

Aus der
Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen

**Überleben und Verlauf nach Implantation eines
Linksherzunterstützungssystems in Abhängigkeit von
vorhergehender kurzfristiger mechanischer
Kreislaufunterstützung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Lange, Bruno Paul

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schlensak

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. F. Konrad

Tag der Disputation: 09.11.2020

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 HERZINSUFFIZIENZ.....	7
1.1.1 URSACHEN DER HERZINSUFFIZIENZ.....	8
1.1.1.1 Koronare Herzkrankheit.....	9
1.1.1.2 Ischämische Kardiomyopathie.....	9
1.1.1.3 Myokardinfarkt.....	9
1.1.1.4 Dilatative Kardiomyopathie.....	10
1.1.1.5 Myokarditis	10
1.2 KARDIOGENER SCHOCK	11
1.3 THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ	12
1.3.1 CHRONISCH	12
1.3.2 AKUT	13
1.4 MECHANISCHE HERZ-KREISLAUF-UNTERSTÜTZUNG	13
1.4.1 INTRAAORTALE BALLONPUMPE (IABP).....	13
1.4.2 TANDEM HEART™	14
1.4.3 IMPELLA®.....	14
1.4.4 CENTRIMAG™	15
1.4.5 ECMO UND ECLS	15
1.4.6 LINKSVENTRIKULÄRES HERZUNTERSTÜTZUNGSSYSTEM.....	16
1.5 HERZTRANSPLANTATION	17
2 MATERIAL UND METHODEN.....	19
2.1 KOLLEKTIVE UND EINSCHLUSSKRITERIEN.....	19
2.1.1 KOLLEKTIV I.....	19
2.1.2 KOLLEKTIV II	20
2.2 OPERATIVE METHODIK	21
2.3 DATENAKQUISE	22
2.4 STATISTISCHE ANALYSE	22
2.5 ÜBERSICHT DER DATENERHEBUNG	23
2.6 INTERMACS-KLASSIFIKATION	28
2.7 ETHIKVOTUM.....	31
3 ERGEBNISSE	32
3.1 PATIENTEN OHNE ECLS	32

3.2	PATIENTEN MIT ECLS	34
3.3	VERGLEICH DER ORGANFUNKTION INNERHALB DES KOLLEKTIVS II.....	35
3.3.1	NIERENFUNKTION	35
3.3.2	LEBERFUNKTION	35
3.3.3	LDH	35
3.4	VERGLEICH DER KOLLEKTIVE I UND II	36
3.4.1	NIERENWERTE	36
3.4.2	LEBERWERTE.....	37
3.4.3	PULMONALARTERIENKATHETERMESSUNG	38
3.4.4	TRANSTHORAKALE ECHOKARDIOGRAPHIE.....	39
3.4.5	ÜBERLEBEN	41
4	DISKUSSION.....	44
4.1	LIMITATIONEN	50
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	51
	LISTE DER VERÖFFENTLICHUNGEN.....	52
	TABELLENVERZEICHNIS.....	52
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	52
	LITERATURVERZEICHNIS.....	53
	EIGENANTEILSERKLÄRUNG.....	58
	DANKSAGUNG.....	59

Abkürzungsverzeichnis

ALT	= Alanin - Aminotransferase
AST	= Aspartat - Aminotransferase
BMI	= Body-Mass-Index (BMI) = Körpermassindex / Körpermassezahl
BTC	= „bridge to candidacy“ = Überbrückung bis zur Listung
BTD	= „bridge to decision“ = Überbrückung bis zur weiteren Entscheidungsfindung
BTR	= „bridge to recovery“ = Überbrückung bis zur Genesung
BTT	= „bridge to transplant“ = Überbrückung bis zur Transplantation
CRT	= kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	= „dilated cardiomyopathy“ = dilatative Kardiomyopathie
DT	= „destination therapy“ = letztendliche Therapie / Dauerlösung
ECMO	= „extracorporeal membrane oxygenation“ = extracorporale Membranoxygenierung
ECLS	= „extracorporeal life support“ = extrakorporales Herz-Kreislauf-Unterstützungssystem
EF	= Ejektionsfraktion
GFR	= glomeruläre Filtrationsrate
HFmrEF	= „heart failure with mid-range ejection fraction“ = Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	= „heart failure with preserved ejection fraction“ = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	= „heart failure with reduced ejection fraction“ = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HI	= Herzindex
IABP	= intraaortale Ballonpumpe

ICD	= implementierbarer Kardioverter-Defibrillator
INTERMACS	= "interagency registry for mechanically assisted circulatory support"
KHK	= Koronare Herzkrankheit
LDH	= Lactatdehydrogenase
LVAD	= „left ventricular assist device“ = linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
LVEF	= linksventrikulären Ejektionsfraktion
Mean PAP	= „mean pulmonary arterial pressure“ = mittlerer pulmonoarterieller Druck
NYHA	= „New York Heart Association“
PCWP	= „pulmonary capillary wedge pressure“ = Lungenkapillärer Verschlussdruck
RVEDD	= „right ventricular end-diastolic diameter“ = rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
TAPSE	= „tricuspid annular plane systolic excursion“ = Hub der ringförmigen Trikuspidalklappenebene = Register für mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung
TCS	= „temporary circulatory support“ = zeitlich begrenzte Kreislaufunterstützung
UKT	= Universitätsklinikum Tübingen
ZVD	= Zentralvenöser Druck

1 Einleitung

Das Herz-Kreislauf System als integraler Bestandteil des menschlichen Körpers wird gebildet aus Herz, Lunge und dem Gefäßsystem, sowie der Interaktion dieser untereinander.

Dieses Zusammenspiel dient unter anderem der Zirkulation des Blutes und dessen Anreicherung mit Sauerstoff. Dies ermöglicht die Versorgung der Organe mit Nährstoffen und den Abtransport von Stoffwechselprodukten.

Dieses System ist jedoch auch Angriffspunkt für eine Vielzahl von angeborenen und erworbenen Prädispositionen oder Erkrankungen.

Aufgrund der unerlässlichen Funktion dieser Organe können Schäden an diesen sehr schwerwiegende Folgen haben und je nach Schweregrad sind diese nicht mit dem Leben vereinbar. Statistisch sind deshalb auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen für über 40% der Todesfälle in den Industrienationen verantwortlich.(1) Unter diesen ist die Herzinsuffizienz hauptverantwortlich.(2) Die Brisanz der Herzinsuffizienz spiegelt sich zudem in der Praxis wieder, denn sie ist die am häufigsten vergebene Hauptdiagnose während eines Krankenhausaufenthaltes.(3) Auch die Prävalenz der Erkrankung zeigt dies deutlich, denn sie beträgt zwischen 2-3 % der Bevölkerung in Industrienationen.(4, 5)

1.1 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz bezeichnet die unzureichende Versorgung des Körpers durch die individuelle Herzleistung. Dies kann verschiedene Ursachen haben, die klinische Präsentation jedoch hat gemeinsame Merkmale.

Hierunter fallen Symptome wie Luftnot oder Müdigkeit. Diese werden begleitet von peripheren Ödemen, gestauten Halsvenen oder Rasselgeräuschen über der Lunge.(6)

Für die Einteilung der Herzinsuffizienz gibt es verschiedene Herangehensweisen. Eine mögliche Unterteilung kann sich anhand der betroffenen Herzkammer(n) und der sich daraus ergebenden Links- Rechts- oder Globalinsuffizienz orientieren.

Die Fokussierung auf einen zeitlichen Verlauf kann eine weitere Einteilung darstellen und die akute von der chronischen Herzinsuffizienz unterscheiden.

Ferner gibt es die Unterscheidung zwischen systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz, je nach betroffener Herzaktion.

Aber auch die Kategorisierung anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) ist möglich. Hierbei unterscheidet man eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) von einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfleistung (HFpEF). Eine HFrEF beschreibt eine Ejektionsfraktion kleiner als 40%, wohingegen eine HFpEF mit einer Ejektionsfraktion als $\geq 50\%$ angesehen wird. Zwischen 40% und 49% ist die HFmrEF, für "heart failure with mid-range ejection fraction" beschrieben.

Wie die HFpEF setzt die HFmrEF per Definition eine Erhöhung der natriuretischen Peptide voraus, sowie eine strukturelle Störung oder funktionelle Einschränkung.(7, 8) Neben der sich langsam entwickelnden chronischen Form kann eine Herzinsuffizienz auch akut auftreten. Die besonders ausgeprägte Form der akuten Herzinsuffizienz, der kardiogene Schock, beschreibt einen lebensbedrohlichen Zustand. Oftmals handelt es sich hierbei um die akute Dekompensation einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz.

Gründe für eine Dekompensation sind häufig Tachy- oder Bradyarrhythmien, Infektionen oder Incompliance bezüglich der Medikamenteneinnahme, sowie der Flüssigkeitszufuhr.(9)

1.1.1 Ursachen der Herzinsuffizienz

Die Ursachen für dieses klinische Syndrom sind vielfältig. Mit 75% am häufigsten zugrundeliegend sind hierbei die arterielle Hypertonie und die koronare Herzkrankheit (KHK).(1, 10) Weitere 15% sind durch Kardiomyopathien bedingt.(8) Zudem stellen aber auch angeborene oder erworbene Herzvitien, sowie Entzündungen durch Bakterien oder Viren mögliche Auslöser dar. Auch ein pulmonaler Hypertonus, Herzrhythmusstörungen oder eine familiäre Disposition können Ursache einer Herzinsuffizienz sein.(8)

1.1.1.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen. Es bilden sich fokale arteriosklerotische Plaques, die zu einer Einengung der koronararteriellen Lumina führen.

Das verhindert zunehmend eine ausreichende Perfusion des Herzmuskels. Dies kann lange asymptomatisch bleiben, bis unter Belastung und mit stetigem Progress auch in Ruhe Beschwerden auftreten. Zu den Hauptrisikofaktoren der KHK gehören die arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Nikotinabusus und eine Dyslipidämie.

1.1.1.2 Ischämische Kardiomyopathie

Die ischämische Kardiomyopathie beschreibt einen Funktionsverlust des Herzens aufgrund vorrangegangener fokaler Ischämien.

Ursächlich für diesen Funktionsverlust können z.B. Myokardinfarkte sein, oder aber auch diffuse ischämische Veränderungen im Sinne einer „small vessel disease“. In beiden Fällen führen ischämische Areale durch Einschränkung der myokardialen Pumpfunktion und konsekutiver Verringerung oder Ausbleiben der Kontraktion zu verminderter kardialer Auswurfleistung.

1.1.1.3 Myokardinfarkt

Dieser zeigt sich in aller Regel bei vorbestehender KHK und somit Bildung arteriosklerotischen Plaques in der Gefäßwand der Herzkranzgefäße.

Kommt es im Verlauf zu einer Ruptur dieser Gefäßablagerungen und eines vollständigen Verschlusses einer oder mehrerer Koronararterien, führt dies akut zu einer Minderversorgung des Myokards. Die Plaqueruptur selbst setzt keine Frühsymptome voraus. Beschwerden durch eine mögliche vorangegangene Stenose sind fakultativ. Es resultiert eine konsekutive Nekrose, ein bindegeweblicher Umbau und ein Funktionsverlust des Gewebes.

Die medikamentöse Behandlung beinhaltet initial, neben der Gabe eines Heparins, eine duale Plättchenhemmung durch Acetylsalicylsäure und eines

P2Y12- Rezeptorantagonisten. Ferner stehen Nitrate, Morphin, Betablocker, Statine und ACE-Hemmer zur Verfügung.(1, 8, 11)

Die eigentliche Reperfusionstherapie besteht jedoch in der perkutanen Koronarintervention und sollte sobald als möglich durchgeführt werden.(8, 12)

Abhängig von der individuellen Koronarmorphologie und Nebenerkrankungen kann auch eine koronare Bypass-Operation zur Reperfusion indiziert sein.

Bestehen für diese Möglichkeiten Kontraindikationen oder sind sie nicht verfügbar, ist auch eine konservative Therapie mit Fibrinolytika möglich.

Eine durch einen Myokardinfarkt hervorgerufene Herzinsuffizienz bzw. ein hervorgerufener kardiogener Schock gehen mit einer deutlich erhöhten Letalität einher.(13, 14)

1.1.1.4 Dilatative Kardiomyopathie

Kardiomyopathien sind eine heterogene Gruppe an Herzerkrankungen, welche mit einer Funktionsstörung dessen einhergehen. Eine strukturelle Veränderung ist hierbei obligat.

Unter diesen Erkrankungen ist die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ein häufiger Grund für eine Herzinsuffizienz.(1) Diese beschreibt eine Kardiomegalie mit eingeschränkter Ejektionsfraktion unter progressiver Dilatation und ist in 50% der Fälle idiopathisch. Als nicht idiopathische Formen kommen toxische (z.B. Alkohol), autoimmune oder auch abgelaufene Myokarditiden als Ursache in Betracht.

