren, mit 50,0% ($p=0,15$) (Abbildung 21).

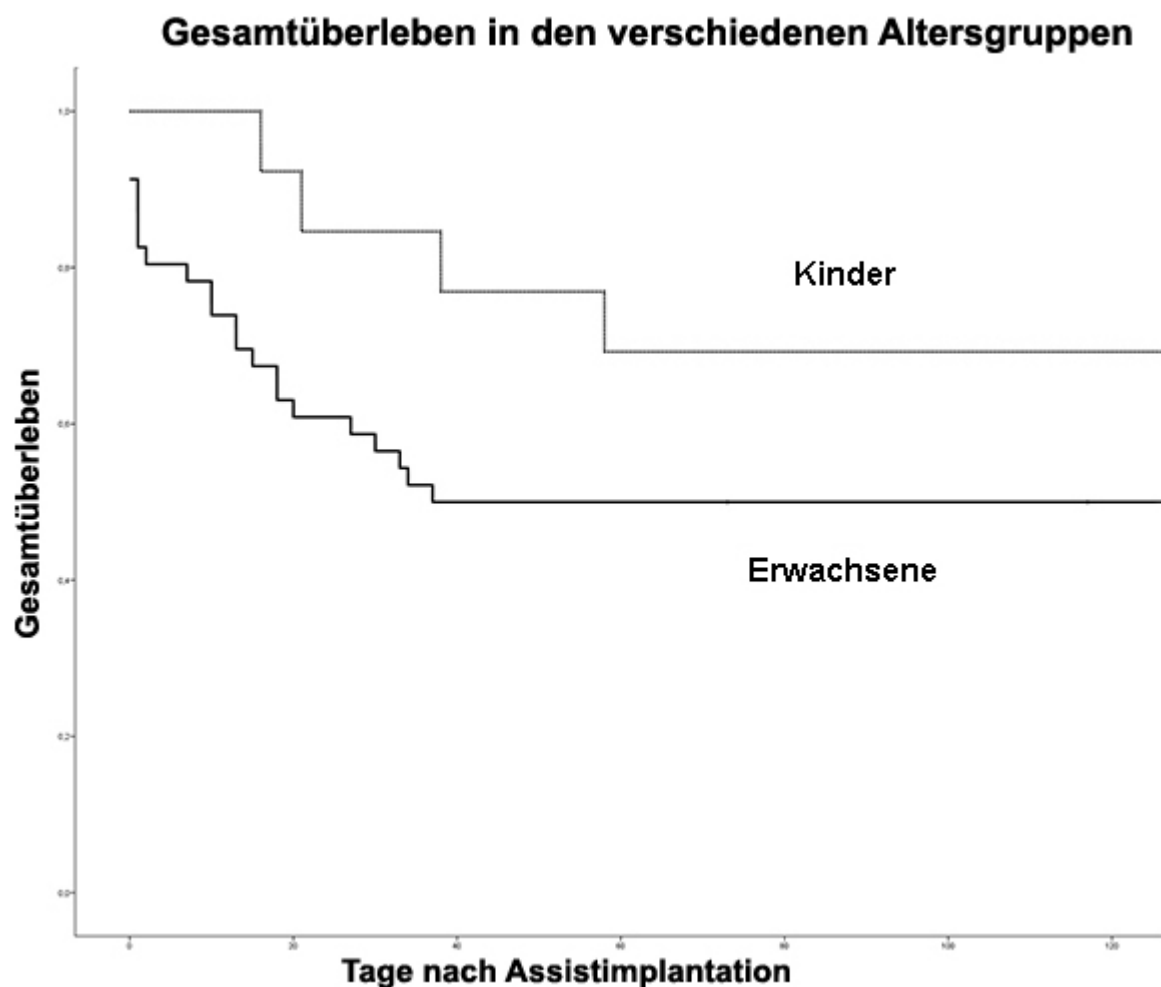


Abb. 21 Gesamtüberlebensrate bei Kindern und Erwachsenen

Patienten mit einer EF bis zu 20% zeigten ein besseres Überleben (Einjahresüberlebensrate 62,5%) im Vergleich zur Patientengruppe mit einer EF vor der Assistentimplantation von über 20% (Einjahresüberlebensrate 44,4%) ($p=0,16$) (**Abbildung 22**).

Bezogen auf die Geschlechterverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate: 54,8% bei Männern gegen 52,9% bei Frauen ($p=0,93$).

Die Patienten, die das Assistsystem während eines operativen Eingriffs am Herzen bekamen, hatten eine deutlich schlechtere Überlebensrate (Einjahresüberlebensrate 28,6%) im Vergleich zu den Patienten, bei denen die Implantation eines kreislaufunterstützenden Systems nicht mit einem kardiochirurgischen Voreingriff zusammenhing (Einjahresüberlebensrate 68,4%) ($p=0,001$) (**Abbildung 23**).

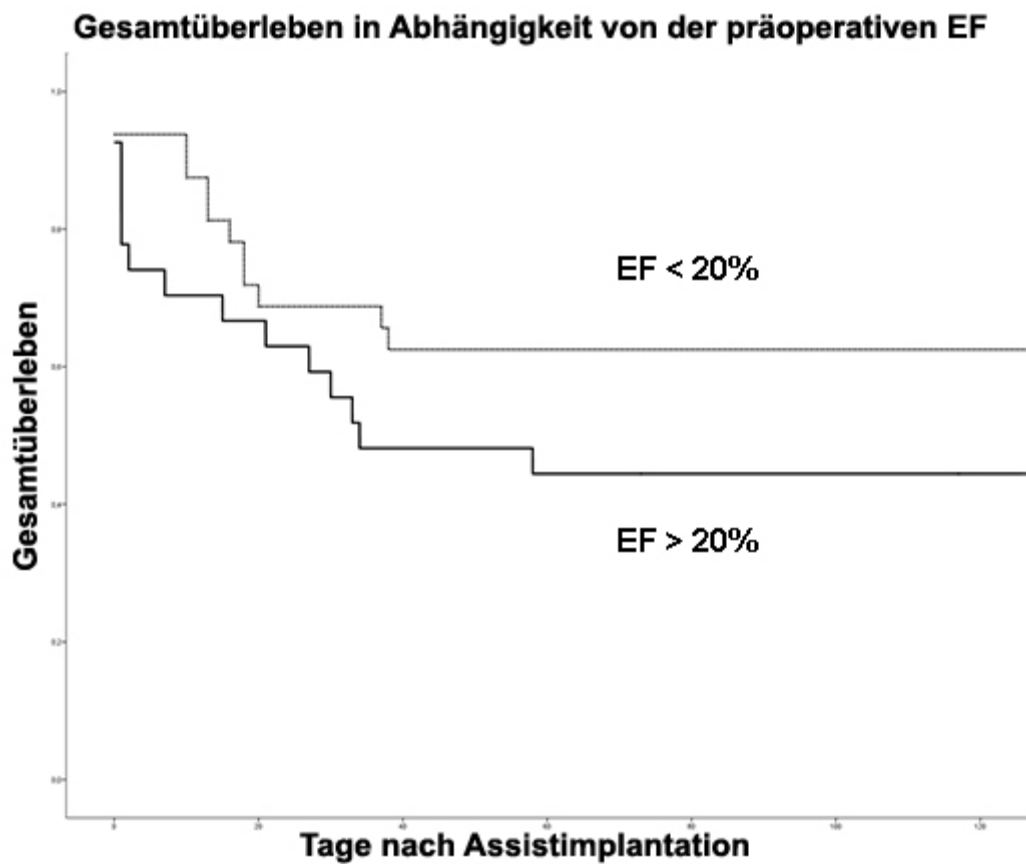


Abb. 22 Gesamtüberlebensrate bei Patienten in Abhängigkeit von der mittleren präoperativen EF

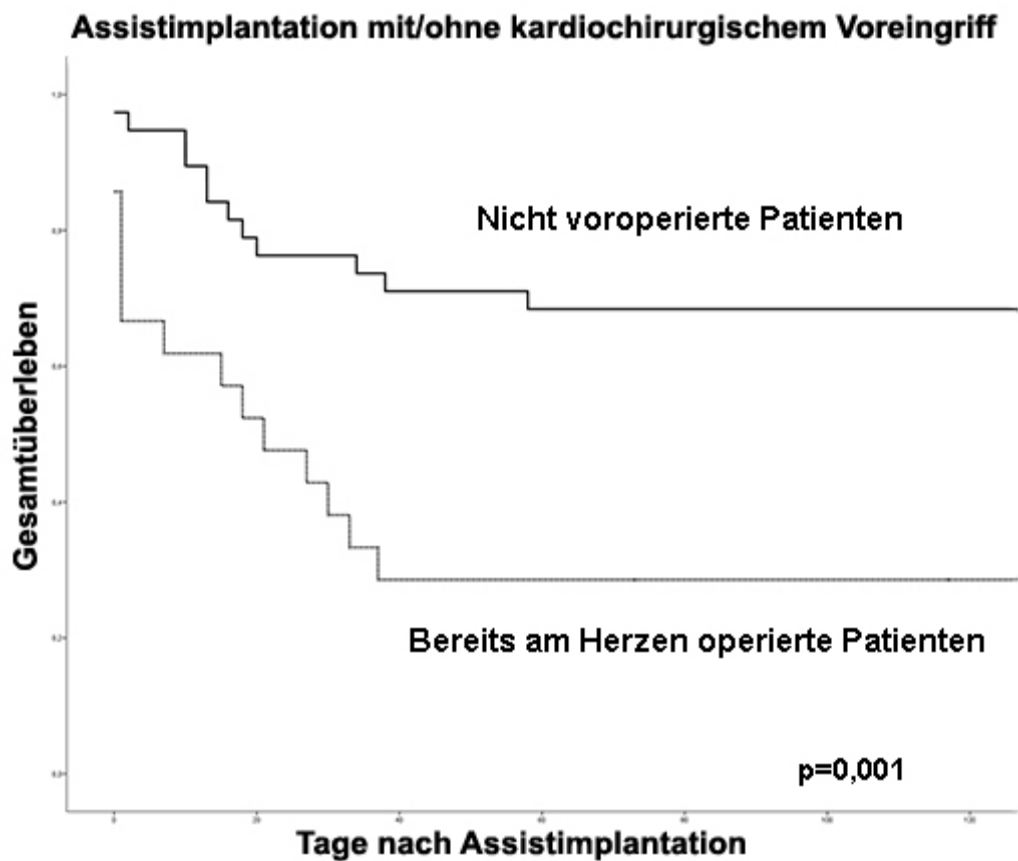


Abb. 23 Gesamtüberlebensrate bei den bereits herzchirurgisch operierten und nicht operierten Patienten

Die Einjahresüberlebensrate der Patienten, die bereits eine mechanische Kreislaufunterstützung zum Zeitpunkt der Implantation des MEDOS – bzw. EXCOR® – Systems hatten, lag bei 39,4%, welche signifikant niedriger war, als bei den Patienten, die nicht mechanisch unterstützt wurden (Einjahresüberlebensrate 73,1%) ($p=0,006$) (Abbildung 24).

