

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie
Direktor: Univ.- Prof. Dr. H.H. Scheld

Klinische Erfahrung mit dem Heparin-beschichteten
MicroMed DeBakey-Linksherzunterstützungssystem

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Beckmann, Anna Katharina Maria
aus Münster

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Schmid

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. G. Theilmeier

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie
-Direktor Univ.-Prof. Dr. H.H. Scheld
-Referent: Prof. Dr. C. Schmid
-Koreferent: Priv.-Doz. Dr. G. Theilmeier

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Erfahrung mit dem Heparin-beschichteten MicroMed DeBakey-
Linksherzunterstützungssystem

Anna Katharina Maria Beckmann

In der vorliegenden Studie werden die klinischen Erfahrungen mit dem Heparin-beschichteten MicroMed DeBakey-Linksherzunterstützungssystem (LVAD) dargestellt. Dieses LVAD kann die Pumpfunktion des linken Ventrikels vollständig übernehmen, so dass ein suffizienter Kreislauf entsteht und sich die Endorganfunktion erholen kann. Es wurden 7 Patienten in die Studie eingeschlossen. Überleben, Wartezeit, Herztransplantation, Erholung der Endorganfunktion sowie Komplikationen während der mechanischen Kreislaufunterstützung wurden untersucht.

Die LVAD-Funktion war in allen Fällen ausreichend, die Endorganfunktionen besserten sich deutlich durch die gesteigerte Perfusion der entsprechenden Organe. Das Kreatinin fiel von präoperativ im Mittel 1,89 mg/dl auf 0,95 mg/dl postoperativ, das Bilirubin von 1,5 mg/dl auf 0,9 mg/dl. Alle Patienten wurden postoperativ heparinisiert, 6 Patienten erhielten 100 mg Aspirin, 3 zusätzlich 75 mg Clopidogrel. Die Thrombembolierate war unerwartet hoch, so dass im Hinblick auf die Heparinbeschichtung der Pumpe von keiner Reduzierung der Thrombogenität gesprochen werden konnte. Insgesamt verstarben 5 von 7 Patienten während der Wartezeit auf ein passendes Spenderherz.

Die Kreislaufunterstützung des DeBakey-LVADs war suffizient, jedoch konnte die Heparinbeschichtung die für das System bekannte hohe Thrombembolierate nicht senken, auch eine zusätzliche Antiaggregationstherapie zeigte sich unwirksam.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	
1.1	Definition der Herzinsuffizienz.....	1
1.2	Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	1
1.3	Ätiologie und Formen der Herzinsuffizienz.....	2
1.4	Symptomatik der Herzinsuffizienz.....	3
1.5	Chirurgische Therapie.....	3
1.6	Linksventrikuläre Unterstützungssysteme.....	4
1.6.1	Unterschiede und Entwicklung der verschiedenen Pumpsysteme.....	4
1.6.2	Indikationen und Intentionen zur Implantation eines Unterstützungssystems.....	6
1.6.3	Kontraindikationen.....	7
1.7	Fragestellung.....	8
2.	Material und Methode	
2.1	MicroMed DeBakey VAD.....	9
2.1.1	MircoMed DeBakey VAD.....	9
2.1.2	Pumpsystem.....	10
2.1.3	Steuerungseinheit (Controller) des MicroMed DeBakey.....	12
2.1.4	Klinisches Datenerfassungssystem (Clinical Data Acquisition System, CDAS).....	12
2.1.5	Patientenversorgungsgerät (Patient Home Support System, PHSS).....	12
2.1.6	VADPAK.....	14
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.2.1	Einschlusskriterien:.....	15
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	15
2.3	Patienten.....	16
2.3.1	Demographische Daten.....	16
2.3.2	Kardiovaskulärer Status.....	16
2.3.3	Endorganfunktion.....	17
2.3.4	Perioperatives Management.....	18
2.4	Untersuchungen.....	18