Bis zu 30% der Fälle sind auf eine erbliche Form der DCM zurückzuführen.(8)

1.1.1.5 Myokarditis

Die Myokarditis beschreibt eine Entzündung des Herzmuskels, welche oftmals asymptomatisch verläuft. In einigen Fällen führt dies jedoch, akut oder chronisch, zu einer schweren Beeinträchtigung bis hin zum Herzversagen. In der Mehrzahl dieser Fälle liegt eine infektiöse Genese vor. Diese wird überwiegend durch Vieren verursacht, wie z.B. Coxsackie Viren, Parvovirus B 19 oder Humanes Herpesvirus 6.

Seltener führen auch Bakterien, meist im Zuge einer systemischen Infektion bzw. einer Sepsis zu einer Myokarditis. Hierbei kommt ebenfalls ein sehr breites Spektrum an Erregern in Frage, wie z.B. Staphylokokken, betahämolyisierende Streptokokken der Gruppe A oder das *Corynebacterium diphtheriae*. (8, 15)

1.2 Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock ist definiert als „...eine primäre, kritische Verminderung der kardialen Pumpleistung mit konsekutiver inadäquater Sauerstoffversorgung der Organe“. (16)

In fast allen Formen des kardiogenen Schocks ist hierbei die linksventrikuläre Funktion ursächlich für die verminderte Auswurfleistung. (1, 17)

Die oben beschriebenen Ursachen der Herzinsuffizienz können alle in den akuten Zustand des kardiogenen Schocks führen.

Die häufigste Genese ist jedoch der akute Myokardinfarkt mit konsekutivem linksventrikulärem Versagen.

Die Diagnose des kardiogenen Schocks beruht auf hämodynamischen Kriterien. Zu diesen zählen ein systolischer Blutdruck kleiner 90 mmHg oder ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks um 30 mmHg für mehr als 30 Minuten. Ebenso die Notwendigkeit von Vasopressoren zum Erhalt eines systolischen Blutdruckes über 90mmHg. (15) Auch ein Herzindex (HI) kleiner 2,2 l/min/m² oder ein pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) größer 18 mmHg sind ein Kriterium. Zudem ist die Klinik des Schocks oftmals eindrücklich. Betroffene zeigen eine blasse, kühle, kaltschweißige Haut. Auch Oligurie, Agitation oder eine Bewusstseinsintrübung passen zum klinischen Bild des kardiogenen Schocks. Andere korrigierbare Faktoren, wie z.B. eine Hypoxie oder Hypovolämie, müssen zur Diagnosestellung ausgeschlossen sein. (18, 19)

1.3 Therapie der Herzinsuffizienz

1.3.1 Chronisch

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz richtet sich nach Art und Ausprägung der Symptome des Patienten.

Eine Einteilung der klinischen Beeinträchtigung erfolgt anhand der „New York Heart Association (NYHA)“-Klassifikation.

Diese ist in vier Stadien unterteilt und eine Orientierung zur Therapieeskalation.

Die medikamentöse Therapie der symptomatischen HFrEF beginnt mit der Gabe von ACE-Hemmer und Betablockern.

Bestehen bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$ weiterhin Symptome, ist die zusätzliche Gabe von Aldosteronantagonisten indiziert. Die oben genannten Wirkstoffe sollten bis zur höchsten verträglichen und evidenzbasierten Dosis gesteigert werden.

Bei weiterhin bestehenden Beschwerden ist eine weitere Eskalationsstufe hierauf die Gabe eines Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Hemmers bei Verträglichkeit von ACE-Inhibitoren. Auch kann bei einem Sinusrhythmus ≥ 70 die Gabe von Ivabridin, einem If-Kanalblocker, erwogen werden. Zudem sollte die Indikationsprüfung für ein kardiales Resynchronisationstherapie-System (CRT) erfolgen, falls bei bestehendem Sinusrhythmus ein QRS-Intervall $\geq 130\text{ms}$ vorliegt.

Unter Ausschöpfung der genannten Maßnahmen und persistierenden Beschwerden kann die Medikation um Digoxin oder Hydralazin ergänzt werden. Ferner sollte man die Implantation eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAD) oder eine Herztransplantation in Erwägung ziehen. Diuretika können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung zur Symptomlinderung, das heißt bei Zeichen von Stauung, angesetzt werden. Für die medikamentöse Therapie der HFpEF und HFmrEF gibt es zwar eine klare Empfehlung bezüglich der Gabe von Diuretika bei vorliegender Stauung, jedoch keine im Hinblick auf das Verabreichen von Betablockern, Aldosteronantagonisten oder ACE-Inhibitoren.

Mit Ausnahme von Candesartan, welches eine Verbesserung der NYHA-Klassifikation ermöglichen kann, gilt dies ebenfalls für Angiotensinrezeptorblocker.(20)

1.3.2 Akut

Relevant für die Therapie der akuten Herzinsuffizienz ist, dass über 95% der Patienten Stauungszeichen vorweisen. Ist hierunter eine ausreichende periphere Perfusion vorhanden, erfolgt die Gabe von Diuretika und Vasodilatoren. Diese werden ebenfalls verabreicht, sollte eine ausreichende periphere Perfusion nicht gewährleistet, jedoch ein systolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg vorhanden sein. Bei einem systolischen Blutdruck unter 90mmHg und schlechter peripherer Durchblutung erfolgt die Gabe von positiv wirkenden Inotropika. Bei nicht ausreichender Wirkung sollte die Gabe von Vasopressoren erwogen werden, sowie die Gabe von Diuretika nach korrigierter Perfusion.

Bei allen Patienten mit akuter Herzinsuffizienz sollte eine Versorgung mit niedermolekularem Heparin erfolgen, um tiefen Venenthrombosen und konsekutiven Lungenembolien vorzubeugen.(21) Ist die medikamentöse Therapie weiterhin nicht erfolgreich, besteht die Option der mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung.(22)

1.4 Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung

Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme eröffnen die Möglichkeit Patienten im kardiogenen Schock zu stabilisieren. Mitunter geschieht dies bis sich die Herzfunktion wieder soweit erholt hat, dass eine Entwöhnung möglich ist. Auch das Überbrücken bis zur Implantation eines längerfristigen Systems oder der Zeit bis zu einer Organtransplantation ist eine Option.

1.4.1 Intraaortale Ballonpumpe (IABP)

Das meistgenutzte System unter den kurzfristigen Herzunterstützungen war lange Zeit die IABP. Dieser, über die Leiste in die deszendierende Aorta platzierte

Ballonkatheter, wird abhängig von der Herzaktion durch eine Pumpe be- oder entlüftet.

Aufgrund dieser Druckveränderungen wird eine verbesserte Koronarperfusion, ein erhöhter diastolischer Druck, eine geringere Nachlast, sowie ein insgesamt niedrigerer Sauerstoffverbrauch erreicht.

Die Verringerung der Nachlast scheint den wichtigsten Aspekt der IABP Wirkung darzustellen. Insgesamt wird die Auswurfleistung durch die IABP nur geringfügig erhöht. Auch ist bei dieser Form der Unterstützung ein noch vorhandenes Maß an Auswurfleistung und Herzrhythmus obligat.(23)

Thiele et al. konnte jedoch zeigen, dass eine Versorgung mit diesem System im kardiogenen Schock bei akutem Myokardinfarkt keine Reduktion der 30-Tage Mortalität bewirkt.(14) Aktuell wird der Einsatz der IABP bei infarktbedingtem kardiogenem Schock daher nicht mehr empfohlen.

1.4.2 Tandem Heart™

Das Tandem Heart™ ist ein System, welches venös über die Leiste eingebracht wird und transseptal im linken Ventrikel zum Liegen kommt.

Von dort wird Volumen dem Kreislauf entzogen und mittels Pumpe dem arteriellen System über eine inguinal liegende arterielle Kanüle zugeführt. Daraus resultiert eine Umgehung des linken Ventrikels und somit ist kein Oxygenator bei diesem System notwendig. Aufgrund der reduzierten Vorlast ergibt sich eine verminderte Herzarbeit und ein daraus resultierender geringerer myokardialer Sauerstoffverbrauch.(24)

Eine Heparinisierung ist für diese maschinelle Kreislaufunterstützung ebenfalls notwendig.(25)

1.4.3 Impella®

Impella® ist eine maschinelle Unterstützung, welche innerhalb des linken Ventrikels zum Liegen kommt und von dort einen konstanten Fluss in die aufsteigende Aorta kreierte. In den linken Ventrikel gelangt das System über die

Femoralarterie oder die Arteria axillaris. Dies kann, je nach gewählter Größe, perkutan oder chirurgisch erfolgen.

1.4.4 CentriMag™

Das CentriMag™ ist ein Produkt zur mechanischen Herz-Kreislaufunterstützung welches entweder als Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), als "Extracorporeal Life Support" (ECLS) oder als kurzfristiges ventrikuläres Herzunterstützungssystem genutzt werden kann. Die Besonderheit des Systems ist die magnetische Lagerung des Pumpenkopfes.

1.4.5 ECMO und ECLS

Die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist ein Verfahren, welches in der Lage ist die Funktion der Lunge zu unterstützen bzw. zu überbrücken. Für die ECMO werden zwei große Venen punktiert, beispielsweise die Vena femoralis und Vena jugularis. Über eine der Kanülen wird dem Kreislauf kontinuierlich Volumen entnommen. Darauf folgt der Entzug von Kohlendioxid aus dem Blut, sowie die Anreicherung mit Sauerstoff über einen Oxygenator und die Rückführung über eine weitere venöse Kanüle. Da somit die Lungenfunktion ersetzt werden kann, kommt diese Therapie vor allem bei akutem Lungenversagen mit erhaltener Herzfunktion zum Einsatz.(26)

Hiervon abzugrenzen ist die ECLS.(27) Bei diesem System wird Blut über eine venöse Kanüle drainiert und über eine arterielle Kanüle zurückgeführt. Hierfür können z.B. die Femoralgefäße genutzt werden. Über die venöse Entnahme und arterielle Zufuhr werden Herz und Lunge umgangen. Die Funktion kommt einer Herz-Lungen-Maschine gleich und ist für Patienten im kardiogenen Schock mit eingeschränkter Oxygenierung und/oder bei biventrikulärem Versagen das Mittel der Wahl. Eine Heparinisierung ist aufgrund der artifiziellen Oberfläche des Systems obligat.

Als Komplikationen ergeben sich bei diesem Verfahren Blutungen, Hämolyse oder thromboembolische Ereignisse, sowie eine Minderperfusion der kanülierten Extremität.(28)

1.4.6 Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem

Eine weitere Behandlungsoption ist die mechanische Funktionsunterstützung des Herzens mittels eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAD).

Bei dieser Form der mechanischen Kreislaufunterstützung entsteht durch eine intrathorakal implantierte Pumpe ein Umgehungskreislauf vom linken Ventrikel in die Aorta. Die Pumpe entlastet oder ersetzt funktionell den linken Ventrikel, um wieder eine ausreichende Kreislauffunktion herzustellen.

Das LVAD ist anhand eines, durch die Bauchdecke getunnelten Kabels, mit einem extrakorporalen Steuergerät verbunden. Dieses ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Systems, sowie eine mindestens 15-minütige Stromreserve. Die Steuereinheit selbst ist mit ebenfalls extern am Körper zu tragenden Akkus verbunden, welche die eigentliche Stromversorgung des Systems gewährleisten.

Empfohlen wird die Implantation für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei ausgeschöpfter pharmakologischer Behandlung und Aggregattherapie.

Hierzu zählen ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) oder ein System zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT).

Kommen diese Patienten für eine Herztransplantation in Frage, dient dieses System der Symptomverbesserung und Verringerung der Mortalität für die Dauer bis zum Erhalt eines Spenderorgans („bridge to transplant“ (BTT)). Besteht eine Kontraindikation zur Herztransplantation, so kann das LVAD als endgültige Behandlungsoption genutzt werden und verbleibt am Patienten („destination Therapie“ (DT)).(29)

1.5 Herztransplantation

Der Goldstandard zur Therapie der terminalen Herzinsuffizienz ist der vollständige Organersatz mittels eines Spenderherzens. Als Voraussetzung für den Erhalt eines Spenderherzens müssen sowohl medikamentöse, als auch interventionelle Therapieoptionen, beispielsweise eine biventrikuläre Schrittmachertherapie, ausgeschöpft sein. Ein kardiopulmonaler Belastungstest ist hierbei ein wichtiger Bestandteil für die Aufnahme in die Transplantationsliste. Die dadurch bestimmte relative maximale Sauerstoffaufnahme, unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Beta-Blocker-Einnahme oder Body-Mass-Index (BMI), dient als Kriterium für die Schwere der Erkrankung. Zudem kommen ausgewählte Prognose-Scores zur Evaluation des zu erwartenden Überlebens zur Anwendung. Als Aufnahmekriterium gilt hierbei ein Ergebnis $< 80\%$ im "Seattle Heart Failure Model" (SHFM) bezogen auf das prognostizierte 1-Jahres-Überleben, sowie eine Eingruppierung in ein mittleres oder hohes Risiko beim "Heart Failure Survival Score" (HFSS).