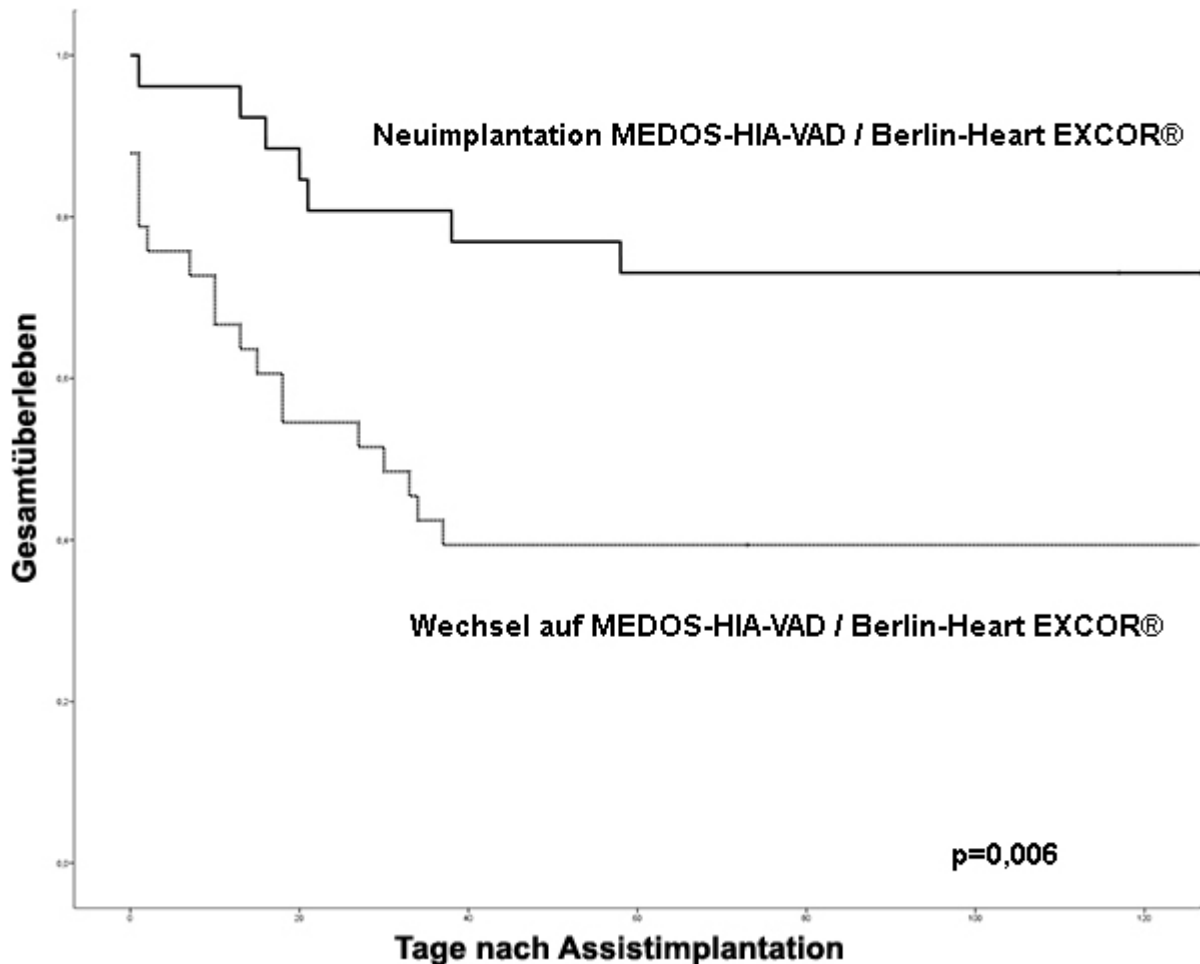


Abb. 24 Überlebensrate nach dem Vorhandensein eines kreislaufunterstützenden Systems vor der Implantation MEDOS / Berlin-Heart

Zweiunddreißig Patienten (53,3%) wurden nach der mechanischen Kreislaufunterstützung einer anschließenden Herztransplantation (HTx) unterzogen. Sechs von diesen (10,0%) starben 0 bis 138 Tage nach HTx (im Mittel $36,0 \pm 59,5$ Tage) an einer akuten (drei Patienten) bzw. chronischen Transplantat-Abstoßung (ein Patient) und an einem Multiorganversagen (zwei Patienten).

3.2 Postoperative Ergebnisse nach der Assistimplantation

Nach der Implantation des Assist-Devices verbrachten die Patienten im Durchschnitt $22,2 \pm 18,4$ Tage (1 – 97 Tage) auf der Intensivstation: $19,5 \pm 22,3$ Tage für die MEDOS – Gruppe (1 – 97 Tage) und $24,0 \pm 15,5$ Tage für die EXCOR – Gruppe (1 – 57 Tage). Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,36$).

Im postoperativen Verlauf mussten 27 Patienten (45,8%) aufgrund von klinisch relevanten Nachblutungen rethorakotomiert werden. Die Freiheit von Rethorakotomien ist durch eine Kaplan-Meier – Kurve dargestellt (**Abbildung 25**). In der MEDOS – Gruppe wurden 11 Patienten (47,8%) und in der EXCOR – Gruppe – 16 Patienten (44,4%) aufgrund einer postoperativen Nachblutung rethorakotomiert, der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,89$).

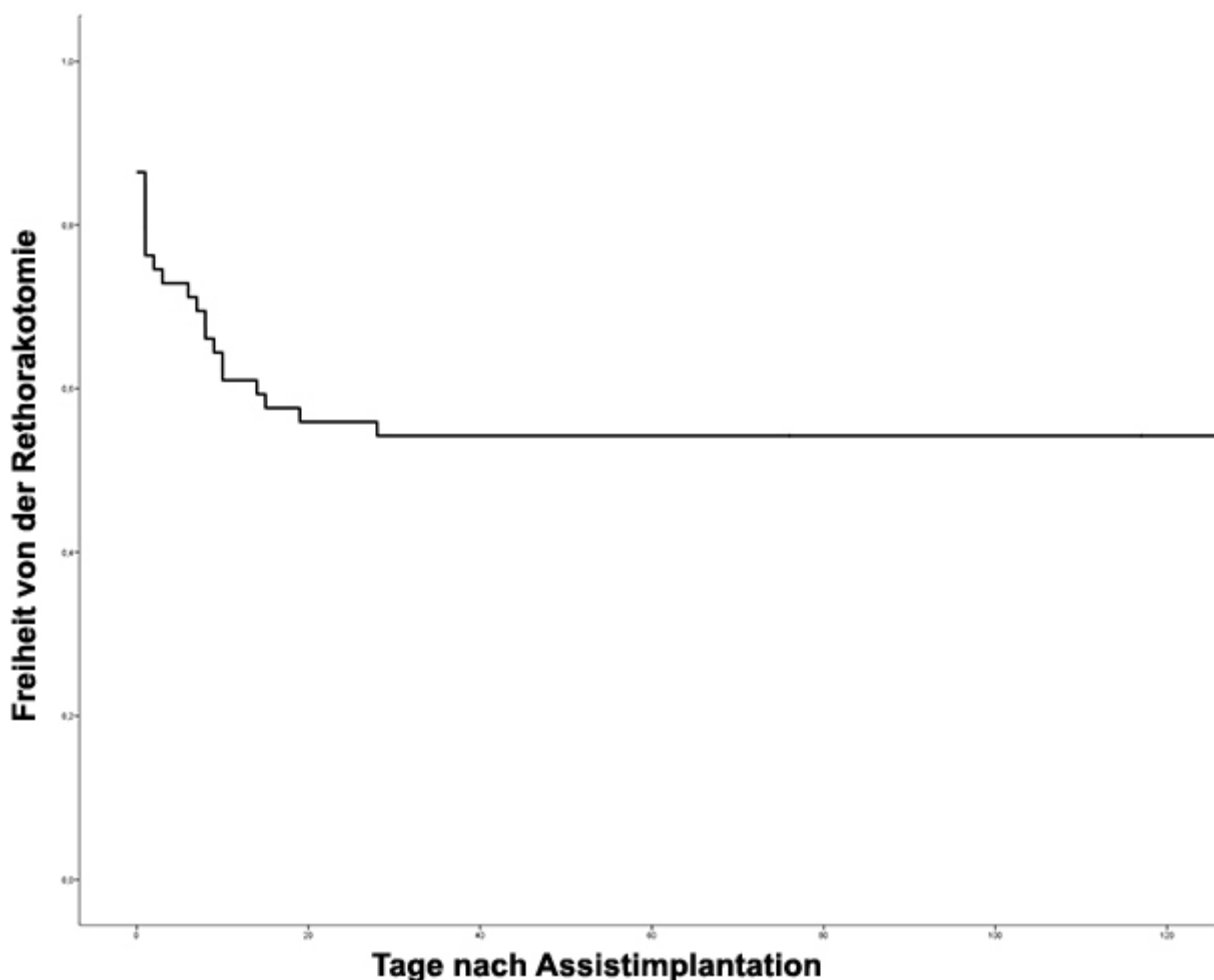


Abb. 25 Freiheit von einer Rethorakotomie im postoperativen Verlauf nach der Assist-Implantation

Die Art der Antikoagulation ergab keinen bedeutsamen Einfluss auf die Häufigkeitsrate der Rethorakotomien im postoperativen Verlauf. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter

Unterschied in diesem Sinne zwischen Patienten, die zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmer erhielten und die ohne diese Mittel antikoaguliert wurden. Das mittlere Drainagenblutvolumen betrug 1893 ± 2106 ml (110 – 7900 ml) in den ersten 24 Stunden nach der Assist-Implantation. Die Patienten der MEDOS – Gruppe wiesen mit 639 ± 907 ml deutlich weniger Drainageverluste auf als die Patienten der EXCOR – Gruppe (3147 ± 2235 ml) ($p=0,001$). Jeder Patient wurde perioperativ autolog und homolog transfundiert. Im Schnitt wurden pro Patient im postoperativen Verlauf 22 ± 18 Erythrozytenkonzentrate (2 – 66 EKs) verabreicht.