3.	Ergebnisse	
3.1	Klinische Daten	20
3.1.1	Patientenkollektiv	20
3.1.2	Operation und postoperativer Verlauf:	20
3.1.3	Transfusionsbedarf	21
3.1.4	Unterstützungsdauer	22
3.1.5	Überbrückung bis zur Transplantation	22
3.2	Blut- und Serumparameter	23
3.2.1	Antikoagulation	23
3.2.2	Kreatinin	24
3.2.3	Bilirubin	26
3.2.4	Leukozyten	27
3.3	Komplikationen	28
3.3.1	Frühkomplikationen	28
3.3.2	Spätkomplikationen	30
4.	Diskussion	
4.1	Thromboembolien	34
4.2	Pumpenthrombose	36
4.3	Blutungen	37
4.4	Gerinnungsmanagement	38
4.5	Effektivität der LVAD-Unterstützung	40
4.5.1	Endorganfunktion	40
4.5.2	Ambulante Betreuung	41
4.5.3	Infektionen	43
4.5.4	Mechanische Pumpversagen	44
4.5.5	Letalität	45
4.5.6	Implantationsart	48
4.6	MicroMed DeBakey im Vergleich mit anderen Systemen	48
4.6.1	Größe und Gewicht	48
4.6.2	Pulsatil vs. nicht-pulsatil	49
5.	Zusammenfassung	51
	Literaturverzeichnis	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1: Das MicroMed DeBakey VAD	9
Abb. 2.2: Zusammengesetzte MicroMed DeBakey VAD Blutpumpe	11
Abb. 2.3: Der Controller des MicroMed DeBakey	11
Abb. 2.4: Das CDAS	13
Abb. 2.5: Das PHSS	13
Abb. 2.6: Das VADPAK-System (mit Controller und Batterien)	14
Abb. 3.1: Intention der LVAD-Therapie	20
Abb. 3.2: Dringlichkeit der LVAD-Therapie	20
Abb. 3.3: Unterstützungsdauer	22
Abb. 3.4: PTT-Verlauf aller Patienten	24
Abb. 3.5: INR-Verlauf aller Patienten	24
Abb. 3.6: Kreatininverlauf im postoperativen Verlauf nach 7 Tagen und 4 Wochen	25
Abb. 3.7: Kreatininmittelwert im Verlauf nach 7 Tagen und 4 Wochen	25
Abb. 3.8: Bilirubinverlauf nach 7 Tagen und 4 Wochen	26
Abb. 3.9: Bilirubinverlauf im Mittel	26
Abb. 3.10: Leukozytenverlauf nach 7 Tagen und 4 Wochen	27
Abb. 3.11: Leukozytenverlauf im Mittel	28
Abb. 3.12: Leukozytenverlauf der Patienten #3, #7	33

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1: Demographische Daten	16
Tab. 2.2: Kardiovaskulärer Status	17
Tab. 2.3: Endorganfunktion	17
Tab. 3.1: Intraoperative Daten	21
Tab. 3.2: Postoperative Daten	21
Tab. 3.3: Transfusionsbedarf	21
Tab. 3.4: Antikoagulation der Patienten im Einzelnen	23
Tab. 3.5: Unerwünschte Ereignisse insgesamt	33

1. Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist ein zunehmendes Problem in der westlichen Welt bedingt durch die Fortschritte in der Medizin. Im Endstadium der Erkrankung gibt es nur wenige Therapieoptionen. Da eine Herztransplantation aufgrund des Spenderorganmangels nicht ad hoc erfolgen kann, werden zunehmend mechanische Kreislaufunterstützungssysteme, insbesondere solche zur Unterstützung des linken Herzens, zur Überbrückung der Wartezeit eingesetzt.

In der vorliegenden Studie werden die klinischen Erfahrungen mit dem Heparinbeschichteten MicroMed DeBakey-Linksherzunterstützungssystem (LVAD) beschrieben. Alle Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, waren terminal herzinsuffizient (NYHA Klasse IV) und warteten auf eine Herztransplantation.

1.1 Definition der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist ein krankhaft vermindertes Unvermögen des Herzens, in Ruhe oder bei Belastung seine Pumpleistung den Bedürfnissen des Körpers anzupassen. Dadurch kommt es zu einer unzureichenden Versorgung des Körpers mit Blut und Sauerstoff und zum Blutstau in der Lunge und den anderen Organen, welche zu einer zunehmenden Endorgandysfunktion führt.

1.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

In den westlichen industrialisierten Ländern leiden etwa 1-3% der Population an einer Herzinsuffizienz. Die Gesamtprävalenz liegt bei 3%, eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz findet sich aber nur bei 0,1% (72). Im höheren Lebensalter nimmt der Funktionsverlust des Herzens dramatisch zu. Im Alter 50-59 Jahre liegt die Herzinsuffizienz noch bei 1-2%, bei Patienten über 75 Jahren steigt sie auf über 10% an.

In den USA leiden etwa 10 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz und jedes

Jahr werden ca. 750.000 neue Patienten registriert. Zwischen 1985 und 1995 gab es einen Anstieg um 51% auf 870.000 Krankenhauseinweisungen pro Jahr. 45.000 Patienten sterben dort jährlich primär an Herzinsuffizienz und bei 260.000 Menschen trägt diese Krankheit zum Tode bei. In Deutschland sind ungefähr 1 Million Patienten in Behandlung und es werden jährlich 100.000 Fälle neu diagnostiziert.

Die Prävalenz (und auch die Prognose) der Herzinsuffizienz wird entscheidend beeinflusst durch das Alter des Patienten. Neuere Statistiken haben errechnet, dass es durch die immer älter werdende Menschheit bzw. durch den wichtigen Faktor Alter in Bezug auf Herzinsuffizienz (35) im Jahr 2030 zu einer Verdopplung der herzinsuffizienten Patienten über 65 geben wird.