Ferner ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung notwendig, um bestimmte Kontraindikationen für eine Listung zur Transplantation auszuschließen. Hierdurch können die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf evaluiert werden und zum Beispiel eine pulmonale Hypertension erkannt und gegebenenfalls therapiert werden. Sollte es im Verlauf bei einem gelisteten Patienten zu einer LVAD-Implantation kommen, ist eine Re-Evaluation nach drei bis sechs Monaten indiziert, um zum Beispiel eine irreversible pulmonale Hypertension ausschließen zu können.

Nicht zuletzt sind emotionale Stabilität sowie eine Compliance Grundvoraussetzungen für den Erhalt eines Spenderherzens und müssen daher ebenfalls berücksichtigt werden.(15, 30)

Als relative Kontraindikationen für die Transplantation gelten unter anderem eine irreversible Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1.73m², ein medikamentös irreversibler pulmonaler Hypertonus oder peripher arterielle und cerebrovaskuläre Erkrankungen. Auch Infektionen oder Tumorleiden gehören zu den relativen Kontraindikationen.(15, 30) Ebenso wie ein Diabetes Mellitus mit Endorganschäden oder ein anhaltender HbA1c-Wert

> 7,5% unter Therapie. Bei einem BMI von > 35 kg/m² wird, aufgrund schlechterer Ergebnisse, eine Gewichtsreduktion auf einen BMI von < 35 kg/m² vor einer Transplantationslistung empfohlen.

Nach erfolgreicher Transplantation liegt die größte Herausforderung in der darauffolgenden medikamentösen Immunsuppression. Diese ist notwendig, um eine Abstoßungsreaktion des Empfängers auf das Spenderorgan abzuschwächen bzw. zu verhindern. Aufgrund der Immunsuppression kommt es jedoch zu einer erhöhten Rate an opportunistischen Infektionen durch atypische Erreger. Aber auch ein gehäuftes Auftreten von Tumoren der Haut oder des Lymphsystems ist bekannt.(31) Zudem steigt das Risiko einer Transplantatvaskulopathie. Diese KHK immunologischer Genese führt zu generalisierten, langstreckigen, konzentrischen Stenosen. Dies ist die Hauptursache für späte Todesfälle nach Organerhalt.(31) Das 1-Jahres-Überleben nach Herztransplantation betrug im Jahr 2016 in Deutschland 77,9 %. Das 3-Jahres-Überleben betrug 66,7 %.(32)

Neben den Voraussetzungen für den Erhalt eines Spenderherzens, sowie den intra- und postoperativen Komplikationen, stellt der Mangel der zur Verfügung stehenden Organe ein gravierendes Problem dar. In Deutschland wurden 2016 297 Herzen transplantiert.(33) Auf der Warteliste von Eurotransplant für ein Spenderherz standen jedoch Ende des Jahres 2016 noch 702 Patienten.(34) Schon allein aufgrund dieses Missverhältnisses steht diese Behandlungsform nicht jedem potentiellen Empfänger zur Verfügung.

Die vorliegende Arbeit stellt sich die Frage der Auswirkung einer LVAD-Versorgung mit vorrangegangener ECLS-Therapie im Vergleich zur direkten LVAD-Versorgung, um daraus Rückschlüsse auf mögliche Prognoseparameter zu ziehen beziehungsweise Potential für Verbesserungen in den angewandten Therapieverfahren zu eruieren.

2 Material und Methoden

In dieser retrospektiven Kohortenanalyse wurden zwei Kollektive analysiert und miteinander verglichen. In beiden Kollektiven wurde ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem bei terminaler Herzinsuffizienz implantiert.

Im ersten Kollektiv wurde hierbei das linksventrikuläre Herzunterstützungssystem (LVAD) ohne vorhergehende kurzfristige mechanische Kreislaufunterstützung implantiert (Kollektiv I).

Patienten des zweiten Kollektivs wurden bereits vor Implantation des LVAD durch eine kurzfristige mechanische Herzunterstützung im Sinne einer ECLS unterstützt (Kollektiv II).

Diese Arbeit widmete sich dabei dem preoperativen Zustand, dem klinischen Verlauf unter der ECLS Therapie und dem postoperativen Verlauf nach Implantation des LVAD, sowie dem Gesamtüberleben der Patienten.

2.1 Kollektive und Einschlusskriterien

In dieser Analyse wurden konsekutiv alle Patienten untersucht, welchen zwischen November 2011 und Juli 2013 in der Klinik für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) ein Linksherzunterstützungssystem implantiert wurde.

Der Zeitraum der Nachverfolgung erstreckte sich bis zum 12.08.2016.

2.1.1 Kollektiv I

Das Kollektiv ohne vorhergehende kurzfristige mechanische Kreislaufunterstützung (Kollektiv I) setzt sich aus 22 Patienten im Alter von 26 bis 77 Jahren (Median = 56,5 Jahre, Mittelwert = 55,6, Anteil der Männer 93%) zusammen.

Innerhalb des Kollektivs wurden verschiedene Therapieziele verfolgt. Bei fünf Patienten war die angestrebte Therapie eine Herztransplantation. Das LVAD

diente in diesen Fällen der Überbrückung des Zeitraums bis zum möglichen Erhalt eines geeigneten Spenderherzens im Sinne eines BTT.

Weitere fünf Patienten erhielten die LVAD-Unterstützung als Überbrückung zur Entscheidungsfindung („bridge to decision“ (BTD)).

Bei zwei Patienten bestand zum Zeitpunkt der LVAD Implantation eine Kontraindikation für eine Herztransplantation im Sinne eines pulmonalen Hypertonus. Daher erfolgte die Implantation des LVAD mit der Absicht der Re-Evaluation im Verlauf und gegebenenfalls einer Listung nach Ausschluss eines irreversiblen pulmonalen Hypertonus („bridge to candidacy“ (BTC)).

In zehn Fällen bestand eine generelle Kontraindikation zur Herztransplantation und somit erfolgte die Implantation des LVAD als letztendliche Therapie (DT).

2.1.2 Kollektiv II

Das Kollektiv II setzt sich aus 15 Patienten im Alter von 13 bis 61 Jahren (Median = 49 Jahre, MW = 46,5 Jahre, Anteil der Männer 91%) zusammen. Bei diesen bestand vor der Implantation des LVAD bereits eine Unterstützung mittels ECLS. Innerhalb dieses Kollektivs wurden ebenfalls verschiedene Therapieziele verfolgt. Im Falle von acht Patienten (46,7%) war die angestrebte Therapie die Herztransplantation. Die Therapie erfolgte als BTT.

Zwei Patienten mit akuter Myokarditis wurden dem Verfahren unterzogen mit dem Ausblick der Genesung und Explantation des Unterstützungssystems („bridge to recovery“ (BTR)).

In sechs Fällen war bei Beginn der Behandlung keine Entscheidung bezüglich des Therapiezieles möglich und die Therapie erfolgte als BTD.

2.2 Operative Methodik

Das ECLS-System wurde bei allen Patienten des Kollektivs II mittels einer femoralen Kanülierung implantiert.

Die ECLS-Implantationen wurden entweder auf der Intensivstation oder im Herzkatheterlabor durchgeführt. Um die korrekte Lage der Kanülenspitze in der Vena cava superior zu sichern, wurde die transösophageale Echokardiographie oder eine Durchleuchtungsdarstellung im Herzkatheterlabor herangezogen. Regelmäßige Echokardiographien wurden durchgeführt, um eine gute biventrikuläre Entlastung zu sichern.

Um die Erholung der Herzfunktion unter ECLS-Therapie einzuschätzen, wurden Phasen von ECLS-Stopp- bzw. -Reduzierung zur Evaluation durchgeführt. Da dieses Protokoll während der Studie erstellt wurde, lagen die Daten nicht vollständig vor. Bei diesen Evaluationen wurden Untersuchungen mittels Echokardiographie und Rechtsherzkatheter durchgeführt. Sofern toleriert, wurde ein Phase von mindestens fünf Minuten mit 1l/min Flussrate der ECLS durchgeführt. War dies komplikationslos möglich, wurde eine Phase von mindestens fünf Minuten mit Pumpenstopp angeschlossen (intermittierende Freigabe des Flusses auf 1l/min alle 90 Sekunden für 10 Sekunden).

Als linksventrikuläres Herzunterstützungssystem wurde allen Patienten das HeartMate II (Thoratec Ltd.) implantiert. Die Implantation war in beiden Kollektiven vergleichbar und gestaltete sich wie folgt:

In allen Fällen wurde ein kardiopulmonaler Bypass (Herz-Lungen-Maschine) oder ein modifiziertes ECLS-System benutzt. Die Implantation wurde bei allen Patienten am entlasteten und schlagenden Herzen vorgenommen.

Um eine zusätzliche Kanülierung zu vermeiden, wurden im Verlauf des Beobachtungszeitraumes die femoral liegenden ECLS-Kanülen für die Herz-Lungen-Maschine genutzt.

Die jüngsten Implantationen wurden mithilfe eines modifizierten ECLS-Systems durchgeführt. Dieses erlaubt durch ein Hartschalenreservoir und zusätzlicher

percutaner Kanülierung der rechten Vena jugularis interna eine optimale Entlastung und Rückführung von Blut aus dem Operationsfeld in den modifizierten ECLS-Kreislauf.

Bis zum Beginn der LVAD-Unterstützung wurden alle Patienten von der extrakorporalen Kreislaufunterstützung entwöhnt.

Die LVAD-Unterstützung begann in den meisten Fälle mit 8600 Umdrehungen/Minute und wurde unter echokardiographischer Überwachung auf der Intensivstation in den folgenden Tagen erhöht. Nach Extubation und langsamer Reduzierung der Katecholamine wurde mit der letztendlichen Anpassung begonnen. Dabei bestand das Ziel in einer guten linksventrikulären Entlastung und, falls möglich, regelmäßiger Öffnung der Aortenklappe.

2.3 Datenakquise

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden aus der elektronischen Patientendokumentation des Universitätsklinikums Tübingen entnommen.

Alle erhobenen Laborparameter wurden durch das Zentrallabor der Universitätsklinikums Tübingen erstellt. Dieses ist in der Datenbank der Deutschen Akkreditierungsstelle aufgeführt und geprüft.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mittels Prism 6 (GraphPad Software Inc.) durchgeführt. Die Erstellung der Graphiken erfolgte ebenfalls mit Prism 6, sowie Microsoft® Excel® für Mac 2011.

Die Werte sind angegeben als Durchschnitt +/- der Standardabweichung.

Die erhobenen Werte wurden auf die Normalverteilung mittels des D'Agostini & Pearson Tests geprüft. Bei vorhandener Normalverteilung wurde ein Vergleich mittels T-Test durchgeführt. Bestand keine Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-Test angewandt um die Werte zu vergleichen. Die Signifikanzschwelle betrug in allen Fällen $p=0,05$.

Das angewandte Kaplan-Meier-Verfahren wurde um den Logrank-Test erweitert, um die Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Gruppen zu vergleichen.

2.5 Übersicht der Datenerhebung

Aus der Gesamtheit aller entnommenen Laborwerte wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten folgende Parameter ausgewertet:

- Kreatinin [mg/dl]
- GFR [ml/min]
- Bilirubin [mg/dl]
- Aspartat-Aminotransferase (AST) [U/l]
- Alanin-Aminotransferase (ALT) [U/l]
- Laktatdehydrogenase (LDH) [U/l]

Im Kollektiv II, welches eine ECLS-Therapie vor der LVAD-Implantation erhielt, wurden die letzten Werte vor der ECLS-Therapie mit den letzten Werten vor der LVAD-Implantation verglichen. Somit sollte der Effekt der kurzfristigen mechanischen Herzunterstützung auf die Organfunktionen beschrieben werden.

Ferner wurden die oben genannten Parameter zwischen den Kollektiven I und II verglichen. Hierbei soll die Auswirkung einer Vorbehandlung durch ECLS-Therapie auf eine folgende LVAD-Implantation gegenüber einer direkten Implantation gezeigt werden.

Die beiden Kollektive wurden zu folgenden Zeitpunkten miteinander verglichen:

- Aufnahme im UKT
- Vor LVAD-Implantation
- Fünf Tage nach LVAD-Implantation

Der Zeitpunkt „Aufnahme im UKT“ wurde repräsentiert durch den ersten Wert nach Aufnahme in das UKT.