3.3 Postoperative Austausche des Kunstventrikels

Bei der Bildung sichtbarer Thromben im Ausflusstrakt des Kunstventrikels wurde dieser gewechselt. In der MEDOS – Gruppe war ein Wechsel des Kunstventrikels bei 5 Patienten erforderlich (21,7%), in der EXCOR–Gruppe – bei 10 Patienten (27,8%) ($p=0,7$) (**Abbildung 26, 27**). Bei zwei Patienten der MEDOS – Gruppe hatte eine ausgeprägte Thrombenentwicklung im Ventrikel des Kunstsystems einen mehrfachen Wechsel des Kunstventrikels zur Folge, so dass im weiteren Verlauf am 30. bzw. am 51. postoperativen Tag ein Austausch des kreislaufunterstützenden Systems durchgeführt wurde, dabei wurde in beiden Fällen das Berlin Heart – EXCOR® implantiert. In der MEDOS – Gruppe zeigte sich die Thrombenbildung im Ausflusstrakt des Kunstventrikels wesentlich früher – innerhalb der ersten zwei postoperativen Wochen – als in der EXCOR – Gruppe, wo die Ausflusstraktthromben frühestens drei Wochen nach Assistimplantation festgestellt wurden.

Unter den Patienten, die zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmer erhielten, war in 10,0% der Fälle im postoperativen Verlauf zumindest ein einmaliger Wechsel des Kunstventrikels erforderlich. Bei den Patienten, die nach Assistimplantation nicht mit Antiaggregantien therapiert wurden, war in 22,9% der Fälle ein Ventrikelwechsel erforderlich. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,36$) (**Abbildung 28**).

3.4 Neurologische Komplikationen

Während der Kreislaufunterstützung kam es bei einigen Patienten zu einem neurologischen Ereignis im Sinne einer klinisch und / oder radiologisch identifizierbaren cerebralen Ischämie oder Blutung. Insgesamt entwickelten 13 Patienten (22,0%) neurologische Komplikationen: 39,1% in der MEDOS – Gruppe (9 Fälle) und 11,1% in

der EXCOR – Gruppe (4 Fälle) ($p=0,01$). Die Art der Antikoagulation sowie das Vorhandensein oder Fehlen der Thrombozytenaggregationshemmer im Antikoagulationsschema hatten keinen signifikanten Einfluss auf den neurologischen Status der Patienten (**Abbildung 29, 30**).

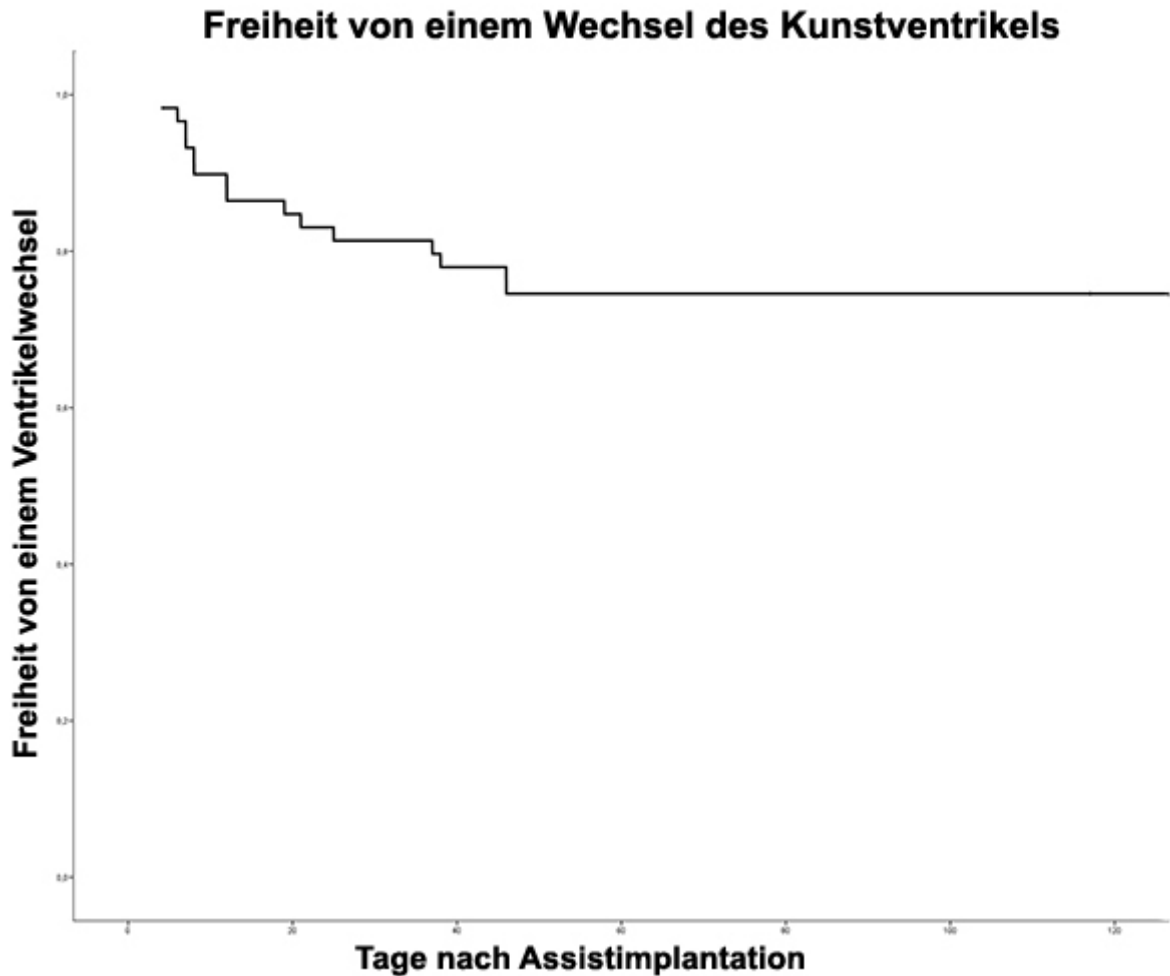


Abb. 26 Freiheit von einem Wechsel des Kunstventrikels im postoperativen Verlauf

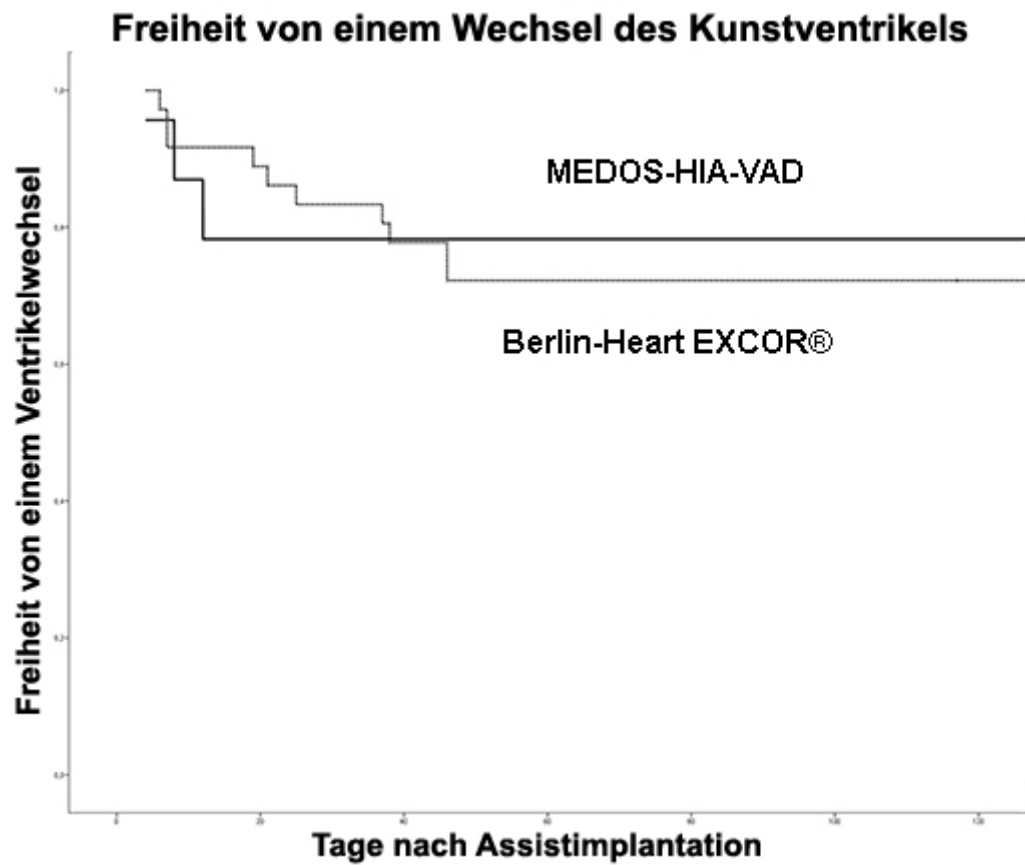


Abb. 27 Freiheit von einem Wechsel des Kunstventrikels in den beiden Patienten-Gruppen