1.3 Ätiologie und Formen der Herzinsuffizienz

Es können verschieden Ursachen der Herzinsuffizienz unterschieden werden. In der überwiegenden Zahl der Fälle ist die Herzinsuffizienz Folge einer dilatativen oder ischämischen Kardiomyopathie. Andere Ursachen, wie Herzklappenfehler, Arrhythmien und pharmakologisch-toxische oder entzündliche Erkrankungen spielen eine untergeordnete Rolle (72).

Ein Drittel der Patienten zeigen eine systolische Ventrikelfunktionsstörung, d.h. eine Kontraktionsstörung des Myokards. Ursachen dafür sind zumeist eine dilatative Kardiomyopathie, eine Myokarditis oder eine weit fortgeschrittene koronare Herzerkrankung.

Eine diastolische Herzinsuffizienz entwickelt sich ebenfalls bei einem Drittel der Herzerkrankten. Sie beinhaltet eine verminderte Dehnbarkeit des linken Ventrikels und lässt sich in eine Herzinsuffizienz ohne systolische linksventrikuläre Funktionsstörung und in eine Herzinsuffizienz mit erhöhtem Füllungswiderstand von Teilen oder des gesamten Herzens unterteilen.

Ein weiteres Drittel der Patienten zeigt eine globale Herzinsuffizienz, d.h. eine Beeinträchtigung der systolischen und der diastolischen Pumpfunktion.

1.4 Symptomatik der Herzinsuffizienz

Erste Symptome einer Herzinsuffizienz sind Ermüdungserscheinungen mit Leistungsminderung und Schwächegefühl. Es kommt zur Gewichtszunahme und zu Ödemen und zur Nykturie. Eine zunehmende Dyspnoe, ein Asthma cardiale, und schließlich ein Lungenödem mit Orthopnoe folgen. Eine Cheyne-Stokes-Atmung, Pleuraergüsse und zerebrale Funktionsstörungen sind ebenfalls möglich. In Abhängigkeit vom Progress und vom Ausmaß der Mitbeteiligung des rechten Ventrikels, resultieren Flüssigkeitsansammlungen in der unteren Körperhälfte. Abdominelle Beschwerden aufgrund einer Stauungsgastritis oder Stauungsleber, Aszitesbildung und ausgeprägte Beinödeme dominieren.

Die belastungsabhängige Dyspnoe wurde durch die New York Heart Association in 4 Klassen eingeteilt. NYHA III entspricht hierbei einer Dyspnoe bei geringer Belastung, NYHA IV einer Orthopnoe. Zusätzlich zum Auftreten der Dyspnoe kann sich bei der ischämischen Kardiomyopathie auch eine typische Angina pectoris entwickeln. Diese wurde durch die Canadian-Cardiovascular-Society ebenfalls in 4 Grade eingeteilt. CCS III bedeutet Angina bei geringer Anstrengung, CCS IV Angina auch schon in Ruhe.

Bei arrhythmogen bedingten Kardiomyopathien sind neben der Luftnot schwer einstellbare Herzrhythmusstörungen das führende Symptom.

1.5 Chirurgische Therapie

Die Herzinsuffizienz wird zum einen kausal und zum anderen symptomatisch behandelt.

Die kausale Therapie bezieht sich auf die Krankheiten, die die Herzinsuffizienz verursachen und umfasst die Behandlung von Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Myokarditis, Herzrhythmusstörungen und auch die operative Therapie eines Vitiums.

Die symptomatische Behandlung kann in Allgemeinmaßnahmen, medikamentöse Therapie und chirurgische Therapie eingeteilt werden.

Die chirurgische Therapie ist dann indiziert, wenn die medikamentöse Behandlung keinen Erfolg (mehr) hat bzw. wenn der Erfolg optimiert werden kann. Bei schwerer

und therapierefraktärer Herzinsuffizienz gilt die Herztransplantation als die Therapie der Wahl (59), im angloamerikanischen Sprachgebrauch wird dafür auch der Ausdruck „Goldstandard“ verwendet (72). Da es jedoch ein krasses Missverhältnis zwischen Angebot und Bedarf an Spenderorganen gibt und daher die Wartezeit bis zur Transplantation immer länger wird, und ein Drittel der gelisteten Patienten diese Zeit nicht überlebt (73), sind alternative chirurgische Therapieverfahren entwickelt worden. Hier zu zählen die konservative Hochrisikochirurgie, linksventrikuläre Volumenreduktion einschließlich Aneurysmenchirurgie, biventrikuläre Schrittmacher/Defibrillatoren und als ultima ratio die mechanische Kreislaufunterstützung.