Der Zeitpunkt „Vor LVAD-Implantation“ wurde definiert durch den letzten Wert vor LVAD-Implantation, jedoch mindestens innerhalb 12 Stunden vor Operation.

Die Werte für den Zeitpunkt „Fünf Tage nach LVAD-Implantation“ wurden durch eine Blutentnahme am fünften Tag nach Implantation dargestellt. Erfolgte an diesem Tag mehrere Laborkontrollen, wurde der Tagesdurchschnitt der einzelnen Werte angegeben.

Um den Einfluss einer Dialyse auf die Nierenwerte, respektive Kreatinin und GFR zu den jeweiligen Zeitpunkten auszuschließen, wurden die Patienten unter Dialyse nicht in die Auswertung der Nierenparameter miteinbezogen.

Um mögliche Einflüsse der verschiedenen Therapieregime auf die Aufenthaltsdauer von Patienten im Krankenhaus zu analysieren, wurden folgende Parameter in Tagen erhoben und verglichen:

- Gesamtliegedauer
- Gesamtliegedauer auf Intensivstation
- Liegedauer auf Intensivstation nach LVAD Implantation
- Gesamtliegedauer nach LVAD Implantation

Anhand der letzten Pulmonalkatheteruntersuchung, vor der Implantation des LVAD, wurden in beiden Kollektiven folgende Parameter erhoben:

- | | |
|--|-------------------------|
| - HI | [l/min/m ²] |
| - Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mean PAP) | [mmHg] |
| - Systolischer Pulmonalarterieller Druck (PAP sys) | [mmHg] |
| - PCWP | [mmHg] |
| - Zentralvenöser Druck (ZVD) | [mmHg] |
| - Herzfrequenz | [1/min] |
| - Systolischer Blutdruck | [mmHg] |
| - Diastolischer Blutdruck | [mmHg] |
| - Arterieller Mitteldruck | [mmHg] |

Wurde die Untersuchung unter ECLS-Therapie durchgeführt, wurde hierzu, wenn möglich, eine Reduktion des Flusses auf 1l/min oder ein kompletter Pumpenstopp vorgenommen.

Die letzte transthorakale Echokardiografie vor der LVAD-Implantation wurde in beiden Gruppen analysiert, um das Risiko eines Rechtsherzversagens einschätzen zu können. Hierzu wurden folgende Parameter erhoben:

- LVEF [%]
- Notwendigkeit einer rechtsventrikulären Unterstützung [Ja / Nein]
- Kurze / Lange Achse [Einheitsfreier Wert]
- Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (RVEDD) [mm]
- Durchmesser des rechten Vorhofs (RA) [mm]
- Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) [mm]
- QRS-Komplex > 120 ms [Ja / Nein]

Tab. 1: Übersicht der erhobenen Parameter

Focus	Erhobener Parameter	Kollektiv I	Kollektiv II
Aufnahmelabor	Kreatinin [mg/dl]	n = (20 / 22)	n = (15 / 15)
	GFR [ml/min]	n = (21 / 22)	n = (14 / 15)
	Bilirubin [mg/dl]	n = (20 / 22)	n = (15 / 15)
	AST [U/l]	n = (22 / 22)	n = (15 / 15)
	ALT [U/l]	n = (20 / 22)	n = (15 / 15)
Letztes Labor vor ECLS-Anlage	Kreatinin [mg/dl]	entfällt	n = (12 / 15)
	GFR [ml/min]	entfällt	n = (11 / 15)
	Bilirubin [mg/dl]	entfällt	n = (14 / 15)
	AST [U/l]	entfällt	n = (15 / 15)
	ALT [U/l]	entfällt	n = (15 / 15)
	LDH [U/l]	entfällt	n = (15 / 15)
Letztes Labor vor LVAD	Kreatinin [mg/dl]	n = (21 / 22)	n = (12 / 15)
	GFR [ml/min]	n = (21 / 22)	n = (11 / 15)
	Bilirubin [mg/dl]	n = (14 / 22)	n = (15 / 15)
	AST [U/l]	n = (15 / 22)	n = (15 / 15)
	ALT [U/l]	n = (15 / 22)	n = (15 / 15)
Labor fünf Tage nach LVAD-Implantation	Kreatinin [mg/dl]	n = (15 / 22)	n = (15 / 15)
	GFR [ml/min]	n = (16 / 22)	n = (11 / 15)
	Bilirubin [mg/dl]	n = (19 / 22)	n = (15 / 15)
	AST [U/l]	n = (20 / 22)	n = (15 / 15)
	ALT [U/l]	n = (20 / 22)	n = (15 / 15)
Dialyse	Dialyse während ECLS-Behandlung [Ja / Nein]	entfällt	n = (3 / 15)
	Dialyse vor Beginn der LVAD-Behandlung [Ja / Nein]	n = (1 / 22)	n = (3 / 15)
	Dialyse innerhalb der letzten fünf Tage vor LVAD-Behandlung [Ja / Nein]	n = (1 / 22)	n = (3 / 15)
	Dialyse innerhalb der ersten fünf Tage nach LVAD-Behandlung [Ja / Nein]	n = (6 / 22)	n = (30 / 15)

Liegezeiten im Krankenhaus	Gesamtliegedauer	[Tage]	n = (21 / 22)	n = (15 / 15)
	Liegedauer nach LVAD-Behandlung	[Tage]	n = (21 / 22)	n = (15 / 15)
	Liegedauer Intensivstation nach LVAD-Behandlung	[Tage]	n = (21 / 22)	n = (15 / 15)
	Gesamtliegedauer auf Intensivstation	[Tage]	n = (21 / 22)	n = (15 / 15)
Hämodynamikwerte	CI	[l/min/m ²]	n = (17 / 22)	n = (8 / 15)
	mean PAP	[mmHg]	n = (19 / 22)	n = (13 / 15)
	PAP systolisch	[mmHg]	n = (19 / 22)	n = (13 / 15)
	PCWP	[mmHg]	n = (19 / 22)	n = (13 / 15)
	ZVD	[mmHg]	n = (19 / 22)	n = (14 / 15)
	Herzfrequenz	[1/min]	n = (17 / 22)	n = (13 / 15)
	Sys. Blutdruck	[mmHg]	n = (19 / 22)	n = (13 / 15)
	Dias. Blutdruck	[mmHg]	n = (19 / 22)	n = (13 / 15)
	arterieller Mitteldruck	[mmHg]	n = (14 / 22)	n = (13 / 15)
Echokardiographie	LVEF	(%)	n = (19 / 22)	n = (10 / 15)
	Notwendigkeit einer rechtsventrikulären Unterstützung		n = (19 / 22)	n = (10 / 15)
	Kurze / Lange Achse		n = (17 / 22)	n = (11 / 15)
	RVEDD	[mm]	n = (18 / 22)	n = (11 / 15)
	RA	[mm]	Nicht verwertbar	Nicht verwertbar
	TAPSE		n = (18 / 22)	n = (13 / 15)
	QRS > 120ms [Ja / Nein]		Nicht verwertbar	Nicht verwertbar

2.6 INTERMACS-Klassifikation

Die „Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support“, kurz „INTERMACS“, ist ein amerikanisches Register für Patienten mit einem mechanischen, dauerhaften Herzkreislaufunterstützungssystem.

Aus diesem Register ging die INTERMACS-Klassifikation hervor, welche als Risikoeinschätzung der unterstützten Patienten dient.

Für diese Arbeit wurden unter beiden Kollektiven die Stufen eins bis vier der INTERMACS-Klassifikation zur Einschätzung benötigt.

Tab. 2: INTERMACS-Klassifikation

INTERMACS-Level	NYHA Klassifizierung	Beschreibung	Unterstützung	Jahresüberleben mit LVAD-Therapie
I. Kardiogener Schock	IV	Hämodynamisch instabil trotz steigender Katecholamindosen und/oder mechanischer Kreislaufunterstützung bei kritischer Minderperfusion der Zielorgane (schwerer kardiogener Schock)	ECLS, ECMO, perkutane Unterstützungssysteme	52,6 +/- 5,6%
2. Zunehmende Verschlechterung trotz Inotropika	IV	Intravenöse Unterstützung durch Inotropika bei tolerablem Blutdruck, jedoch rasante Verschlechterung der Nierenfunktion, des Ernährungszustands oder Stauungszeichen	ECMO, ECMO, LVAD	63,1 +/- 3,1%
3. Stabil aber auf Inotropika angewiesen	IV	Unter geringen bis mäßigen Dosen von Inotropika stabil, jedoch aufgrund von Hypotonie darauf angewiesen; Verschärfung der Symptome oder zunehmende Verschlechterung der Nierenfunktion	LVAD	78,4 +/- 2,5%

4. Symptome in Ruhe	IV	Temporäres Aussetzen der Inotropika möglich, jedoch zeigt der Patient ein stetiges Wiederauftreten der Symptome - typischerweise mit massiver Flüssigkeitsansammlung	LVAD	78,7 +/- 3,0%
5. Belastungs-intolerant	IV	Einstellen jeglicher körperlichen Belastung, stabil in Ruhe, jedoch stetige, moderate Flüssigkeitsretention bei begleitender renaler Einschränkung	LVAD	93,0 +/- 3,9%
6. Begrenzte Belastungsfähigkeit	III	Geringfügige Einschränkung bzgl. körperlicher Belastung und keine Stauungszeichen in Ruhe. Schnelle Ermüdbarkeit bei leichter Arbeit	LVAD / LVAD als Option abwägen	
7. Platzhalter	III	Patienten der NYHA Klasse III ohne aktuelle oder kürzlich stattgefundenen instabilen Flüssigkeitsverschiebungen	LVAD als Option abwägen	

Modifiziert nach Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.(35)

Der mögliche Zusatz TCS (Temporary Circulatory Support), beschreibt hierbei Patienten, bei denen ein mechanisches kurzfristiges Herzunterstützungssystem angewandt wurde. In der untersuchten Kohorte, respektive dem Kollektiv II, erklärt sich dieser Zusatz aufgrund des ECLS-Systems, welches bei diesem Kollektiv vor der LVAD-Implantation angewandt wurde.(36)

2.7 Ethikvotum

Die in die Studie eingeflossenen Patientendaten wurden anonymisiert, sodass kein Rückschluss auf den jeweiligen Patienten möglich ist.

Dem Ethikantrag (Nr. 664/2015BO2) zur Verwendung von Patientendaten wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät und vom Universitätsklinikum Tübingen am 21.10.2015 uneingeschränkt stattgegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten ohne ECLS

Tab. 3: Übersicht Kollektiv I

Pat Nr.	Alter [Jahre]	INTER-MACS bei Aufnahme	INTER-MACS vor LVAD	Überleben [Tage]	Tage unter LVAD	Strategie	Therapieergebnis	Ätiologie Herzversagens
1	70	III	III	1731	1731	DT	Therapie andauernd	ICMP
2	77	V	V	34	34	DT	verstorben	DCM
3	68	V	V	84	84	DT	verstorben	DCM
4	39	II	II	243	243	BTT	verstorben	DCM
5	68	III	III	1541	1541	DT	Therapie andauernd	ICMP
6	34	III	III	449	449	BTD	verstorben	DCM
7	46	III	III	1474	1474	BTD	Therapie andauernd	ICMP
8	26	III	III	1473	1473	BTT	Therapie andauernd	DCM
9	62	III	III	1264	1264	DT	verstorben	DCM
10	42	III	III	1332	1332	BTT	transplantiert	ICMP
11	46	III	III	1219	1219	BTT	Therapie andauernd	ICMP
12	50	III	III	20	20	BDT	verstorben	DCM
13	60	IV	IV	1036	1036	BTC	verstorben	DCM
14	51	V	V	14	14	BTD	verstorben	DCM
15	67	V	V	14	14	DT	verstorben	ICMP

16	66	V	V	985	985	DT	Therapie andauernd	ICMP
17	76	V	V	316	316	DT	verstorben	ICMP
18	64	III	III	933	933	DT	Therapie andauernd	ICMP
19	49	V	V	555	555	BTD	verstorben	ICMP
20	53	II	II	47	47	BTD	verstorben	ICMP
21	40	III	III	8	8	BTC	verstorben	ICMP
22	70	IV	IV	921	921	DT	Therapie andauernd	ICMP

3.2 Patienten mit ECLS

Tab. 4: Übersicht Kollektiv II

Pat Nr.	Alter [Jahre]	INTER MACS bei Aufnahme	INTER MACS vor LVAD	Überleben [Tage]	Tage unter LVAD	Strategie	Therapieergebnis	Ätiologie Herzversagens
1	61	I	III TCS	1766	1766	BTT	Therapie andauernd	DCM + Myokarditis
2	49	I	III TCS	1753	1753	BTT	Therapie andauernd	Myokardinfarkt
3	41	I	II TCS	10	10	BTD	Verstorben	Myo-kardialer Tumor
4	20	II	III TCS	1599	311	BTR	Entwöhnt	Myokarditis
5	49	I	III TCS	1046	1046	BTD	Verstorben	DCM
6	49	II	III TCS	939	939	BTT	Therapie andauernd	Myokardinfarkt
7	56	I	III TCS	1410	1410	BTT	Therapie andauernd	ICMP
8	53	II	III TCS	1388	369	BTR	Entwöhnt	Myokarditis
9	47	I	III TCS	1125	1125	BTT	Therapie andauernd	DCM
10	50	I	III TCS	1123	1123	BTR	Therapie andauernd	ICMP
11	13	I	III TCS	1095	239	BTT	transplantiert	kongenitale CMP
12	56	I	III TCS	1095	1095	BTD	Therapie andauernd	DCM
13	45	I	III TCS	1072	1072	BTD	Therapie andauernd	Myokardinfarkt
14	49	I	III TCS	971	971	BTT	Therapie andauernd	Myokardinfarkt
15	54	I	III TCS	941	941	BTT	Therapie andauernd	Myokardinfarkt

3.3 Vergleich der Organfunktion innerhalb des Kollektivs II

Um den Einfluss der ECLS-Behandlung auf die Organfunktionen zu untersuchen, wurden bei den Patienten im Kollektiv II die folgenden Parameter zum Zeitpunkt vor ECLS-Implantation und vor LVAD-Implantation verglichen.