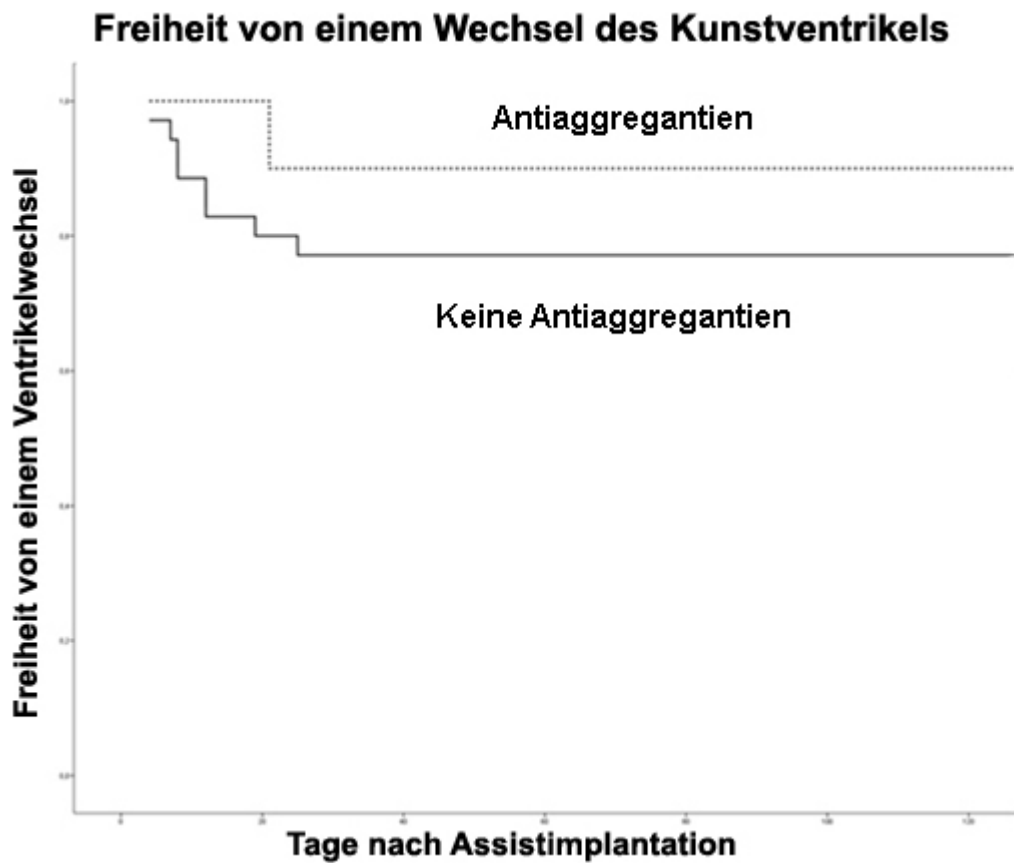


Abb. 28 Freiheit von einem Wechsel des Kunstventrikels in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime

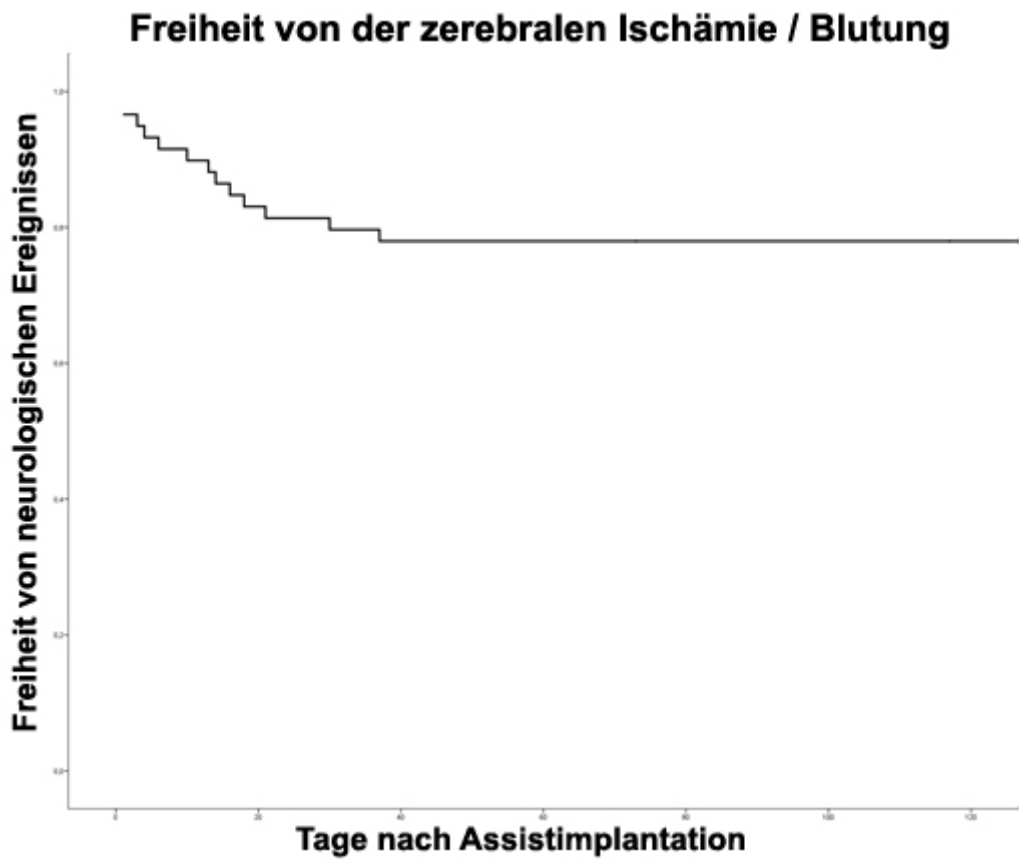


Abb. 29 Darstellung der Freiheit von neurologischen Ereignissen während der mechanischen Kreislaufunterstützung

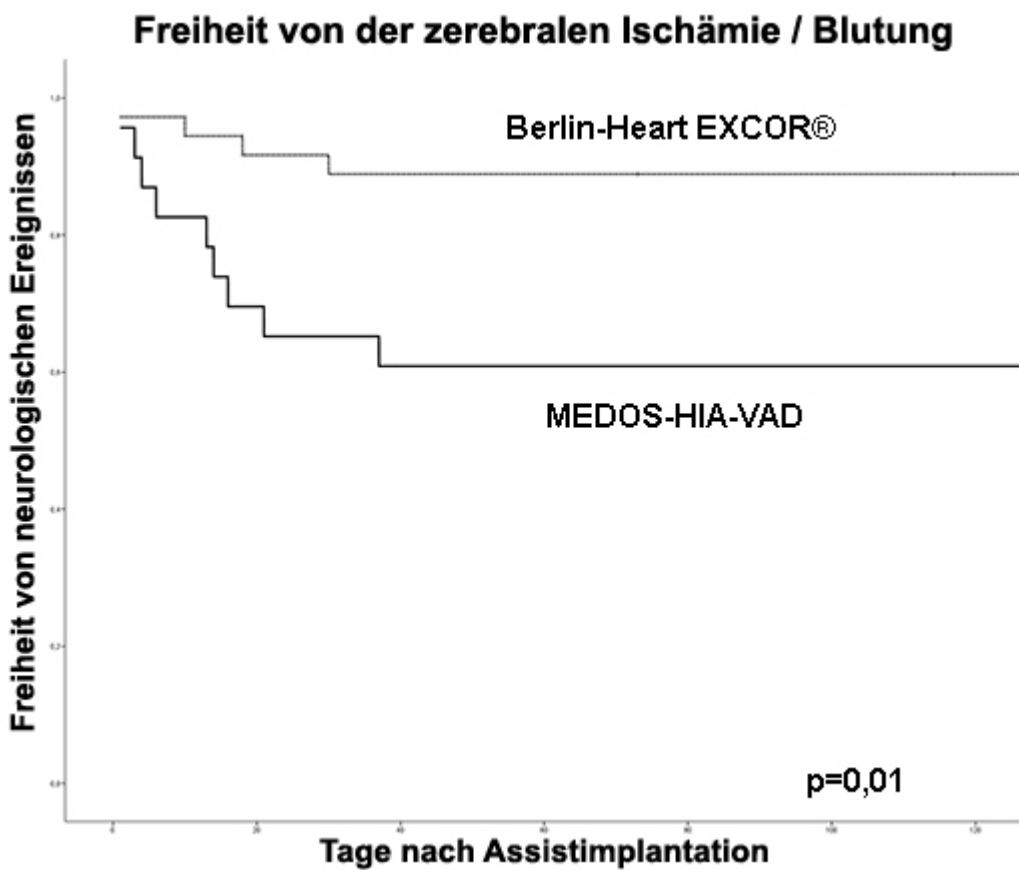


Abb.30 Neurologische Ereignisse in den beiden Patienten-Gruppen

4. Diskussion

4.1 Studienbeschreibung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die klinischen Ergebnisse zweier unterschiedlicher Typen von ventrikulären, extrakorporalen und pulsatilen kreislaufunterstützenden Systemen, dem MEDOS-HIA-VAD und dem Berlin Heart EXCOR®, zu untersuchen. Die Systeme sollen im Hinblick auf ihre Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Herz-/Kreislauffunktion sowie die Häufigkeit und Arten der Komplikationen, die bei der mechanischen Kreislaufunterstützung auftreten, vergleichend untersucht werden.

In die Analyse wurden 60 Patienten einbezogen, die eines der Systeme (MEDOS-HIA-VAD oder Berlin Heart EXCOR®) implantiert bekamen. Die beiden Patientengruppen weisen aufgrund der fehlenden Randomisierung Unterschiede in Bezug auf das Alter, das Geschlecht und die Grunderkrankung, die zur Implantation eines der Systeme führte, auf. Gemeinsam haben alle Patienten das Vorhandensein einer therapierefraktären Herzinsuffizienz mit einem ausgeprägten low output Syndrom. Weiterhin bedurften alle Patienten einer medikamentösen Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen. Die Patienten zeigten ein breites Spektrum der primären nosologischen Formen, einschließlich angeborener Herzfehler, koronarer Herzkrankheit und verschiedener Formen der Kardiomyopathien.