1.6 Linksventrikuläre Unterstützungssysteme

1.6.1 Unterschiede und Entwicklung der verschiedenen Pumpsysteme

Das National Heart and Lung Institute in den USA führte 1970 ein Programm zur Entwicklung implantierbarer linksventrikulärer Unterstützungssysteme (LVADs) ein, nachdem M. DeBakey bereits 1966 zum ersten Mal ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) bei einem Patienten erfolgreich eingesetzt hatte, der nach einem Doppelklappenersatz nicht von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt werden konnte (6). 1970 wurde schließlich erstmals ein LVAD zur Überbrückung bis zur Herztransplantation eingesetzt.

Ursprünglich war die Aufgabe der Linksherzunterstützungssysteme reversible Erkrankungen des linken Herzens, wie z.B. eine Myokarditis, zu behandeln. Eine Langzeitstudie, im Auftrag des National Heart and Lung Institute und durchgeführt am Texas Heart Institute in Houston und dem Children's Hospital Medical Center in Boston, hatte den Sicherheitsbeweis des Systems und die erhoffte Rückbildung der Herzschwäche zum Ergebnis und ermöglichte so den Langzeiteinsatz der LVADs. Mittlerweile ist die Überbrückung der Wartezeit bis zur Herztransplantation die wichtigste Indikation. Seit kurzem werden kardiale Langzeitunterstützungssysteme auch vermehrt als alternative Therapie zu Transplantation eingesetzt, worin großes Potential für die Zukunft liegt (73).

Die Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme vollzog sich in kleinen Schritten über viele Jahre hinweg. Mittlerweile gibt es zahlreiche Systeme, die wie folgt eingeteilt werden können:

- pulsatiler oder kontinuierlicher Fluss
- intra- oder extrakorporale Pumpenkammer
- pneumatischer oder elektrischer Antrieb
- uni- oder bilaterales System (LVAD, RVAD, BiVAD)
- Kurz- oder Langzeitunterstützungssystem

Ende der Siebziger Jahre wurde das Pierce-Donachey VAD, ein pneumatisch parakorporales Pumpsystem, an der Pennsylvania State University in Hershey, PA, USA entwickelt (1). Aus diesem entstand 1992 das Thoratec VAD, das noch heute von der Thoratec Corporation in Woburn, CA USA produziert und weiterhin weltweit erfolgreich eingesetzt wird (11, 12). Ein vergleichbares System, das Excor-Unterstützungssystem, wird seit 1988 von der Berlin Heart AG (Berlin, Deutschland) produziert. Seit 1994 ist das Excor-System serienmäßig mit einer Heparinbeschichtung nach dem Carmeda-Prinzip ausgestattet.

Ein extrakorporales pneumatisches System, das BVS 5000, wird seit 1992 von Abiomed (Abiomed Inc., Danvers, MA, USA) hergestellt. Im Gegensatz zu den vorgenannten Systemen können die Patienten damit jedoch nur kurzfristig unterstützt und in keiner Weise mobilisiert werden. Aus diesem Grunde folgte 2003 ein austauschbares parakorporales Pumpsystem, mit dem der Patient dann auch mobilisiert werden konnte. Die damit angestrebten Unterstützungsintervalle lagen jedoch deutlich niedriger als beim Thoratec und Berlin Heart-System.

Auch wenn in den frühen 80er Jahren die ersten LVAD's klinisch erprobt wurden, wurde erst mit der Einführung des implantierbaren elektrischen Novacor N 100-LVAD 1984 (früher Novacor, jetzt World Heart Incooperation in Oakland, CA, USA) dieser Therapie der Weg in die klinische Routine geebnet (24). Es wurde insgesamt mehr als 1200-mal implantiert, heutzutage wird es in Deutschland aber nur noch selten verwendet. Zwei Jahre später wurde das HeartMate-System (früher Thermocardio Systems Inc., jetzt Thoratec Corp., Woburn, MA, USA) als alternatives implantierbares, reines

Linksherzunterstützungssystem in den Markt eingeführt. Es wurde zunächst pneumatisch, später dann elektrisch angetrieben. Dieses System wurde bis heute mehr als 2500-mal implantiert (19).

Axialpumpen werden erst seit 1998 implantiert. Sie gehören zur zweiten Generation der intrakorporal implantierten LVADs und zeichnen sich vor allem durch einen nicht-pulsatilen kontinuierlichen Blutfluss aus. Sowohl das MicroMed DeBakey (MicroMed Technology Inc., Houston, TX, USA) (6, 38), als auch das Berlin Heart Incor, das Jarvik 2000-LVAD (Jarvik Heart Inc. New York, NY USA) (16, 68) und das HeartMate-II-LVAD (Thoratec Corp., Woburn, MA, USA) (24) sind inzwischen verfügbar. Sie werden überwiegend als Überbrückungsmaßnahme bis zu einer Herztransplantation eingesetzt und eignen sich aufgrund ihrer Größe jedoch auch besonders gut für eine definitive Therapie.

Als dritte Generation der Kunstherzunterstützungssysteme werden die nicht-pulsatilen Zentrifugalpumpen angesehen. Das CorAide von Arrow und das DuraHeart von Terumo werden gegenwärtig in klinischen Studien erprobt (3, 33).