3.3.1 Nierenfunktion

Im Verlauf der ECLS-Therapie zeigte sich zu den Zeitpunkten vor ECLS-Implantation und vor LVAD-Anlage eine Reduktion des Kreatinins (unter den Patienten ohne Nierenersatzverfahren (n=12)) von 1,42 mg/dl +/- 0,57 auf 1,09 mg/dl +/- 0,76. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p = 0,084).

Die GFR zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied mit 59,83 ml/min +/- 28,13 gegenüber 98,76 ml/min +/- 68,07 (p = 0,116; n=11).

3.3.2 Leberfunktion

Die ALT fiel von 554,1 U/l +/- 686,35 auf 389,8 U/l +/- 587,42 und ist damit ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,28; n=15).

Anders verhält sich dies mit der AST der ECLS-Patienten, welche von 902,9 U/l +/- 956,28 vor der ECLS-Implantation, auf 239,53 U/l +/- 431,73 vor der LVAD-Implantation fiel und somit einen signifikanten Unterschied beschreibt (p < 0,005; n=15).

Das Bilirubin lag vor ECLS-Implantation bei 1,58 mg/dl +/- 1,3 und unmittelbar vor der Linksherzunterstützung bei 1,43 mg/dl +/- 1,39. Damit zeigt dies zu den erhobenen Zeitpunkten keinen signifikanten Unterschied (p = 0,71).

3.3.3 LDH

Die innerhalb dieser Gruppe und zu diesen Zeitpunkten ebenfalls erhobene LDH fiel von 1275,13 U/l +/- 926,91 signifikant auf 587,33 U/l +/- 344,28 (p < 0,001; n=15).

3.4 Vergleich der Kollektive I und II

Um die Organfunktionen der Patienten mit einer vorhergehenden ECLS-Unterstützung (Kollektiv II) mit denen, welche primär mit einem Linksherzunterstützungssystem versorgt wurden (Kollektiv I) zu vergleichen, wurden die Laborwerte der Patienten beider Kollektive bei Aufnahme, kurz vor LVAD-Implantation, sowie am fünften Tag nach der Implantation untersucht.

3.4.1 Nierenwerte

Die Patienten des Kollektivs mit vorhergehender ECLS-Therapie (Kollektiv II) zeigten bei Aufnahme einen Kreatininwert von 1,38 mg/dl +/- 0,48 (n= 15) und eine GFR von 60,79 ml/min +/- 25,89 (n=14). In der Gruppe der primär mit einem LVAD versorgten Patienten (Kollektiv I) zeigten sich die Kreatininwerte bei Aufnahme mit 1,3 mg/dl +/- 0,39 (n=20) und die GFR mit 63,91 ml/min +/- 23,53 (n=21). Somit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven zum Zeitpunkt der Aufnahme in unser Zentrum (Kreatinin: p = 0,569; GFR: p = 0,714).

Zum Zeitpunkt kurz vor der Implantation des LVAD-Systems zeigten sich für die Patienten mit vorhergehender ECLS-Therapie Kreatininwerte von 1,09 mg/dl +/- 0,76 und einer GFR mit 98,76 ml/min +/- 68,07. Somit zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied gegenüber den Patienten, die primär ein LVAD erhielten. Diese Patienten hatten zum Zeitpunkt der Implantation ein Kreatininwert von 1,07 mg/dl +/- 0,33 (n=12; p = 0,428) und eine GFR von 76,71 ml/min +/- 25,54 (n=11; p = 0,548).

Zum Zeitpunkt fünf Tage nach Implantation des LVAD, ergaben sich für das Kreatinin im Kollektiv II 1,07 mg/dl +/- 0,52 gegenüber 1,11 mg/dl +/- 0,68 im Kollektiv I (p = 0,876) und für die GFR 89,69 ml/min +/- 53,31 (Kollektiv II) gegenüber 89,08 ml/min +/- 48,18 (Kollektiv I) mit p = 0,92 ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

3.4.2 Leberwerte

Die Leberwerte zu diesen drei Zeitpunkten zeigten sich wie folgt:

Im Kollektiv II, der Gruppe von zuerst ECLS versorgten Patienten, zeigte sich bei Aufnahme ein Bilirubinwert von 1,83 mg/dl +/- 1,36 gegenüber einem Bilirubinwert von 1,72 mg/dl +/- 1,55 der Gruppe der direkt LVAD-Implantierten und war somit nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,91$).

Anders verhielt es sich mit der AST und der ALT zum Zeitpunkt der Aufnahme. Sowohl die AST mit 557,9 U/l +/- 433,9 (Kollektiv II) zu 156,9 U/l +/- 412,4 (Kollektiv I) mit $p < 0,0001$, als auch die ALT mit 416,5 U/l +/- 476,2 (Kollektiv II) zu 80,05 U/l +/- 119,7 in Kollektiv I zeigten sich signifikant unterschiedlich ($p < 0,0003$).

Beide Parameter waren somit signifikant höher in der Gruppe der mit ECLS unterstützen Patienten.

Direkt vor LVAD-Implantation beider Gruppen ergab sich für das ECLS-Kollektiv (Kollektiv II) ein Bilirubin von 1,56 mg/dl +/- 1,43 zu 2,05 mg/dl +/- 1,79 des Kollektivs I ($p = 0,47$).

Die AST hingegen zeigte signifikant höhere Werte in der Gruppe der ECLS-Patienten mit 239,5 U/l +/- 431,7 gegenüber 43,93 U/l +/- 37,28 ($p = 0,0012$).

Die ALT ergab ebenfalls signifikant höhere Werte in dieser Gruppe (Kollektiv II) mit 389,8 U/l +/- 587,4 gegenüber 59,4 U/l +/- 90,58 ($p = 0,0006$).

Fünf Tage nach der LVAD-Implantation aller Patienten ergaben sich für das Bilirubin mit 1,73 mg/dl +/- 2 in Kollektiv II gegenüber 4,87 mg/dl +/- 5,93 in Kollektiv I ($p = 0,09$), sowie für die AST mit 81,69 U/l +/- 45,14 in Kollektiv II zu 121,7 U/l +/- 248,2 in Kollektiv I ($p = 0,3$) keine signifikanten Unterschiede.

Die ALT war in der Gruppe der Patienten mit ECLS vor LVAD-Behandlung auch zu diesem Zeitpunkt mit 90,87 U/l +/- 50,99 signifikant erhöht, gegenüber 33,73 U/l +/- 21,18 des Kollektiv I ($p < 0,0001$).

3.4.3 Pulmonalarterienkathetermessung

Zur besseren Beurteilung der Herz-Kreislaufsituation wurde in beiden Kollektiven eine Pulmonalarterienkatheteruntersuchung durchgeführt.

In der Gruppe der zuerst ECLS versorgten Patienten (Kollektiv II) ergaben sich bezüglich des ZVD mit 11,79 mmHg +/- 4,26, dem systolischen Blutdruck mit 95,69 mmHg +/- 13,21, dem diastolischen Blutdruck mit 63,31 mmHg +/- 11,55 und einem arteriellem Mitteldruck von 73,54 mmHg +/- 10,88, gegenüber dem Kollektiv mit primärer LVAD-Versorgung (Kollektiv I) keine signifikanten Unterschiede.

Im Kollektiv I betragen die Werte beim ZVD 11,42 mmHg +/- 3,27 ($p = 0,618$), des systolischen Blutdruckes 113,5 mmHg +/- 30,46 ($p = 0,089$), des diastolischen Blutdruckes 63,95 mmHg +/- 15,76 ($p = 0,992$) und des arteriellen Mitteldruckes 80,86 mmHg +/- 19,98.

Der Herzindex ist im Kollektiv II durch 2,22 l/min/m² +/- 0,87 gegenüber über 1,64 l/min/m² +/- 0,45 des Kollektivs I signifikant höher ($p = 0,034$).

Auch die Herzfrequenz (HF) ist im Vergleich der beiden Gruppen höher im Kollektiv II mit 99,77 +/- 22,04 Schlägen pro Minute gegenüber 85,65 +/- 13,44 Schlägen pro Minute in Kollektiv I ($p = 0,033$).

Die vorerst ECLS versorgten Patienten zeigten in der Untersuchung einen signifikant geringeren pulmonalarteriellen Mitteldruck (Mean PAP) mit 22,77 mmHg +/- 10,68 gegenüber dem Kollektiv I mit 39,58 mmHg +/- 11,86 ($p = 0,0002$).

Der systolische pulmonalarterielle Druck zeigte sich daraufhin ebenfalls mit signifikant niedrigeren Werten im Kollektiv II mit 33,46 mmHg +/- 13,8 zu 60,58 mmHg +/- 22,85 des Kollektivs I ($p = 0,0004$).

Ebenso ist der Lungenkapillaren-Verschlussdruck (PCWP) mit 17,23 mmHg +/- 7,96 in der Gruppe der ECLS-Patienten signifikant niedriger gegenüber der primär LVAD implantierten Kohorte mit 27,32 mmHg +/- 6,78 ($p = 0,001$).

3.4.4 Transthorakale Echokardiographie

Zur Einschätzung der strukturellen und funktionellen Situation wurde in beiden Kollektiven eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt.

Hierbei wurde kein signifikanter Unterschied der Kollektive anhand der erhobenen Parameter festgestellt.

Kollektiv II zeigte in der S/L-Achse einen Wert von $0,46 \pm 0,1$ gegenüber $0,51 \pm 0,1$ des Kollektivs I ($p = 0,17$) sowie eine TAPSE von $14,47 \pm 4,5$ im Vergleich zu $15,33 \pm 3,74$ des Kollektivs I ($p = 0,24$).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ergab in der Gruppe der extrakorporal unterstützten Patienten einen Wert von $18,45 \% \pm 6,35$ ($n=10$) gegenüber $17,63 \% \pm 3,86$ des Kollektivs I ($n=19$; $p = 0,84$).

Der rechtsventrikuläre enddiastolische Durchmesser zeigte sich mit $40,45 \text{ mm} \pm 11,01$ im Kollektiv II ($n=11$), gegenüber $47,17 \text{ mm} \pm 11,96$ des Kollektivs I ($n=18$; $p = 0,18$) als nicht signifikant niedriger.

Die RV-Dysfunktion, im Sinne der Notwendigkeit einer zusätzlichen rechtsventrikulären mechanischen Unterstützung, ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Allein im Kollektiv der primär LVAD versorgten Patienten kam es zu einem Fall der zusätzlichen rechtsventrikulären Versorgung.

Die S/L-Achse wurde im Kollektiv II mit $0,47 \pm 0,1$ ($n=11$) gegenüber dem Kollektiv I mit $0,52 \pm 0,1$ ($n=17$) abgebildet. Der Unterschied ist hierbei ebenfalls nicht signifikant ($p=0,171$).

Die TAPSE ergab im Kollektiv II durchschnittlich $14,5 \text{ mm} \pm 4,5$ ($n=13$). Gegenüber Kollektiv I mit $15,3 \text{ mm} \pm 3,7$ zeigte sich auch hierbei kein signifikanter Unterschied ($n=18$; $p= 0,241$).