Im Unterschied zu den Daten anderer Autoren [1, 32, 34, 49] wurde bei unseren Patienten die Wiederherstellung der eigenen Herzfunktionen nicht beobachtet, und die Explantation der artifiziellen Blutpumpe erfolgte nur bei der Herztransplantation. Dies kann dadurch bedingt sein, dass bei der Mehrheit der Patienten eine Herzinsuffizienz auf dem Hintergrund einer Kardiomyopathie beobachtet wurde, bei denen die Wiederherstellung der eigenen Herzfunktion gewöhnlich nicht zu erwarten ist. Bei einem akuten Herzinfarkt, der durch einen kardiogenen Schock erschwert ist, lässt die Umwandlung eines großen Gebietes des Herzmuskels in eine Narbe auch nicht zu, auf die adäquate Wiederherstellung der Herzfunktion zu hoffen [9]. Außerdem erfolgte die Implantation eines Unterstützungssystems in unserer Klinik öfter nur als „ultima ratio“, wenn durch alle anderen therapeutischen Maßnahmen die Erhaltung des Lebens des Patienten nicht mehr möglich war. Dies erklärt, dass einerseits in den letzten Jahren relativ wenig Implantationen der MEDOS-HIA-VAD- und Berlin Heart-EXCOR® - Systeme durchgeführt wurden. Andererseits darf behauptet werden, dass die Patienten,

die einer solchen Implantation unterzogen wurden, präoperativ in einem klinisch sehr kritischen Zustand waren, was auch die postoperativen Ergebnisse beeinflusst und einen Unterschied zwischen unseren Ergebnissen und den Literaturdaten begründet. Die Implantationen der kreislaufunterstützenden Systeme wurden in unserer Klinik ausschließlich im Rahmen des Konzeptes «bridge to transplant» durchgeführt.

Die beiden Modelle der kreislaufunterstützenden Systeme MEDOS-HIA-VAD und Berlin Heart EXCOR® zeigten im Allgemeinen vergleichbare Ergebnisse. Durch die Implantation beider Systeme gelang es, das Leben der Patienten zu verlängern, und die lebenserhaltenden Funktionen des Körpers zu unterstützen. In etwa der Hälfte der Fälle konnte dadurch eine spätere Herztransplantation ermöglicht werden. Außerdem gelang es, eine Verbesserung der Funktionen der anderen Organe zu erzielen. Eine verbesserte Perfusion und eine Beseitigung der Stauung der inneren Organe führten insbesondere zu einer Senkung der Bilirubin- und der Kreatininwerte. Dieser Effekt wurde meist innerhalb der ersten Tage nach Beginn der Kreislaufunterstützung beobachtet.

Die Verwendung moderner synthetischer Materialien und neue Lösungen bei der Herstellung der beiden Unterstützungssysteme lassen das Auftreten einiger Komplikationen, die die Effektivität der Systeme verringern, vermeiden oder zumindest vermindern. Bedrohliche Komplikationen sind das Ansaugen der Kanüle an den Wänden der Herzhöhlen, ein ungenügender Blutstrom, der nicht den Bedürfnissen des Patienten entspricht, die Hämolyse beim Kontakt der Erythrozyten mit den synthetischen Oberflächen, die thromboembolischen Komplikationen und die Blutungen [59, 60]. Wie unsere Ergebnisse, als auch die gegebenen Literaturdaten zeigen, entfällt während der mechanischen Kreislaufunterstützung die Notwendigkeit der Sedierung oder Beatmung des Patienten. Der Patient kann zügig mobilisiert werden und in einigen Fällen gelingt eine Entlassung in eine ambulante Nachsorge [1, 22, 42, 20].

4.2 Einzelne Ergebnisse

Durch die Implantation der kreislaufunterstützenden Systeme MEDOS-HIA-VAD und Berlin Heart EXCOR® ist eine Verlängerung des Patientenüberlebens bis zur Herztransplantation auch bei kritisch kranken Patienten möglich. Dennoch ist der Einsatz dieser Systeme mit z.T. schwerwiegenden Komplikationen behaftet. Die wesentlichen Todesursachen während der mechanischen Kreislaufunterstützung waren das Multiorganversagen, das zum Teil durch vorbestehende schwere ischämische

Veränderungen der anderen Organe bedingt ist, sowie die Komplikationen, die die Anwendung der Systeme MEDOS und Berlin Heart begleiteten. Solche waren, wie auch bei den anderen Systemen der Kreislaufunterstützung, Blutungen, thromboembolische Komplikationen und Infektionen [19, 20, 30, 31, 39, 40].

4.2.1 Analyse der Überlebensrate

Die Überlebensrate aller Patienten entspricht mit 54,2% den Ergebnissen anderer Studien. In Abhängigkeit von den Studienkriterien wird in der Literatur von Überlebensraten zwischen 33% und 57% berichtet [24, 28, 31]. In der herzchirurgischen Klinik stellt die Implantation eines kreislaufunterstützenden Systems eine ultima ratio – Therapie dar. Viele Patienten erhielten ein Unterstützungssystem unter Reanimationsbedingungen, im Stadium des fortgeschrittenen Multiorganversagens oder bei einem low-output nach vorherigem kardiochirurgischem Eingriff. Diese Indikationen werden gemeinhin bei der Planung von prospektiven Studien zur Beurteilung von Unterstützungssystemen als Ausschlußkriterien formuliert. In dieser Arbeit wurden alle Patienten, die ein Unterstützungssystem erhielten, eingeschlossen. Somit sind die Ergebnisse mit denen der Literatur ohne eine entsprechende Risikoadjustierung nur schwer vergleichbar.

Die pädiatrischen Patienten (in diese Gruppe waren die Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Implantation weniger als 18 Jahre alt waren) haben in beiden Gruppen niedrigere Sterblichkeits- und Morbiditätsraten als erwachsene Patienten. Dies ist am ehesten durch die geringere Anzahl und Schwere der Begleiterkrankungen bei jüngeren Patienten erklärt. Weiterhin ist die Fähigkeit zur Regeneration der Organfunktionen nach Wiederherstellung einer ausreichenden Perfusion als höher einzuschätzen. Die häufigsten Indikationen für eine mechanische Kreislaufunterstützung in der pädiatrischen Gruppe waren die dilatative Kardiomyopathie oder chirurgisch nicht korrigierbare kongenitale Vitien. Hierdurch konnte das Eintreten von Störungen der anderen Organfunktionen rechtzeitig abgeschätzt werden und vor dem Beginn eines Multiorganversagens die Implantation erfolgen. Dieses Vorgehen war in der Erwachsenenengruppe bei teilweise notfallmäßiger Indikation wie z.B. akutem Myokardinfarkt oder Reanimation nicht immer möglich.

Ebenso interessant sind die diskrepanten klinischen Ergebnisse der Anwendung beider Unterstützungssysteme bei Patienten in verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz. Die Patienten mit einer massiv eingeschränkten EF hatten eine bessere Überlebensrate

als die Patienten mit einer noch teilweise erhaltenen Pumpfunktion. Diese auf den ersten Blick paradoxen Ergebnisse erklären sich dadurch, dass bei der ursprünglich niedrigeren EF sofort nach dem Eintritt der klinisch ausgeprägten Herzinsuffizienzsymptomatik die Implantation eines der Systeme der mechanischen Kreislaufunterstützung erfolgte. Diese Patienten weisen in der Regel einen langsam progredienten Krankheitsverlauf auf, befinden sich in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle oder sind auf Transplantationslisten geführt. Bei den Patienten mit der statistisch noch erhaltenen Pumpfunktion wurde in einigen Fällen ein System als ultima ratio implantiert. Es handelt sich um Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt oder einem unerwarteten Pumpversagen nach vorausgegangenem herzchirurgischen Eingriff. Bei diesen Implantationen ist die Entwicklung irreversibler Organschäden zum Zeitpunkt des herzchirurgischen Eingriffs und der Implantation oft nicht sicher auszuschließen. Daher führte die Implantation eines Unterstützungssystems in dieser Patientengruppe nicht immer zu einer deutlichen Lebensverlängerung.

Bei den bereits am Herzen operierten und bei den vorher nicht operierten Patienten waren die typischen Eingriffe, die die Implantation eines der kreislaufunterstützenden Systeme zur Folge hatten, aortokoronare Bypassoperationen und Herztransplantationen. Bei der Anwendung beider Systeme MEDOS-HIA-VAD und Berlin Heart-EXCOR® war die Überlebensrate der schon am Herzen operierten Patienten statistisch signifikant niedriger, als bei nicht voroperierten Patienten. Dies erklärt sich einerseits dadurch, dass die Implantation nach kardialen Voroperationen technisch erschwert war. Andererseits ist eine Implantation nach einer unmittelbar vorangegangenen Herzoperation meist mit sehr langen Laufzeiten der Herz-Lungen-Maschine verbunden, was für alle Organfunktionen ein großes Trauma darstellt.

In Bezug auf die präoperativen Charakteristiken der Patienten, die den Erfolg der mechanischen Kreislaufunterstützung beeinflussen, stimmen die von uns erfassten Ergebnisse weitestgehend mit der Literatur überein. Viele Autoren berichten schlechtere Ergebnisse nach der Anwendung von Unterstützungssystemen bei bereits voroperierten Patienten [1, 46, 39, 40, 33, 50].

Weitere Analogien finden sich in Bezug auf das Vorhandensein anderer Formen der mechanischen Kreislaufunterstützung vor der Implantation eines MEDOS-HIA-VAD oder eines Berlin Heart-EXCOR®. Patienten, bei denen bereits ein anderes System vorhanden war, wie z.B. eine IABP, eine ECMO oder ein anderes VAD, wiesen eine

signifikant schlechtere Überlebensrate auf als Patienten mit einer primären Implantation eines der beiden Unterstützungssysteme. Das Vorhandensein weiterer kreislaufunterstützender Maßnahmen ist hier eher als ein Merkmal für eine schwere Herzinsuffizienz zu interpretieren.

4.2.2 Perioperative Charakteristiken

Die perioperativen Charakteristiken der Implantationen eines MEDOS-HIA-VAD oder eines Berlin Heart-EXCOR® (Dauer der Operation, Bypass-Zeit, Aortenklemmzeit, Blutverlust) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

In Bezug auf die Dauer der Hospitalisierung und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Dauer und der Bedarf an Katecholaminen und die Intubationsdauer waren ebenfalls nicht vom Typ des implantierten kreislaufunterstützenden Systems abhängig.