Vorteile der neueren Systeme liegen insbesondere in deren kleinen Abmessungen, wodurch die Implantation wesentlich unproblematischer ist. Durch die Reduktion der sich bewegenden Bauteile liegt nahezu keine Geräuschentwicklung vor, so dass die Patienten eine hohe Lebensqualität erfahren. Zudem kann den Patienten eine uneingeschränkte Mobilität ermöglicht werden.

1.6.2 Indikationen und Intentionen zur Implantation eines Unterstützungssystems

Indikation für die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems ist ein medikamentös therapierefraktäres terminales Herzversagen, wobei weitgehend identische Kriterien wie für eine Herztransplantation gelten. Generell akzeptiert wird ein persistierender Herzindex $< 2,0 \text{ l/min/m}^2$ mit beginnendem Endorganversagen. Seltene Indikationen liegen bei rhythmogenen Erkrankungen und bei benignen Herztumoren vor.

Mit der Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems können 3 verschiedene Ziele verfolgt werden:

1. „Bridge-to-Recovery“: Bei geeigneter Pathologie, z.B. einer akuten Myokarditis,

einem akuten Myokardinfarkt oder einem Postkardiotomieversagen kann das Kreislaufunterstützungssystem für nur wenige Tage eingesetzt werden. Ziel dieser kurzzeitigen mechanischen Kreislaufunterstützung ist eine Erholung des Nativherzens, d.h. eine Explantation des Systems bei ausreichend erholter myokardialer Pumpfunktion (65).

2. Bridge-to-Transplantation: Bei terminal herzinsuffizienten Patienten, die als Transplantationskandidaten auf der Transplantationsliste stehen und auf ein geeignetes Spenderorgan warten, kann ein linksventrikuläres Unterstützungssystem als Überbrückungsmaßnahme bis zur Transplantation eingesetzt werden. Dies kann elektiv bei progredienter Verschlechterung der hämodynamischen Situation trotz maximaler medikamentöser Therapie oder notfallmäßig bei akuter Dekompensation erfolgen. Die monatelange Wartezeit auf ein geeignetes Spenderherz kann dann zu Hause verbracht werden. In vielen Fällen wird ein normaler Alltag möglich, in Einzelfällen kann der Patient sogar Teilzeit beschäftigt werden (72). In jedem Fall verbessert sich die Lebensqualität der Patienten wesentlich (51).
3. Definitive Therapie: Bei Patienten, bei denen eine Herztransplantation kontraindiziert ist, können VADs auch dauerhaft implantiert werden („Destination Therapy“). Häufig sind dies Patienten mit einem sehr hohen pulmonalen Widerstand oder einer Malignomanamnese.

1.6.3 Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikationen gelten schwere irreversible Endorganschäden z.B. an Leber, Lunge, ZNS. Außerdem verbieten bedeutsame Gerinnungsstörungen, eine Sepsis oder metastasierte Tumorerkrankungen eine VAD-Implantation.

Als relative Kontraindikationen sind akutes Nierenversagen, Infektzeichen aller Art, Gefäßerkrankungen, hohes Alter oder schwierige psychosoziale Verhältnisse anzusehen.

1.7 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wird die klinische Erfahrung mit dem Heparin-beschichteten MicroMed DeBakey-Linksherzunterstützungssystem an der Uniklinik Münster dargestellt. Besonderes Augenmerk gilt der Frage ob die Heparinbeschichtung des Systems (Carmeda Prinzip) Vorteile birgt.

2. Material und Methode

2.1 MicroMed DeBakey VAD

Das DeBakey VAD (MicroMed Technology, Inc. Houston, TX, USA) gehört zur Gruppe der nicht-pulsatilen Kreislaufunterstützungssysteme und ist seit November 1998 für klinische Einsätze verfügbar. Die implantierbare Axialpumpe wurde von den Herzchirurgen Dr. Michael DeBakey und Dr. George P. Noon gemeinsam mit der „National Aeronautics and Space Administration“ (NASA) seit 1993 entwickelt.