Die Ergebnisse der verschiedenen Liegezeiten, d.h. Gesamtliegedauer, Liegedauer nach LVAD-Implantation, Liegedauer auf Intensivstation nach LVAD-Implantation und Gesamtliegedauer auf Intensivstation ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven.

Die Gesamtliegedauer nach LVAD-Implantation ergab 30,52 Tage +/- 13,49 verglichen mit 31,79 Tage +/- 19,86 der direkt LVAD implantierten Gruppe (p = 0,7).

Die Liegedauer auf der Intensivstation nach LVAD Implantation des Kollektivs II ergab 16,17 Tage +/- 11,66 gegenüber 18,14 Tage +/- 19,94 des Kollektivs I (p = 0,7).

Die Gesamtliegedauer auf Intensivstation betrug für die Gruppe der mittels ECLS vorbehandelten Patienten 23,31 Tage +/- 11,99, gegenüber dem Kollektiv I mit 20,43 Tage +/- 20,72 (p = 0,09).

Die Gesamtliegedauer im Krankenhaus betrug für Kollektiv II 37,66 Tage +/- 14,04, im Vergleich zu 39,87 Tage +/- 20,9 des Kollektivs I (p = 0,97).

3.4.5 Überleben

Das Kollektiv der ECLS-Vorversorgten Patienten zeigte sowohl im 1-Jahres-Überleben, als auch im 2-Jahres-Überleben, zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups 93,3% (14 von 15). (siehe Abb. 1)

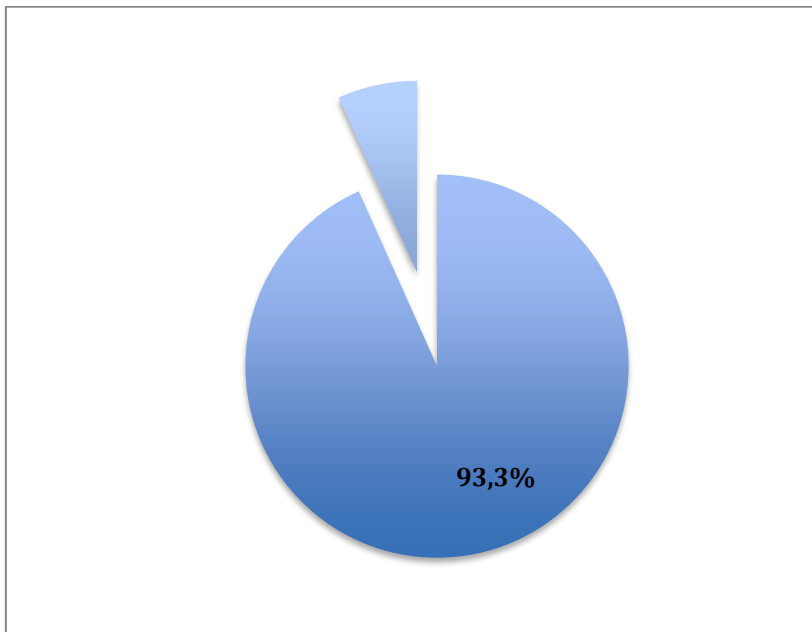


Abb. 1: 1-Jahres-Überleben Kollektiv II

Dieses Ergebnis blieb konstant für das kürzeste Intervall eines überlebenden Patienten in beiden Kollektiven, d.h. zwischen dem Zeitpunkt der LVAD-Implantation und dem letzten Follow-Up. Dieses Intervall betrug 921 Tage.

Vergleichsweise ergab das 1-Jahres-Überleben in der Gruppe der primär LVAD versorgten Patienten 59,1% (13 aus 22). (siehe Abb. 2)

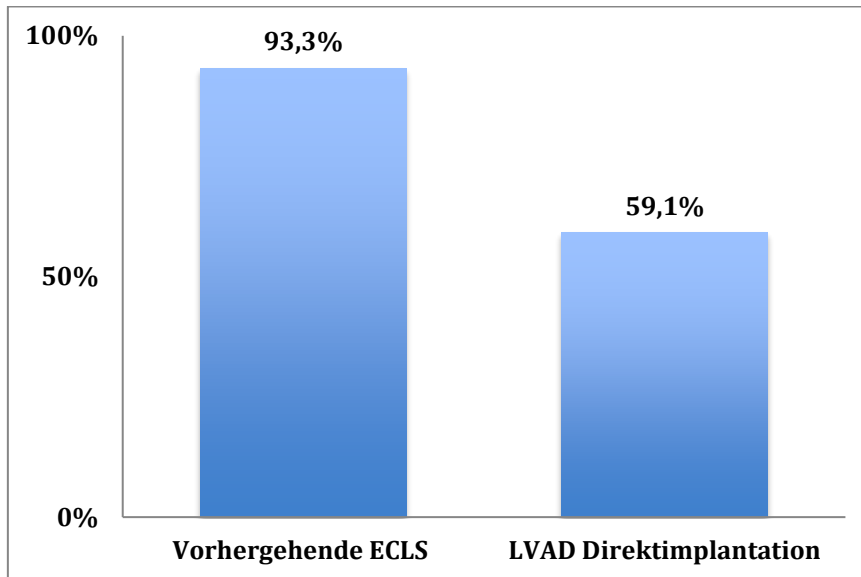


Abb. 2: 1-Jahres-Überleben im Vergleich

Das 2-Jahres-Überleben betrug hierbei 50% (11 aus 22). (siehe Abb. 3)

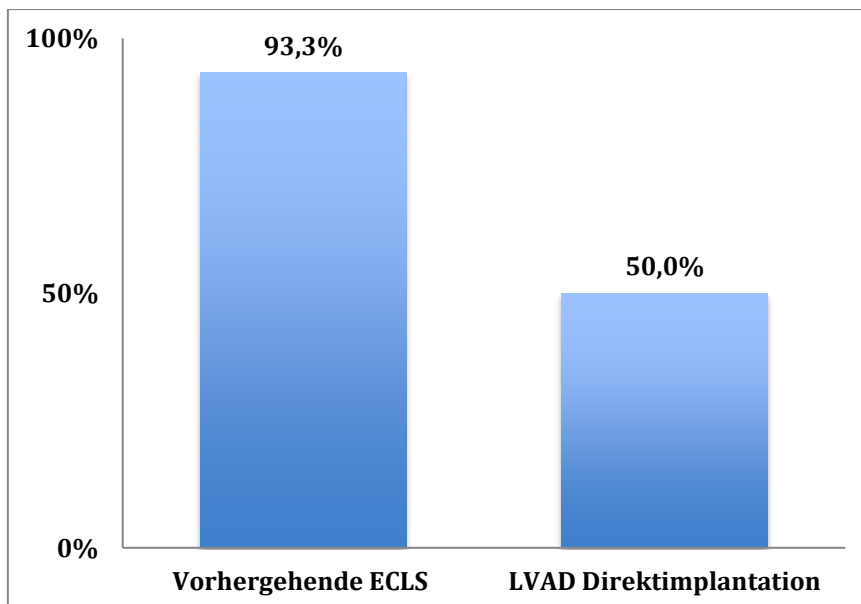


Abb. 3: 2-Jahres-Überleben im Vergleich

Im Intervall von 921 Tagen konnte im Kollektiv I ein Überleben von 40,9% verzeichnet werden.(36) (siehe Abb. 4)

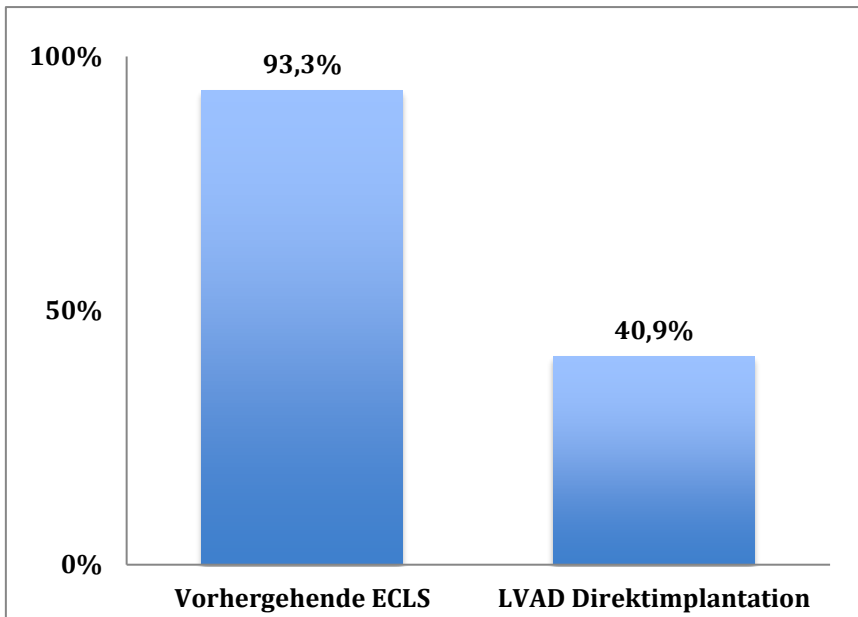


Abb. 4: Überleben nach 921 Tagen im Vergleich

Abbildung 5 zeigt den signifikanten Unterschied im Überleben beider Kollektive ($p = 0,0079$).

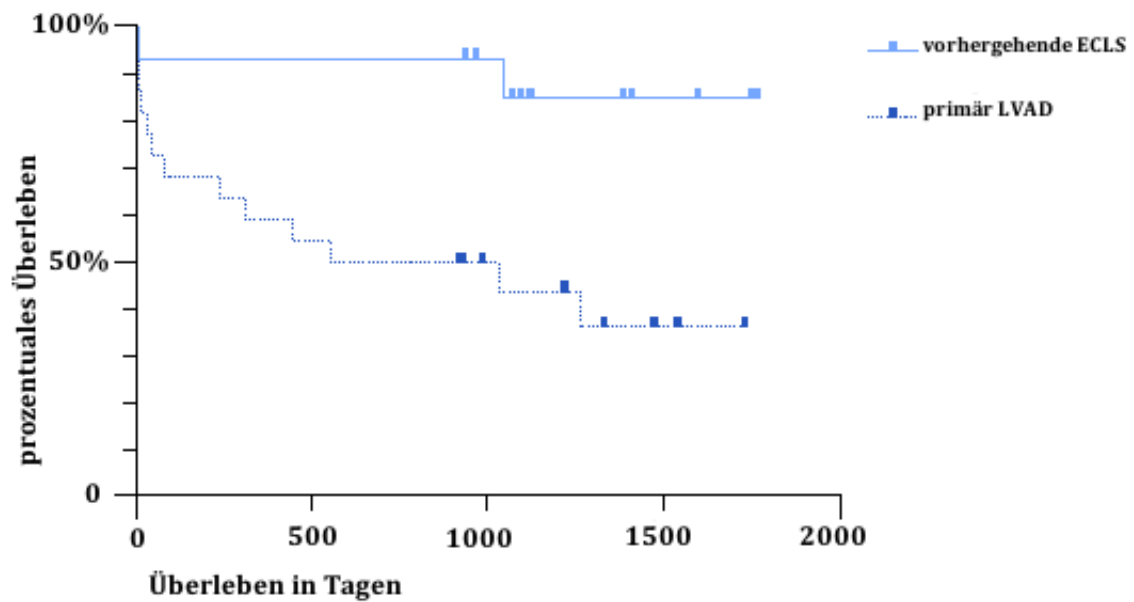


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve der Kollektive I & II

4 Diskussion

Unsere Studie zeigt ein zufriedenstellendes Ergebnis im Bezug auf das Überleben für LVAD versorgte Patienten mit vorangegangener ECLS-Unterstützung. Zudem kam es bei keinem dieser Patienten zu einem Rechtsherzversagen bzw. der Notwendigkeit einer artifiziiellen rechtsventrikulären Unterstützung.

Trotz der initial sehr eingeschränkten Prognose für die Patienten mit ECLS-Versorgung, zeigt sich im Vergleich zu der zweiten Gruppe von Patienten, die ohne vorhergehende ECLS-Therapie mit einem LVAD versorgt wurden, eine höhere Überlebenschwarscheinlichkeit im betrachteten Zeitraum.