4.2.3 Blutungen und thromboembolische Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen, die mit der Implantation von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen verbunden sind, sind Blutungen und Thromboembolien [9, 10, 13, 15, 19, 20, 39, 26, 29, 30]. Diese Komplikationen limitierten in vieler Hinsicht den Erfolg der Anwendung dieser Systeme. In der postoperativen Periode wurde bei allen Patienten eine Antikoagulationstherapie in Form einer kontinuierlichen intravenösen Heparin-Gabe unter ACT-Kontrolle durchgeführt. Bei den Patienten, die im weiteren Verlauf extubiert werden konnten und die in der Lage waren, die Medikamente per os zu sich zu nehmen, war die Umstellung dieser Therapie auf Präparate der Coumadin-Gruppe möglich. Bei Patienten, die eine hohe Thrombozytenzahl aufwiesen, wurden zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmer verabreicht. Im Allgemeinen erfolgte die postoperative Antikoagulationstherapie nach den Empfehlungen der Herstellerfirmen der gegebenen Systeme [59, 60].

Beim Eintritt einer relevanten Blutung wurde die Antikoagulationstherapie pausiert, und gegebenenfalls eine chirurgische Revision der Blutungsquelle durchgeführt. Wir konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Zahl der chirurgischen Interventionen bei Nachblutungen in der postoperativen Periode nach der Implantation beider Systeme feststellen.

Thromboembolische Komplikationen stellen den wichtigsten limitierenden Faktor für den

Langzeiteinsatz der mechanischen Kreislaufunterstützung dar. Bei der Bildung eines Thrombus im Kunstventrikel eines Unterstützungssystems sollte ein Systemaustausch erfolgen. Es geht dabei weniger um die Aufrechterhaltung der Funktion des Systems als um die Beseitigung einer potentiell lebensbedrohlichen Quelle für System- und Lungenembolien. Die Bildung von Thromben im Kunstventrikel ist in der Literatur [39, 40, 32, 44] für beide Systeme beschrieben. Auch wirtschaftliche Aspekte müssen berücksichtigt werden, da ein häufiger Wechsel von Kunstventrikeln die Kosten der Anwendung eines Systems erheblich erhöht.

In unserer Studie beobachteten wir eine frühere Thrombenbildung im Kunstventrikel des MEDOS-HIA-VAD-Systems als bei der Anwendung des Berlin Heart-EXCOR®-Systems. Die Gesamtkosten unterschieden sich damit jedoch nicht, da die Pumpkammern des MEDOS-HIA-VAD - Systems unter anderem aufgrund der fehlenden Heparinbeschichtung kostengünstiger sind. Konstruktionsbedingte Unterschiede, die möglicherweise zu einer späteren Thrombenbildung beim Berlin Heart-EXCOR® führen, sind einerseits die Heparinbeschichtung der Ventrikel, welche das MEDOS nicht aufweist, sowie das Fehlen von sogenannten Bulben, kleinen Aussackungen, im Bereich der Kunstklappen. Die überwiegende Zahl an Thrombenbildungen fand beim Medos-System im Bereich dieser Bulben statt.

4.2.4 Neurologische Ergebnisse

Die neurologischen Komplikationen sind die bedeutsamsten in der postoperativen Periode nach der Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems. Sie bestimmten nicht nur den Behandlungserfolg, sondern auch die Möglichkeit einer nachfolgenden Herztransplantation. Beim Eintritt eines schweren und irreversiblen neurologischen Defizits ist die weitere Prognose oft infaust. In der Literatur sind zahlreiche Fälle von zerebralen Ischämien und/oder zerebraler Blutungen während mechanischer Kreislaufunterstützung mit den Systemen MEDOS-HIA-VAD und Berlin Heart-EXCOR® beschrieben [1, 32, 39, 44]. Die bei unserer Analyse gefundenen Thromboembolieraten sind mit 22% mit den bislang publizierten Daten vergleichbar. Andere Autoren führten eine Thromboembolierate zwischen 31% und 40% an [39, 44]. In unserem Patientengut sind allerdings auch die Patienten eingeschlossen, die sich nur wenige Tage bis zur Herztransplantation oder bis zum letalen Ausgang an der mechanischen Unterstützung befanden. Es ist nicht nachvollziehbar, ob diese Patienten im weiteren Verlauf eine Thromboembolie entwickelt hätten.

Beim Vergleich der Systeme miteinander zeigte sich, dass bei der Anwendung des MEDOS-HIA-VAD - Systems die neurologischen Komplikationen im Sinne einer intrazerebralen Blutung und/oder Ischämie tendenziell häufiger auftraten, als bei der Anwendung des Berlin Heart-EXCOR® - Systems. Eine statistische Signifikanz konnte nicht gezeigt werden, da diese Komplikationen nur in wenigen Fällen auftraten.

Da die sonstigen Bedingungen zum Zeitpunkt und nach der Implantation eines der Systeme tatsächlich gleich waren, konnten wir vermuten, dass die beschriebenen Unterschiede in der Thrombogenität durch die Konstruktionsbesonderheiten jedes der Systeme bedingt sind. Beide Kunstventrikel erlauben durch die Verwendung von transparenten Polyurethangehäusen das frühe Erkennen intraventrikulärer Thromben. Die Pumpkammern des Berlin Heart-EXCOR® - Systems sind im Unterschied zu den MEDOS-HIA-VAD - Ventrikeln zusätzlich mit einer Heparinbeschichtung versehen (Carmeda®), was letztendlich ausschlaggebend für die geringere Thromboembolierate sein kann. Der häufigste Entstehungsort für Thromben waren die Polyurethanklappen der Ventrikel. Hier kommt es während des Pumpvorganges zu einer Totraumbildung, die durch eine geringere Flußrate und Verwirbelungen des Blutes charakterisiert ist. In der vorliegenden Analyse wurden lediglich Polyurethanklappensysteme miteinander verglichen. Kunstventrikel mit anderen Klappen, wie z.B. Kippscheibenprothesen, sind ebenfalls erhältlich, wurden in den vorliegenden Daten jedoch nicht untersucht.

4.3 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive Untersuchung durchgeführt. Somit bietet sie nicht die Vorteile einer prospektiven Studie wie Versuchsplanung, Randomisierung sowie gezielte Datenerhebung entsprechend der Fragestellung.

Trotz dieser Limitation war eine Vielzahl demografischer Faktoren zwischen den Gruppen homogen verteilt. Ein wesentlicher Unterschied lag jedoch in der Altersverteilung, wobei die Mehrzahl der Patienten unter 18 Jahren ein MEDOS-HIA-VAD - System erhielten.

Trotz der Vielfältigkeit der primären Indikationen, die zur Implantation eines der Systeme führten, stand bei den meisten Patienten das drohende Multiorganversagen im Rahmen eines low-output Syndroms im Vordergrund.

Das postoperative Management der Patienten ist im Wesentlichen standardisiert, was für Begleitmedikation und Antikoagulation angepasst an die Indikation und das

Patientenalter zutrifft.

Der postoperative Verlauf, der z.T. durch Massentransfusionen bei Blutungen, thromboembolische Ereignisse oder Infektionen der Systeme erschwert ist, beeinflusst wesentlich das Ergebnis. Um eine Glättung dieser Effekte zu erzielen, wäre eine wesentlich höhere Anzahl an Patienten zu fordern. Die Ergebnisse unserer Analyse erreichen aufgrund der geringen Fallzahl oft keine statistische Signifikanz.

Man muss auch bemerken, dass die Mehrzahl der Implantationen des Systems MEDOS-HIA-VAD auf die Periode von 1999 bis 2003 gefallen ist, während die Mehrzahl der Implantationen des Systems Berlin Heart-EXCOR® in der Periode von 2004 bis 2007 durchgeführt wurde. Im Unterschied zu einer prospektiven und randomisierten Untersuchung, in der sich die Auswahl des zu implantierenden Assist-devices zufällig verteilen würde, und alle Implantationen im gleichen Zeitraum durchgeführt würden, wurden hier zwei Gruppen aus unterschiedlichen Zeiträumen untersucht. Man kann mit großer Wahrscheinlichkeit vermuten, dass eine gewisse Erfahrung unter der Anwendung des MEDOS-HIA-VAD Systems angesammelt wurde, die dann eine große Rolle im Folgenden unter Anwendung des Berlin Heart-EXCOR® Systems spielte. Unter diesen Umständen könnten die besseren Ergebnisse nach der Anwendung des Berlin Heart-EXCOR® - Systems im Vergleich zum MEDOS-HIA-VAD - System in gewissem Grade klären. Man muss auch bemerken, dass in den gegebenen Zeitperioden bestimmte Innovationen in der medikamentösen Therapie erfolgten, was sich in den besseren Ergebnissen der später mit einem Assist-device unterstützten Patienten widerspiegelt.

Wahrscheinlich wird eine Studie mit höheren Patientenzahlen zu einer Klärung der oben angeführten Faktoren führen, andererseits könnten weitere Unterschiede der Systeme besser herausgearbeitet werden.

5. Zusammenfassung und Konsequenzen aus der Studie

Die terminale, therapierefraktäre Herzinsuffizienz stellt eine lebensbedrohliche Notfallsituation dar. Da entsprechende Patienten als Therapie eine dringliche Herztransplantation benötigen, und ein geeignetes Spenderorgan aber oft nicht zeitgerecht gefunden werden kann, ist in dieser Situation die Implantation eines kreislaufunterstützenden Systems („assist-device“) die einzige Alternative und Rettung.

Unsere Studie untersuchte zwei von mechanischen pulsatilen parakorporalen Blutpumpen: MEDOS-HIA-VAD und Berlin Heart Excor®. Die beiden Systeme zeichnen sich durch einige konstruktive Ähnlichkeiten aus. Sie verfügen über eine Steuereinheit, mittels der Einstellungen, die die Pumpfunktion definieren, vorgenommen werden können. Die Steuereinheit ist in einer stationären und mobilen Variante erhältlich, was eine wichtige Komponente bei der postoperativen Patientenmobilisation darstellt. Ein weiterer Bestandteil des Systems ist ein Kunstventrikel aus Polyurethan, der durch eine Membran in ein Blut- und Luftsegment geteilt ist. Über eine Luftleitung wird der Luftdruck im Kunstventrikel von der Steuereinheit erhöht und erniedrigt, was die entsprechende Membranbewegung und, letztendlich, ein Blutfluss gewährleistet. Jeder Kunstventrikel ist mit einer abführenden und einer zuführenden Kunststoffkanüle mit dem Patientenherzen und mit den großen Gefäßen verbunden. Die Kanülen werden üblicherweise nach einer medianen Sternotomie implantiert. Dabei ist meistens der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine unumgänglich, die Implantation kann aber in einigen Fällen am „beating heart“ durchgeführt werden. Die Kanülen werden dann durch Weichgewebe nach außen geleitet, sodass sich der Kunstventrikel außerhalb des Patientenkörpers („parakorporal“) befindet. Dies erleichtert die nachfolgende Einschätzung der Systemfunktion und den Nachweis von intraventrikulären Thromben. Dank verschiedener Ventrikel- und Kanülengröße sind die beiden Systeme sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten einsetzbar. Es sind auch einige Konstruktionsunterschiede zu nennen: das System Berlin Heart Excor® zeichnet sich durch eine dreischichtige intraventrikuläre Membran aus im Vergleich zu einer zweischichtigen Membran beim MEDOS-HIA-VAD. Das Ventrikelgehäuse ist beim Berlin Heart Excor® transparent, was die optische Inspektion des Kunstventrikels ermöglicht. Außerdem verfügt das System Berlin Heart Excor® über eine innere Heparinbeschichtung Carmeda®, was die intrakavitäre Thrombenbildung vermindern

sollte.