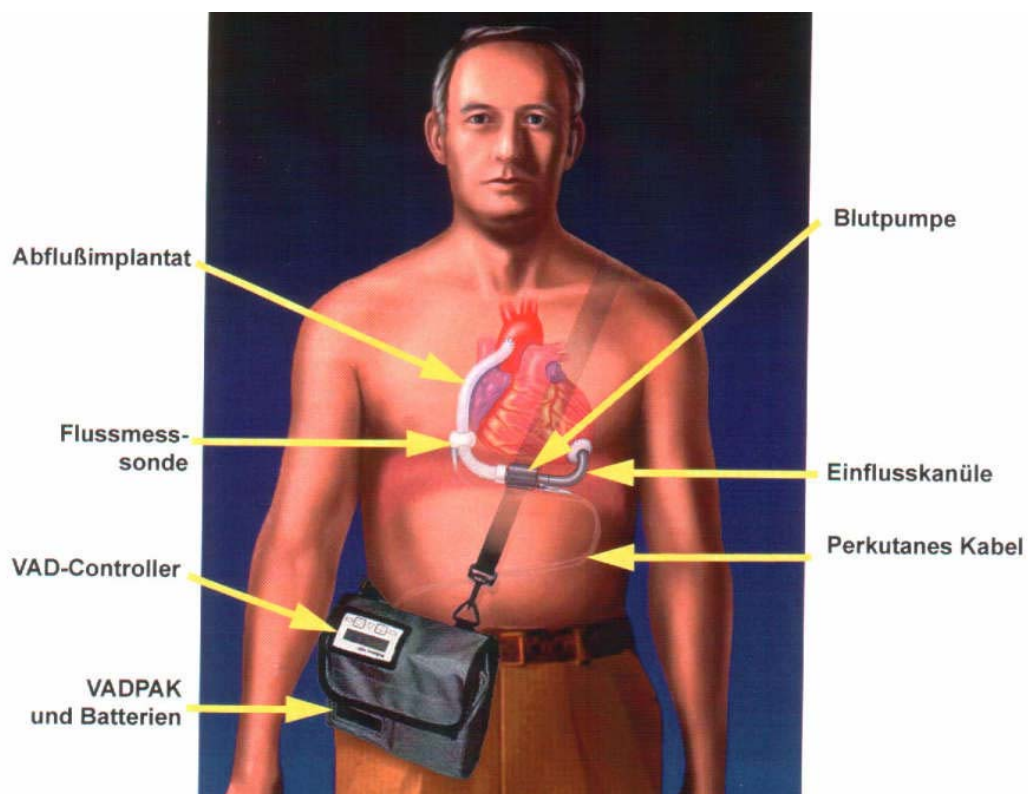


Abb. 2.1: Das MicroMed DeBakey VAD

2.1.1 MircoMed DeBakey VAD

Das LVAD arbeitet als eine elektromagnetisch angetriebene axiale Turbinenpumpe, die das Blut aus dem linken Ventrikel ansaugt und über eine Ausflussprothese in die Aorta ascendens pumpt. Die Pumpe arbeitet gewöhnlich mit einer Umdrehungszahl zwischen

7500 – 12000 U/min und verbraucht weniger als 10 W um 5 l/min gegen einen Widerstand von 100 mmHg zu fördern (62). Maximal können 10 l/min erzeugt werden. Das System wird durch ein transkutanes Kabel mit Carbothane-Beschichtung an eine extrakorporale Steuerungseinheit angeschlossen und durch diese auch mit Energie versorgt.

Das MicroMed DeBakey VAD hat einen Durchmesser von 30 mm, eine Länge von 76 mm und ein Gewicht von 95g. Im Vergleich zu den pulsatile Systemen, die zwischen 900 – 1000 g wiegen, ist es sehr leicht und klein, weswegen die Patienten einen höheren Komfort und eine bessere Beweglichkeit genießen können und es auch bei jugendlichen Kindern und kleinen Erwachsenen eingesetzt werden kann.

Das komplette Unterstützungssystem besteht aus vier Komponenten: Pumpsystem (MicroMed DeBakey VAD), Steuerungssystem (Smart Controller), Daten Aquisition System (CDAS) und Batterieladegerät (Patient Home Support System PHSS).

2.1.2 Pumpsystem

Das Pumpsystem setzt sich aus einer Titaniumpumpe, einer Einflusskanüle, einer Flussmesssonde, einem Abflussimplantat, einem perkutanen Kabel, Batterien und dem VAD Controller zusammen.

Die Blutpumpe ist über eine Einflusskanüle aus Titan mit der Herzspitze und so mit dem linken Ventrikel verbunden. Auf der anderen Seite ist sie über die Ausflusskanüle, die aus Dacron besteht, mit der Aorta ascendens verbunden. Kernstück der Pumpe ist ein Dreiphasen-Elektromotor, der über die extern liegenden Akkus angetrieben und über den ebenfalls außen liegenden Controller gesteuert wird. Die Titaniumpumpe hat als beweglichen Teil einen Impeller, der als Rotor des Motors dient und das Blut pumpt. Die komplette Innenseite der Pumpe, die mit Blut in Kontakt kommt, ist mit der Carmeda BioActive Surface (CBAS), einer Heparinbeschichtung, ausgestattet worden, da es in früheren klinischen Studien zu einer Thrombusformation in der Pumpe und so zu nachfolgendem Pumpversagen kam.