Nicht allein das Outcome der beiden Kollektive legt den Hinweis nahe, dass die vorhergehende ECLS-Therapie den Zustand von kritisch kranken Patienten dahingehend stabilisiert, dass sie kein schlechteres Überleben nach LVAD-Implantation zeigen, als Patienten ohne Notwendigkeit einer vorhergehenden ECLS-Unterstützung. Der INTERMACS-Score zeigt nach der ECLS-Versorgung, direkt vor der LVAD-Implantation, eine deutliche Besserung bei allen Patienten. Dieser Score ist mit Berücksichtigung der akuten Versorgung ein legitimes Mittel zur Vorhersage der Überlebenschwarscheinlichkeit. (37)

Der Wechsel von einer kurzzeitigen mechanischen Kreislaufunterstützung (MCS) zu einer dauerhaften LVAD-Versorgung wurde ebenfalls von Mohite et al. beschrieben. Hier zeigt sich ein vergleichbares Überleben von 6 aus 8 Patienten über den Zeitraum eines Jahres. (38) Im Vergleich kam es hierbei zu einer relativ langen Versorgung durch die kurzfristige MCS vor LVAD-Versorgung und das verwendete Centrimag diente in allen Fällen als VAD und nicht als ECLS. Für diese zentrale Kanülierung erfolgte bereits eine Thorakotomie. Dieser Ansatz ist entsprechend nicht durchführbar für akut inoperable Patienten. Für diese Patientengruppe ist eine schnelle perkutane Kanülierung auf der Intensivstation oder im Herzkatheterlabor vorteilhaft.

Eine veröffentlichte Fallreihe beschreibt neun Patienten, bei welchen der Wechsel von ECLS zum LVAD überlappend vollzogen wurde. Hierzu wurde

innerhalb der ersten Stunden nach LVAD-Implantation der Fluss über die ECLS langsam reduziert und konsekutiv über das LVAD gesteigert. Aufgrund eines Rechtsherzversagens in drei Fällen, wurde die ECLS mehr als einen Tag weitergeführt. Von diesen verstarb ein Patient innerhalb der ersten Woche nach ECLS-Entwöhnung an einer Sepsis. Ein Langzeit-Follow-Up ist nicht publiziert. (39)

In unserer Studie wurden alle Patienten bereits zum Ende der LVAD-Implantation und vor LVAD-Unterstützung von der ECLS entwöhnt. Dies erfolgte nach präoperativer Evaluation der Kreislaufsituation bzw. dem Nachweis einer suffizienten rechtsventrikulären Funktion durch Pumpenreduktion oder Pumpenstopps. Durch dieses Prozedere konnte ein Rechtsherzversagen nach Beginn der LVAD-Unterstützung gänzlich vermieden werden.

Das Erreichen einer zumindest ausreichenden Funktion des rechten Herzens, als Voraussetzung für den Progress in Richtung LVAD-Unterstützung, könnte in der Entlastung durch das vorrangegangene extrakorporale System liegen.

Leider war es in der Akutsituation vor ECLS aufgrund des Umfangs nicht möglich, eine objektive Risikoeinschätzung für ein mögliches Rechtsherzversagen im Verlauf zu erheben. Fitzpatrick et al. beschreiben hierfür einen möglichen Algorithmus aus Herzindex, rechtsventrikulärem Schlagarbeitsindex, schwerer preoperativer rechtsventrikulären Einschränkung, Serumkreatinin, Voroperationen am Herzen, sowie systolischem Blutdruck. (40)

Diese konnten in unserem Kollektiv nur unter ECLS Pumpenstopps bzw. Pumpenreduktion bestimmt werden. Somit haben wir keine Aussage über den Verlauf der rechtsventrikulären Funktion unter ECLS-Therapie.

Abdeen et al. beschreibt eine Gruppe von 40 Patienten mit LVAD-Versorgung und vorrangegangener ECLS, unter denen 23 einen kardiopulmonalen Bypass beim Wechsel der Systeme erhielten.(41) Die anderen 17 Patienten erhielten dies nicht. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied im Bezug auf das Überleben gezeigt werden. Dieses lag bei unter 60% innerhalb des ersten Jahres. Unsere Studie zeigte ein Überleben von 93,3 % (14 aus 15) innerhalb des ersten Jahres mit einem INTERMACS von III TCS dieser 14 Patienten vor LVAD-Implantation. Abdeen et al. nannte keine INTERMACS-Einteilung vor LVAD-

Implantation, jedoch ist anzunehmen, dass der Eingriff auch vorgenommen wurde, wenn keine Stabilisierung unter ECLS eingetreten war.

Eine von Riebandt et al. publizierte Kohorte beschreibt ein vergleichbares Überleben zum Kollektiv II in dieser Arbeit. Das 1-Jahres-Überleben betrug bei Riebandt et al. 86,4 %. Die Fortführung der ECLS zur rechtsventrikulären bzw. pulmonalen Unterstützung war jedoch in 68,2 % der Patienten notwendig.(42) Auch der Gesamtaufenthalt im Krankenhaus, sowie die Gesamtliegezeit auf Intensivstation ist im Vergleich zu unserem Kollektiv nahezu doppelt so lang. Dies könnte möglicherweise an einer kürzeren Unterstützung durch die ECLS und damit schlechteren rechtsventrikulären Erholung vor LVAD-Implantation liegen.

Relevant ist jedoch, dass es sich dort um ein initial prognostisch schlechteres Kollektiv, mit ausschließlich INTERMACS-Level I handelt, was sich auch im Vergleich der Nieren- und Leberwerte widerspiegelt.

In unserer Studie sind 80% der Patienten im Kollektiv II INTERMACS I, sowie 20% INTERMACS II.

Der, von Riebandt et al. erwähnte, Anstieg des Bilirubins unter ECLS-Therapie konnte in unsere Studie nicht beobachtet werden. Dies spricht eher für das schwerere Schockgeschehen als Ursache des Bilirubinanstiegs in seiner Kohorte, als eine Hämolyse durch die ECLS-Therapie an sich.

Die aufeinander folgende Verwendung von ECLS auf LVAD ist ebenfalls von Scherer et al. (43) beschrieben. Aufgrund von Rechtsherzversagen wurde hier in allen Fällen die Therapie mittels ECLS nach LVAD-Implantation angewendet.

In 6 von 10 Patienten bestand die ECLS-Unterstützung bereits vor LVAD-Versorgung. Ein detailliertes Langzeit Follow-Up liegt hier nicht vor, jedoch ist ohne einen definitiven Zeitrahmen zu nennen beschrieben, dass 40% der Patienten unter LVAD-Unterstützung verstarben.

Geht man bei dieser Zahl von einem 1-Jahres-Überleben aus, ist dieses Ergebnis eher schlecht. Die Dauer der ECLS-Therapie wird hier mit 8 ± 4 Tagen angegeben, wobei acht Patienten erst drei Tage nach der LVAD-Implantation von der ECLS entwöhnt wurden und weitere zwei Patienten erst vier Tage danach. Somit ist die reine Dauer unter ECLS zwar mit unserer Studie vergleichbar ($7,5 \pm 2,5$), repräsentiert jedoch in unserem Fall ausschließlich die Zeit vor LVAD-Unterstützung. Die ECLS-Versorgung vor LVAD-Implantation ist in unserem Kollektiv demnach erheblich länger. Zudem erfolgten regelmäßige sonographische Lagekontrollen der venösen Kanüle, was bei Scherer et al. ausschließlich durch Surrogatparameter beschrieben ist.

Im Vergleich scheint demnach das in der hier beschriebenen Studie verwendete Prozedere, das heißt ohne zeitliche Überlappung der Systeme, als durchaus legitim um einem Rechtsherzversagen vorzubeugen.

Zudem bietet es ein geringeres Risiko von Komplikationen in Bezug auf die Blutgerinnung, insbesondere das Vermeiden von sehr niedrigen Flussraten des LVAD durch einen gleichzeitig konkurrierenden ECLS-Fluss.

Somit wird der linke Ventrikel einerseits entlastet, erhält jedoch weiterhin genug Volumen, um einen überproportionalen Sog und eine konsekutive Linksverlagerung des Septums zu verhindern. Eine suffiziente Teilnahme an der rechtsventrikulären Funktion bleibt durch das Vermeiden des zeitgleichen Einsatzes der Systeme bestehen.

Kommt es nach LVAD-Implantation dennoch zum rechtsventrikulären Versagen, ist deshalb ein zusätzliches rechtsventrikuläres Unterstützungssystem dem ECLS vorzuziehen. Die bestmögliche Entlastung beider Ventrikel während der ECLS-Unterstützung scheint jedoch einen Hauptfaktor darzustellen.

Dazu sollte die korrekte Lage der venösen Kanüle in jedem Fall bei der Implantation zum Beispiel durch Echokardiographie oder auch durch Durchleuchtung im Herzkatheterlabor kontrolliert werden.

Bei suffizienter Entlastung scheint dies dem rechten Ventrikel die Zeit zu geben, sich von der Belastung des kardiogenen Schocks zu erholen.

Diese Annahme wird durch die Beobachtung von fehlendem Rechtsherzversagen des Kollektiv II (Patienten, die nach vorhergegangener ECLS-Therapie ein LVAD erhielten) in der vorliegenden Studie gestützt.

Diese Methode könnte ein möglicher Weg sein, um Patienten zur alleinigen linksventrikulären Unterstützung zu führen, welche ansonsten unter kardiogenem Schock viel öfter eine biventrikuläre Unterstützung benötigen würden, mit allen damit verbundenen Nachteilen.

Die eingangs mit ECLS versorgten Patienten zeigten ein 1-Jahres-Überleben von 93,3 % (14 aus 15). Diese 14 Patienten überlebten im Minimum 941 Tage, mit einem Maximum zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups von 1766 Tagen. Ein Patient verstarb nach 1046 Tagen. Zwei der 13 Überlebenden konnten bis zum letzten Follow-Up vom LVAD entwöhnt werden, ein zusätzlicher Patient konnte einer Herztransplantation zugeführt werden.

Dem gegenüber steht das direkt mit einem LVAD versorgte Kollektiv mit einem 1-Jahres-Überleben von 59,1 % (13 aus 22). Diese 13 Patienten hingegen überlebten zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups im Minimum 449 Tage, bei einem Maximum von 1731 Tagen.

Das Überleben der beiden Kollektive ist hierbei signifikant unterschiedlich.

Das ist deshalb so interessant, weil die Patienten der beiden Kollektiven mit Blick auf die INTERMACS-Klassifikation und dem damit verbundenem Risiko, innerhalb eines Jahres zu versterben, eine unterschiedliche Ausgangssituation haben.

Dennoch zeigen Patienten mit vorrangegangener ECLS Therapie (Kollektiv II), bezogen auf die erhobenen Transaminasen, durchgehend höhere Werte. Erst nach LVAD-Implantation zeigt allein die AST keinen Unterschied mehr zwischen den Kollektiven. Das ließe sich durch das Schockgeschehen erklären. Dem gegenüber steht jedoch ein zu allen Zeitpunkten unverändertes Bilirubin beider Gruppen, sowie kein Unterschied in den erhobenen Nierenparametern unter Berücksichtigung von Nierenersatzverfahren. Hier wäre aufgrund des unterschiedlichen INTERMACS-Level zumindest bei Aufnahme ein signifikanter

Unterschied zu erwarten gewesen. Möglicherweise konnten die Folgen des Schocks durch eine frühe ECLS-Implantation gemildert werden.

Die letzte Pulmonalkatheteruntersuchung vor LVAD zeigte bei den ECLS unterstützten Patienten nachvollziehbare Unterschiede von pulmonarteriellem systolischem Druck und Mitteldruck, sowie des PCWP im Vergleich zu den nicht ECLS unterstützten Patienten. Diese Unterschiede zeigten sich, obwohl bei fünf Patienten über die Dauer der Untersuchung die ECLS reduziert (Flussrate zwischen 1-1,5l/min.) und in einem Fall gänzlich gestoppt werden konnte.

Die hierbei niedrigeren Werte in der ECLS unterstützten Gruppe begründen sich auf der Volumenreduktion und der konsekutiven Druckreduktion des pulmonalen Kreislaufs und sind möglicherweise ein Kriterium für den Erfolg der Therapie.

Auch der höhere Herzindex lässt sich aufgrund der artifiziell verbesserten Kreislaufsituation durch die ECLS erklären.

Die in beiden Gruppen untersuchte letzte transthorakale Echokardiographie vor LVAD-Implantation ergab in keinem der untersuchten Parameter einen signifikanten Unterschied. Die Ejektionsfraktion war in beiden Kollektiven mit unter 19% deutlich reduziert, aber aufgrund des initialen Herzversagens war dies auch nicht anders zu erwarten. Das zeigt, dass die Patienten, welche in dieser Studie ein LVAD nach ECLS-Therapie erhielten, die Patientensubgruppe darstellen, die unter ECLS-Unterstützung keine Erholung der linksventrikulären Funktion zeigten. Dies gilt ebenfalls für die pathologischen Werte des RVEDD und der TAPSE. Diese deuten auf eine Rechtsherzbelastung hin, welche sich durch die Grunderkrankung, z.B. einer DCM oder der terminalen Herzinsuffizienz, erklären lässt.(44)

Es ist besonders anzumerken, dass es auch keinen Unterschied zwischen den Kollektiven bei der postoperativen Liegezeit gab. Dies gilt weder für die Verweildauer auf der Intensivstation noch für die Gesamtzeit des Aufenthaltes.