Jedes System kann für die Unterstützung nur des linken oder rechten Ventrikels oder gleichzeitig beider Ventrikel verwendet werden, also, als LVAD, RVAD oder BiVAD.

Postoperativ wird eine protokollgerechte Antikoagulation mit Heparin (Ziel-ACT: 160-180 sek) und im weiteren Verlauf mit Coumadin (Ziel-INR: 2,8-3,5) durchgeführt.

In die Studie wurden 60 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Juli 1993 und Juni 2008 einer Implantation eines der genannten Systeme in unserer Klinik unterzogen wurden. Davon erhielten 23 Patienten (38,3%) das MEDOS-HIA-VAD und 37 Patienten (61,7%) – das Berlin Heart Excor®. Es wurde eine nach Geschlecht (28,3% Frauen und 71,7% Männer) und Alter (21,7% Kinder unter 18 Jahre und 78,3% Erwachsene) inhomogene Patientenpopulation im terminalen Stadium der Herzinsuffizienz mit verschiedenen Primär Diagnosen (Kardiomyopathien verschiedener Ätiologie – 51,7%, kongenitale Herzfehler - 8,3%, akute oder chronische Transplantatabstoßung nach vorausgegangener Herztransplantation – 10,0%, akuter Myokardinfarkt – 23,3%) untersucht. Alle Patienten zeichneten sich durch eine massiv eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens aus (EF 21,5% beim MEDOS-HIA-VAD und 17,0% beim Berlin Heart Excor®) und entsprachen einer oder mehreren Hauptindikationen für die Implantation eines kreislaufunterstützenden Systems: ein arterieller Mitteldruck < 60 mmHg, ein Herzindex < 2 l/m², ein ZVD und Wedgedruck > 20 mmHg und eine Oligurie < 20 ml/h bei maximaler medikamentöser und chirurgischer Therapie mit Katecholaminen und IABP. Die Einsätze eines kreislaufunterstützenden Systems wurden in unserer Klinik durchgeführt, wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft waren. In 45 Fällen erfolgte der Einsatz eines kreislaufunterstützenden Systems als BiVAD (75%), elf Patienten (18,3%) wurden lediglich einer linksventrikulären (LVAD) und ein Patient (1,7%) – einer rechtsventrikulären (RVAD) Unterstützung unterzogen. Bei drei Patienten (5,0%) erfolgte die Implantation eines RVAD nach der Implantation eines LVAD sequentiell.

Die mittlere mechanische Kreislaufunterstützungsdauer betrug $27,0 \pm 26,9$ Tage (0,2 – 117 Tage). Dabei konnte die hämodynamische Situation stabilisiert und verbessert werden. Der präoperativ erhöhte Bilirubinwert ($4,0 \pm 3,8$ mg/dl) zeigte einen deutlichen Abfall bis zum dritten postoperativen Tag auf $2,9 \pm 2,3$ mg/dl ($p=0,005$). Diese Tendenz war insbesondere bei den pädiatrischen Patienten zu beobachten.

Während der kreislaufunterstützenden Therapie starben 27 Patienten. Die häufigsten Todesursachen waren thromboembolische Komplikationen im Sinne einer zerebralen Ischämie und/oder Blutung, einer Lungenembolie oder einer peritonealen Ischämie, sowie ein Multiorganversagen, das in einigen Fällen durch einen kardiogenen Schock kompliziert war. Die gesamte Einjahresüberlebensrate betrug 54,2%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensrate zwischen den beiden untersuchten Systemen.

Bezüglich des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Implantation wurde eine bessere Überlebensrate bei den pädiatrischen Patienten festgestellt (69,2% vs. 50,0%, $p=0,15$). Die Postkardiotomiepatienten zeigten eine deutlich schlechtere Überlebensrate im Vergleich zu den Patienten ohne kardiochirurgischem Voreingriff (28,6% vs. 68,4%, $p=0,001$).

Der postoperative Verlauf ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer des Intensivstation- bzw. Krankenhausaufenthaltes zwischen den beiden Systemen. Zahlreiche Patienten mussten bei einer signifikanten Nachblutung rethorakotomiert werden (47,8% bei MEDOS-System vs. 44,4% bei Berlin Heart Excor®, $p=0,89$). Bei der Anwendung des MEDOS-Systems fanden sich tendenziell früher Thromben im Ausflusstrakt des Kunstventrikels, was einen Austausch der Ventrikel erforderlich machte (21,7% bei MEDOS-HIA-VAD vs. 27,8% bei Berlin Heart Excor®, $p=0,7$).

Die neurologischen Komplikationen stellten einen der wichtigsten therapielimitierenden Faktoren dar. Sie traten bei den Excor-Patienten deutlich seltener auf, als bei den MEDOS-Patienten (11,1% vs. 39,1%, $p=0,01$). Dies könnte durch die Heparinbeschichtung des Berlin Heart EXCOR® - Systems bedingt sein.

Alle Patienten, die die kreislaufunterstützende Therapie überlebten, wurden einer anschließenden Herztransplantation unterzogen (32 Fälle, 53,3%).

Wahrscheinlich könnten in einer deutlich größeren, prospektiven Studie weitere Unterschiede der Systeme besser herausgearbeitet werden, damit eindeutige Aussagen zu der Überlegenheit eines der beiden Systeme getroffen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Hetzer R., Jurmann M.J., Potapov E.V., Hennig E., Stiller B., Muller J.H., Weng Y. Heart assist systems--current status. *Herz*. 2002 Aug;27(5):407-17
2. Jahresbericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation 2005
3. Gibbon J.H. Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954 Mar;37(3):171-85
4. Spencer F.C., Eiseman B., Trinkle J.K., et al. Assisted circulation for cardiac failure following intracardiac surgery with cardiorespiratory bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1959; 49-56
5. Cohn L. M., Edmunds L.H. Jr. *Cardiac Surgery In the Adult*. 2003
6. DeBakey M.E. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol*. 1971; 27: 3-11
7. Farrar D.J., Hill J.D., Gray L.A. et al. Heterotopic prosthetic ventricles as a bridge to cardiac transplantation. A multicenter study in 29 patients. *N Engl J Med* 1988; 318: 333-40
8. Farrar D.J. The Thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 12: 243-50
9. Pierce W.S., Parr G.V., Myers J.L. et al. Ventricular-assist pumping patients with cardiogenic shock after cardiac operations. *N Engl J Med* 1981; 305: 1606-10
10. Goldstein D., Oz M. *Cardiac assist devices*. Amonk-New York: Futura, 2000: 235-50
11. Goldstein D., Oz M. *Cardiac assist devices*. Amonk-New York: Futura, 2000: 323-39
12. DeBakey M.E. A miniature implantable axial flow ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68: 637-40
13. Noon G.P., Morley D.L., Irwin S. et al. Clinical experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: Suppl 3: 133-8
14. Frazier O.H., Myer T.J., Jarvik R.K. et al. Research and development of an implantable, axial-flow left ventricular assist device: the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 125-32

15. Westaby S., Banning A.P., Jarvik R.K. et al. First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet*. 2000; 356: 900-3
16. Griffith B.P., Kormos R.L., Borovetz H.S. et al. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 116-20
17. Mehta S.M., Pae W.E. Jr., Rosenberg G. et al. The LionHeart LVD-2000: a completely implanted left ventricular assist device for chronic circulatory support. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 156-61
18. Dowling R.D., Etoch S.W., Stevens K.A. et al. Current status of the AbioCor implantable replacement heart. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 147-9
19. Song X., Throckmorton A.L., Untaroiu A. et al. Axial flow blood pumps. *ASAIO J* 2003; 355-64
20. 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 Apr; 63(4): 1138-44
21. Drews T.N., Loebe M., Jurmann M.J., Weng Y., Wendelmuth C., Hetzer R. Outpatients on mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg*. 2003 Mar; 75(3): 780-5
22. Weyand M., Kececioglu D., Kehl H.G., Schmid C., Loick H.M., Vogt J., Scheld H.H. Neonatal mechanical bridging to total orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1998 Aug;66(2): 519-22
23. Busch U., Waldenberger F.R., Redlin M., Hausdorf G., Konertz W. Successful treatment of postoperative right ventricular heart failure with the HIA-Medos-assist system in a 2-year-old girl. *Pediatr Cardiol*. 1999 Mar-Apr;20(2):161-3
24. Deng M.C., Weyand M., Hammel D., Schmid C., Kerber S., Schmidt C., Breithardt G., Scheld H.H. Selection and management of ventricular assist device patients: the Muenster experience. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Aug;19(8 Suppl): 77-82
25. Martin J., Sarai K., Schindler M., van de Loo A., Yoshitake M., Beyersdorf F. MEDOS HIA-VAD biventricular assist device for bridge to recovery in fulminant myocarditis. *Ann Thorac Surg*. 1997 Apr;63(4):1145-6
26. Dewald O., Schmitz C., Diem H., Goehring P., Vetter H.O., Roell W., Goedje O., Tschoepe D., Reichart B. Platelet activation markers in patients with heart assist device. *Artif Organs*. 2005 Apr;29(4):292-9