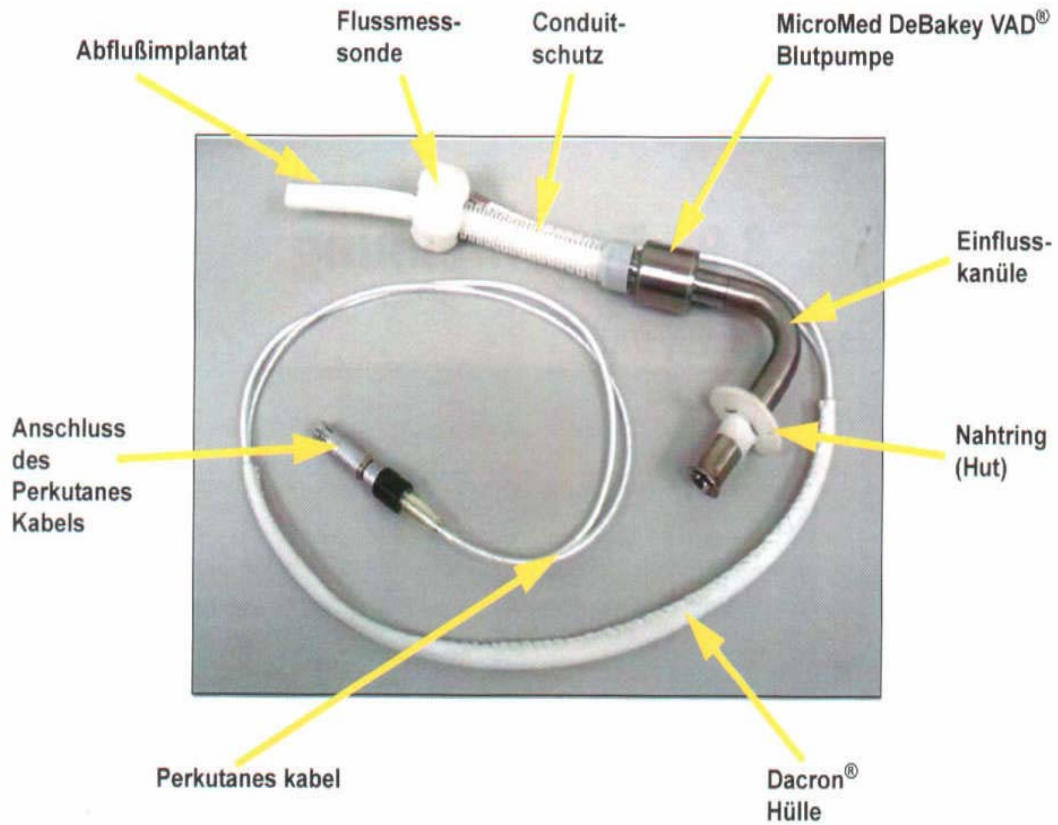


Abb. 2.2: Zusammengesetzte MicroMed DeBakey VAD Blutpumpe

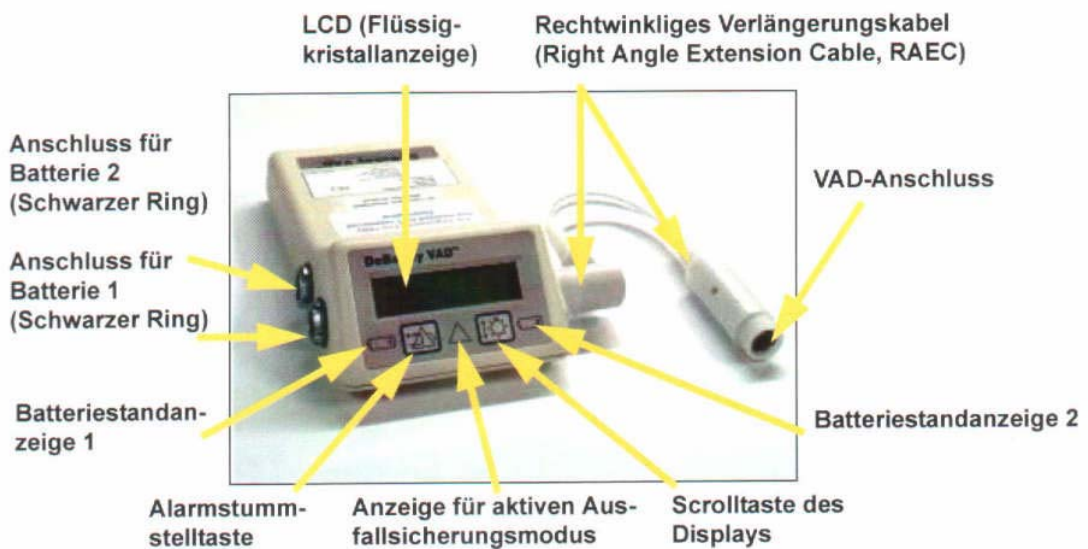


Abb. 2.3: Der Controller des MicroMed DeBakey

2.1.3 Steuerungseinheit (Controller) des MicroMed DeBakey

Die Energieversorgung stellt das Steuerungssystem bereit, das wiederum entweder an Batterien, das CDAS oder das PHSS angeschlossen werden kann. Der Controller hat zwei Batterieanschlüsse und einen VAD Anschluss (Abb. 2.3). Das LC-Display des Controllers verfügt über mehrere Anzeigen. Zwei Leuchtdioden beinhalten jeweils die Batteriestandanzeige 1 und 2, eine weitere Leuchtdiode ist eine Ausfallssicherung. Zwei Tasten dienen zum einen zur Stummstellung des Alarms und zum anderen zum Durchblättern (Scrollen), der auf dem Display angezeigten Daten.