All dies ist in Zusammenschau mit dem Gesamtüberleben überraschend, da man aufgrund der unterschiedlichen Ausgangssituation und der damit verbundenen Prognose durch den INTERMACS-Score, mit einem schlechteren Ergebnis für die ECLS-versorgten Patienten hätte rechnen können. Mit Hinblick auf den Altersdurchschnitt der beiden Gruppen von 55,6 Jahren gegenüber 46,5 Jahren, wird dies jedoch teilweise relativiert.

4.1 Limitationen

Dieser Vergleich zwischen zwei Gruppen mit 15 bzw. 22 Patienten wurde retrospektiv und nicht-randomisiert durchgeführt.

Sehr große Patientenzahlen bzw. ein randomisiertes prospektives Studiendesign sind aufgrund der vergleichsweise seltenen Indikation einer ECLS-Therapie vor einer LVAD-Implantation, sowie der akuten Notwendigkeit der Behandlung, auch in Zukunft nicht zu erwarten.

Die Aussagekraft dieser Arbeit ist aufgrund der kleinen Kollektive, des unterschiedlichen Altersdurchschnitt und des retrospektiven Designs limitiert.

Ebenfalls war es uns nicht möglich, retrospektiv die Albuminlevel der Patienten zu erheben. Critsinelis et al. beschreibt in einer Studie mit 526 Patienten jedoch eine signifikante Korrelation von niedrigen Albuminwerten vor LVAD-Implantation und niedrigerer Überlebenswahrscheinlichkeit.⁽⁴⁵⁾ Go et al kann in seiner Studie von 200 Patienten mit LVAD-Implantation diesen Bezug nicht signifikant nachweisen, misst jedoch ebenfalls schlechtere Prognosen für die Kollektive mit erniedrigtem Albumin. Postoperatives Nierenversagen und ein verlängerter Krankenhausaufenthalt waren bei niedrigerem Albumin signifikant erhöht.⁽⁴⁶⁾

Ob sich dies auf das Prozedere mit vorrangegangener ECLS übertragen lässt, wäre sicherlich von Interesse.

Letztendlich verhinderte die zum Teil sehr schwierige retrospektive Datenakquise, dass bestimmte Parameter nicht in Gänze aufbereitet und beleuchtet werden konnten.

5 Zusammenfassung

Als die führende Ursache für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die Herzinsuffizienz im klinischen Alltag allgegenwärtig. Hierbei beschreibt sowohl die akut, als auch die chronisch herbeigeführte, terminale Herzinsuffizienz das Endstadium dieser Erkrankung, für welche die Herztransplantation oder eine mechanische Herzkreislaufunterstützung, im Sinne eines LVAD, die Ultima Ratio darstellt.

Unser Ziel war es, mit dieser Studie die Auswirkung einer LVAD-Versorgung mit vorangegangener ECLS-Therapie zu untersuchen, um daraus Rückschlüsse auf etwaige Prognoseparameter zu ziehen oder Potential für Verbesserungen in den angewandten Therapieverfahren hervorzuheben.

Hierzu untersuchten wir einerseits eine Gruppe von 15 Patienten mit einem überwiegendem INTERMACS-Level I, welche mittels ECLS therapiert wurden.

Bei erneuter Evaluation vor LVAD-Implantation zeigte ein Großteil der Patienten ein INTERMACS-Level III TCS. Als Vergleich wurde eine Gruppe von 22 Patienten herangezogen, welche ein INTERMACS-Level zwischen II und IV vorwiesen und ohne vorangegangene ECLS-Therapie direkt ein LVAD erhielten. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Kohortenanalyse zeigen ein besseres Überleben des Kollektivs mit vorrangegangener ECLS-Versorgung.

In dieser klinisch initial schlechteren, aber auch jüngeren Gruppe, kam es zudem zu keinem Rechtsherzversagen über den Zeitraum der gesamten Therapie.

Dies zeigt, dass es möglich war, mit Hilfe der ECLS eine Stabilisierung und Verbesserung der Situation bis zur Versorgung mittels LVAD zu erreichen.

Aufgrund der kleinen Patientenzahl ist die Aussagekraft dieser Studie allein jedoch limitiert und weitere größere Studien und/oder Metaanalysen sind notwendig, um eine optimale klinische Behandlung von Patienten vor einer LVAD-Implantation weiter zu beschreiben.

Liste der Veröffentlichungen

Folgende Veröffentlichung entstand in Zusammenhang mit dieser Dissertation:

„Extracorporeal life support prior to left ventricular assist device implantation leads to improvement of the patients INTERMACS levels and outcome“

D. Schibilsky, C. Haller, B. Lange, B. Schibilsky, H. Haeberle, P. Seizer, M. Gawaz, P. Rosenberger, T. Walker, C. Schlensak
Online Publiziert: 30.03.2017 PLoS ONE 12(3): e0174262.
(<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174262>)

Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Übersicht der erhobenen Parameter</i>	<i>26</i>
<i>Tab. 2: INTERMACS-Klassifikation</i>	<i>29</i>
<i>Tab. 3: Übersicht Kollektiv I</i>	<i>32</i>
<i>Tab. 4: Übersicht Kollektiv II</i>	<i>34</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: 1-Jahres-Überleben Kollektiv II</i>	<i>41</i>
<i>Abb. 2: 1-Jahres-Überleben im Vergleich</i>	<i>42</i>
<i>Abb. 3: 2-Jahres-Überleben im Vergleich</i>	<i>42</i>
<i>Abb. 4: Überleben nach 921 Tagen im Vergleich</i>	<i>43</i>
<i>Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve der Kollektive I & II</i>	<i>43</i>

Literaturverzeichnis

1. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. Harrison's Internal Medicine 17th edition, : Blackwell Publishing Asia; 2008. 2958 p.
2. Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2015
[Available from:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/VorsorgeRehabilitationseinrichtungen/Tabellen/HerzKreislaufInsgesamt.html>.
3. Statistisches Bundesamt. Krankenhauspatienten - Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) in Kranken-häusern nach der ICD-10 im Jahr 2015 2015
[Available from:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Kranke nhaeuser/Tabellen/20DiagnosenInsgesamt.html>.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008;29(19):2392.
5. A. S. Fauci DLK, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, J. L. Jameson and J. Loscalzo. Harrison's Internal Medicine 17th edition, : Blackwell Publishing Asia; 2008. 2958 p.
6. (ESC) ESoC, (DGK) DGfK. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz. 2016:5 - 6
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(12):1137.
8. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold; 2014. 1001 p.
9. (DGK) ESoCEDGfK. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz2016. p. 39.
10. Blum WSHE. Klinische Pathophysiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 1185 p.
11. American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of

the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):104-7.

12. American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):90.

13. Mello BH, Oliveira GB, Ramos RF, Lopes BB, Barros CB, Carvalho Ede O, et al. Validation of the Killip-Kimball classification and late mortality after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2):107-17.

14. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1287-96.

15. Britta; TRHDLKASFNSMMS. Harrison Innere Medizin. 19 ed. New York; Berlin; Stuttgart;: McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme; 2016. 4542 p.

16. Adams HA, Baumann G, Gänsslen A, Janssens U, Knoefel W, Koch T, et al. Definitionen der Schockformen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2001;36(Suppl 2):141.

17. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation.* 2008;117(5):687.

18. Adams HA, Baumann G, Gänsslen A, Janssens U, Knoefel W, Koch T, et al. Definitionen der Schockformen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2001;36(Suppl 2):141-2.

19. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation.* 2008;117(5):686.

20. (DGK) ESoCEDGfK. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz2016. p. 16 - 7.

21. (DGK) ESoCEDGfK. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz2016. p. 49.

22. (DGK) ESoCEDGfK. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz2016. p. 46 - 7.

23. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care (Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of

India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention). J Card Fail. 2015;21(6):503.

24. Kapur NK, Paruchuri V, Urbano-Morales JA, Mackey EE, Daly GH, Qiao X, et al. Mechanically unloading the left ventricle before coronary reperfusion reduces left ventricular wall stress and myocardial infarct size. Circulation. 2013;128(4):333.

25. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care (Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention). J Card Fail. 2015;21(6):503-4.

26. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9698):1351-63.

27. Trummer G, Bein B, Buerke M, Ebelt H, Groesdonk HV, Haake N, et al. Standardized terminology of mechanical heart, lung and circulatory assist devices: A recommendation of the Section „Heart and Circulation“ of the German Interdisciplinary Association of Critical Care Medicine. Applied Cardiopulmonary Pathophysiology. 2011(15):181-2.

28. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care (Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention). J Card Fail. 2015;21(6):505.

29. (ESC) ESoC, (DGK) DGfK. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz. 2016:54.

30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(12):2186.

31. Harrison Innere Medizin. 19 ed: Norbert Suttrop, Martin Möckel, Britta Siegmund,

Manfred Dietel; 2016. 4542 p.

32. unbekannt. Ergänzungsbericht zum Tätigkeitsbericht 2016. 2018.
33. Transplantierte Organe (einschließlich Lebendspende). Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 2017.
34. Anzahl der Menschen auf den Wartelisten von Eurotransplant Ende des Jahres 2016. 2017.
35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;57.
36. Schibilsky D, Haller C, Lange B, Schibilsky B, Haeberle H, Seizer P, et al. Extracorporeal life support prior to left ventricular assist device implantation leads to improvement of the patients INTERMACS levels and outcome. *Plos One*. 2017;12(3):e0174262.
37. Fitzpatrick JR, 3rd, Frederick JR, Hsu VM, Kozin ED, O'Hara ML, Howell E, et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(12):1286-92.
38. Mohite PN, Zych B, Popov AF, Sabashnikov A, Saez DG, Patil NP, et al. CentriMag short-term ventricular assist as a bridge to solution in patients with advanced heart failure: use beyond 30 days. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(5):e310-5.
39. Lebreton G, Nicolescu M, Leger P, Leprince P. Implantation of left ventricular support under extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(5):e165-7.
40. Schaffer JM, Allen JG, Weiss ES, Patel ND, Russell SD, Shah AS, et al. Evaluation of risk indices in continuous-flow left ventricular assist device patients. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(6):1889-96.
41. Abdeen MS, Albert A, Maxhera B, Hoffmann T, Petrov G, Sixt S, et al. Implanting permanent left ventricular assist devices in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: do we really need a cardiopulmonary bypass machine? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(3):542-7.
42. Riebandt J, Haberl T, Mahr S, Laufer G, Rajek A, Steinlechner B, et al. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves

outcomes of INTERMACS Level I patients receiving a permanent ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(3):486-92; discussion 92.

43. Scherer M, Sirat AS, Moritz A, Martens S. Extracorporeal membrane oxygenation as perioperative right ventricular support in patients with biventricular failure undergoing left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(6):939-44; discussion 44.

44. Muthorst S. TAPSE - Evaluierung eines neuen echokardiographischen Parameters. In: Lübeck U, editor. 2010. p. 67 - 8.

45. Critsinelis AC, Kurihara C, Kawabori M, Sugiura T, Lee VV, Civitello AB, et al. Predictive value of preoperative serum albumin levels on outcomes in patients undergoing LVAD implantation. *J Card Surg.* 2018.

46. Go PH, Hodari A, Nemeh HW, Borgi J, Lanfear DE, Williams CT, et al. Effect of Preoperative Albumin Levels on Outcomes in Patients Undergoing Left Ventricular Device Implantation. *Asaio j.* 2015;61(6):734-7.

Eigenanteilserklärung

Diese Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Schlensak, ärztlicher Direktor der Klinik für Herz-Thorax- & Gefäßchirurgie, durchgeführt.

Die Datenerhebung erfolgte anhand der digitalen Fallakten vor Ort und wurde von mir durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit, sowie die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. David Schibilsky, Oberarzt der Herz- und Gefäßchirurgie im Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen.

Teile der Arbeit gründen auf der von mir als Mitautor verfassten und unter „Liste der Veröffentlichungen“ genannten Publikation.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Datum / Unterschrift

Danksagung

Hiermit möchte ich mich in erster Linie bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. h.c. Schlensak bedanken. Neben dem Überlassen des Themas ermöglichte er mir die Teilnahme an Workshops, Vorträgen, sowie Operationen und somit jederzeit einen klinischen Bezug zu dieser Arbeit.

Dr. med. Schibilsky gebührt an dieser Stelle mein besonderer Dank für die unermüdliche Betreuung meiner Dissertation. Sein Engagement und stets sehr freundlicher Umgang war, ist und wird mir immer ein Vorbild bleiben.

Ferner gilt mein Dank PD Dr. med. Häberle, als Ansprechpartnerin in allen intensivmedizinischen Fragestellungen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Frau bedanken, für die tolle Unterstützung entlang des Weges - vielen, vielen Dank.