27. Schmid C., Tjan T.D., Etz C., Schmidt C., Wenzelburger F., Wilhelm M., Rothenburger M., Drees G., Scheld H.H. First clinical experience with the InCor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Sep;24(9):1188-94
28. Schmid C., Tjan T., Etz C., Welp H., Rukosujew A., Klotz S., Drees G., Gogarten W., Scheld H.H. The excor device - revival of an old system with excellent results. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Sep;54(6):393-9
29. Stiller B., Lemmer J., Merkle F., Alexi-Meskishvili V., Weng Y., Hubler M., Koster A., Drews T., Lange P.E., Hetzer R. Consumption of blood products during mechanical circulatory support in children: comparison between ECMO and a pulsatile ventricular assist device. *Intensive Care Med*. 2004 Sep;30(9):1814-20
30. Stiller B., Lemmer J., Schubert S., Ewert P., Schulze-Neick I., Hubler M., Redlin M., Berger F., Hetzer R. Management of pediatric patients after implantation of the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *ASAIO J*. 2006 Sep-Oct;52(5):497-500
31. Klotz S., Stypmann J., Welp H., Schmid C., Drees G., Rukosujew A., Scheld H.H. Does continuous flow left ventricular assist device technology have a positive impact on outcome pretransplant and posttransplant? *Ann Thorac Surg*. 2006 Nov;82(5):1774-8
32. Duncan B.W. Pediatric mechanical circulatory support in the United States: past, present, and future. *ASAIO J*. 2006 Sep-Oct;52(5):525-9
33. Nathan M., Baird C., Fynn-Thompson F., Almond C., Thiagarajan R., Laussen P., Blume E., Pigula F. Successful implantation of a Berlin heart biventricular assist device in a failing single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Jun;131(6):1407-8
34. Hetzer R., Potapov E.V., Stiller B., Weng Y., Hubler 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 Sep;82(3):917-24
35. Dunnington G.H. Jr., Sleasman J., Alkhalidi A., Pelletier M.P., Reitz B.A., Robbins R.C. Successful bridge to transplant using the Berlin Heart left ventricular assist device in a 3-month-old infant. *Ann Thorac Surg*. 2006 Mar;81(3):1116-8
36. Padalino M.A., Ohye R.G., Chang A.C., Gajarski R.J., Bove E.L., Devaney E.J. Bridge to transplant using the MicroMed DeBakey ventricular assist device in a child with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2006 Mar;81(3):1118-21

37. Vandenberghe S., Segers P., Antaki J.F., Meyns B., Verdonck P.R. Hemodynamic modes of ventricular assist with a rotary blood pump: continuous, pulsatile, and failure. Hemodynamic modes of ventricular assist with a rotary blood pump: continuous, pulsatile, and failure. *ASAIO J.* 2005 Nov-Dec;51(6): 711-8
38. Vandenberghe S., Segers P., Steendijk P., Meyns B., Dion R.A., Antaki J.F., Verdonck P. Modeling ventricular function during cardiac assist: does time-varying elastance work? *ASAIO J.* 2006 Jan-Feb;52(1):4-8
39. Kaczmarek I., Mair H., Groetzner J., Sachweh J., Oberhoffer M., Fuchs A., Reichart B., Daebritz S. Mechanical circulatory support in infants and adults with the MEDOS/HIA assist device. *Artif Organs.* 2005 Oct;29(10):857-60
40. Kaczmarek I., Sachweh J., Groetzner J., Gulbins H., Mair H., Rainer K.F., Zysk S., Reichart B., Daebritz S. Mechanical circulatory support in pediatric patients with the MEDOS assist device. *ASAIO J.* 2005 Sep-Oct;51(5):498-500
41. Dang N.C., Topkara V.K., Mercado M., Kay J., Kruger K.H., Aboodi M.S., Oz M.C., Naka Y. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Jan;25(1): 1-6
42. Hotz H., Linneweber J., Dohmen P.M., Vargas O., Braun J., Konertz W. Bridge-to-recovery from acute myocarditis in a 12-year-old child. *Artif Organs.* 2004 Jun;28(6): 587-9
43. El-Banayosy A., Fey O., Sarnowski P., Arusoglu L., Boethig D., Milting H., Morshuis M., Korfer R. Midterm follow-up of patients discharged from hospital under left ventricular assistance. *J Heart Lung Transplant.* 2001 Jan;20(1):53-8
44. Arabia F.A., Tsau P.H., Smith R.G., Nolan P.E., Paramesh V., Bose R.K., Woolley D.S., Sethi G.K., Rhenman B.E., Copeland J.G. Pediatric bridge to heart transplantation: application of the Berlin Heart, Medos and Thoratec ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Jan;25(1):16-21
45. Arabia F.A., Smith R.G., Rose D.S., Arzouman D.A., Sethi G.K., Copeland J.G. Success rates of long-term circulatory assist devices used currently for bridge to heart transplantation. *ASAIO J.* 1996 Sep-Oct;42(5):M 542-6
46. Reinhartz O., Stiller B., Eilers R., Farrar D.J. Current clinical status of pulsatile pediatric circulatory support. *ASAIO J.* 2002 Sep-Oct;48(5):455-9

47. Reinhartz O., Hill J.D., Al-Khaldi A., Pelletier M.P., Robbins R.C., Farrar D.J. Thoratec ventricular assist devices in pediatric patients: update on clinical results. *ASAIO J.* 2005 Sep-Oct;51(5):501-3
48. Schmid C., Debus V., Gogarten W., Loher A., Drees G., Scheld H.H., Tjan T.D. Pediatric assist with the Medos and Excor systems in small children. *ASAIO J.* 2006 Sep-Oct;52(5): 505-8
49. Reiss N., El-Banayosy A., Arusoglu L., Blanz U., Bairaktaris A., Koerfer R. Acute fulminant myocarditis in children and adolescents: the role of mechanical circulatory assist. *ASAIO J.* 2006 Mar-Apr;52(2):211-4
50. Throckmorton A.L., Allaire P.E., Gutgesell H.P., Matherne G.P., Olsen D.B., Wood H.G., Allaire J.H., Patel S.M. Pediatric circulatory support systems. *ASAIO J.* 2002 May-Jun;48(3):216-21
51. Helman D.N., Morales D.L., Edwards N.M. et al. Left ventricular assist device bridge-to-transplant network improves survival after failed cardiomy. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68. 1187-94
52. Ramasamy N., Vargo R.L., Kormos R.L., Portner P.M. Intracorporeal support: The Novacor left ventricular assist system. Armonk – New-York: Futura, 2000: 323-39
53. DeRose J.J. Jr., Umana J.P., Argenziano M., Catanese K.A., Levin H.R., Sun B.C., Rose E.A., Oz M.C. Improved results for postcardiotomy cardiogenic shock with the use of implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 1997 Dec;64(6):1757-62
54. Pae W.E. Jr., Miller C.A., Matthews Y., Pierce W.S. Ventricular assist devices for postcardiotomy cardiogenic shock. A combined registry experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Sep;104(3):541-52
55. Menon V., Hochman J.S., Stebbins A., Pfisterer M., Col J., Anderson R.D., Hasdai D., Holmes D.R., Bates E.R., Topol E.J., Califf R.M., Ohman E.M. Lack of progress in cardiogenic shock: lessons from the GUSTO trials. *Eur Heart J.* 2000 Dec;21(23):1928-36
56. Hetzer R., Mueller J.H., Weng Y. et al. Bridging-to-recovery. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 109-13
57. 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 Feb;22(2):202-9

58. Maybaum S., Epstein S., Beniaminovitz A., Di Tullio M., Oz M., Bergmann S.R., Mancini D. Partial loading of the left ventricle during mechanical assist device support is associated with improved myocardial function, blood flow and metabolism and increased exercise capacity. *J Heart Lung Transplant*. 2002 Apr;21(4):446-54
59. Berlin-Heart Excor: Clinical manual. Rev. 4.7.1
60. MEDOS VAD Systems. 2005

7. Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wurde mir erst ermöglicht durch die Unterstützung und die Hilfe mehrerer Personen, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte.

PD Dr. med Paolo Brenner und **Dr. med. Ingo Kaczmarek** gilt mein besonderer Dank für die exzellente Betreuung und die vielen hilfreichen Gespräche, in denen meine Fragen und Probleme bezüglich der Arbeit jederzeit sehr ausführlich diskutiert wurden.

Prof. Dr. med. Bruno Reichart, Direktor der Klinik für Herzchirurgie der LMU sowie **Prof. Dr. med. Sabine H. Däbritz** möchte ich danken für die Überlassung des Themas und für das zur Verfügung stellen der hervorragenden Rahmenbedingungen an der Herzchirurgischen Klinik, um diese Arbeit zu verwirklichen.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 06. 02. 1980

Geburtsort: Stawropol, Russland

Familienstand: 09. 08. 2002: Heirat mit Marina Koshman

19. 03. 2004: Tochter Sophia Primaychenko

Staatsangehörigkeit: russische

Schulbildung

1987 – 1997	Munizipale Bildungseinrichtung Schule-Lyzeum Nr. 14 der Stadt Stawropol
1995	Teilnahme an der Soros Internationalen Olympiade in Biologie
1996	Teilnahme an der Internationalen Biologischen Olympiade (3. Preis im Theorie-Wettbewerb)
1997	Teilnahme an der Soros Internationalen Olympiade in Biologie (2. Preis im Wettbewerb)
Abschluss: 1997	Abschluss des Schule-Lyzeum mit Auszeichnung

Ausbildung

1997 – 2003	Staatliche Medizinische Akademie in Stawropol
Abschluss: 2003	Staatsprüfung mit Auszeichnung, Qualifikation eines Arztes für Humanmedizin
1999 - 2003	Arbeit als Sanitäter (bis 2001) und Krankenpfleger in der Chirurgieabteilung des Gebietskrankenhauses in Stawropol
August 2003	Ausreise nach Deutschland
Oktober 2003 – März 2004	Sprachkurs Deutsch als Fremdsprache im Goethe-Institut, München
August 2004	Sprachkurs Deutsch als Fremdsprache in der `Dialog`- Sprachschule, München
	Zentrale Oberstufenprüfung Deutsch im Goethe-Institut, München
Oktober 2004 – Oktober 2005	Praktisches Jahr in der Ludwig-Maximilians-Universität München:
Abschluss: 2005	Ärztliche Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München
seit Juni 2006 -	Assistenzarzt in der Herzchirurgischen Klinik der LMU München