2.1.4 Klinisches Datenerfassungssystem (Clinical Data Acquisition System, CDAS)

Das CDAS, dargestellt in Abb. 2.4, stellt zum Einen eine Verbindung zum Controller her, zum Anderen versorgt es das MicroMed DeBakey mit Strom, die je nach Land mit 220 VAC oder 110 VAC.

Über das Daten-Aquisitions-System können die Pumpendrehzahl und die Alarmgrenzen verändert werden. Es verfügt über akustische und visuelle Alarmer und überwacht, wenn es mit dem Steuerungssystem verbunden ist, den aktuellen Pumpfluss, Umdrehungszahl, den Energieverbrauch in Watt und andere wichtige Pumpenparameter und Patientendaten. Das klinische Datenerfassungssystem ist nur zum stationären Gebrauch in der Klinik geeignet.

2.1.5 Patientenversorgungsgerät (Patient Home Support System, PHSS)

Wenn der Patient entlassen wird ersetzt das in Abbildung 2.5 dargestellte Patientenheimversorgungssystem das CDAS und versorgt den Controller mit dem notwendigen Strom. Außerdem dient er als Ladegerät für die Batterien des Steuerungssystems. Mit den Batterien wiegt das PHSS, das in einer sowohl feuchtigkeits- als auch flammbeständigen Stofftasche geliefert wird, 7,7 kg.



Abb. 2.4: Das CDAS

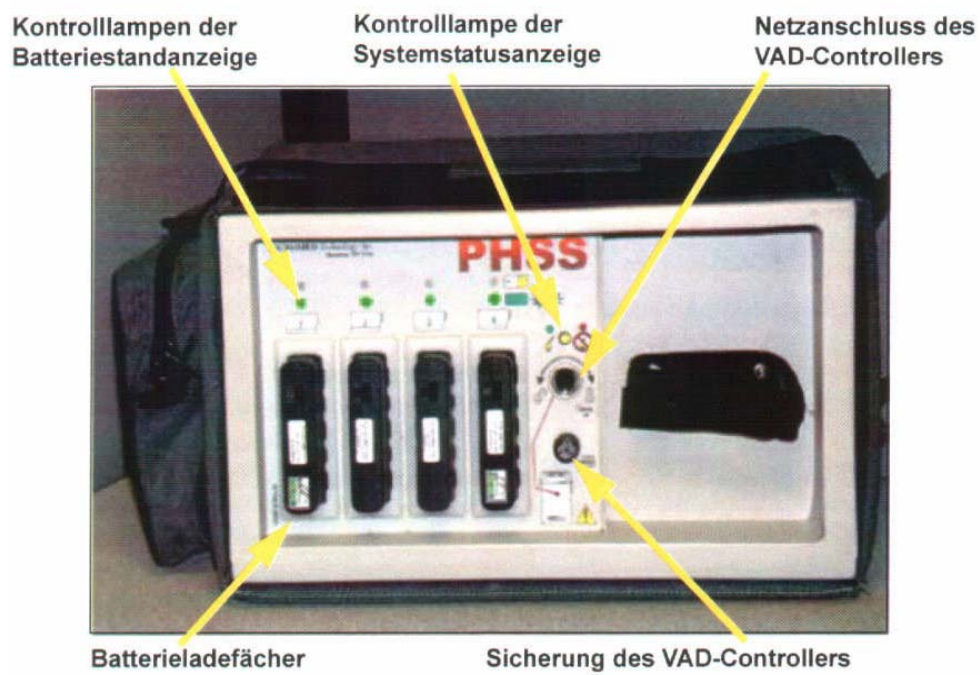


Abb. 2.5: Das PHSS

2.1.6 VADPAK

Um dem Patienten nach der Implantation soviel Mobilität wie möglich zu ermöglichen, kann der Controller zusammen mit den Batterien im VADPAK getragen werden. Das VADPAK System besteht aus vier Komponenten:

- einem schutzgebenden Plastikgehäuse, das den Controller und die anderen Zusatzteile sichert,
- einer kleinen Schnittstelle, über die ein schneller Anschluss und Trennen der Netz- und Steuergeräte über den externen Schnittstellenanschluss ermöglicht wird, damit nach Verkabelung eine automatische Umschaltung von Batterie auf Stromversorgung gewährleistet ist,
- einem externen Schnittstellenanschluss, über den das Gerät an eine externe Stromquelle bzw. Steuergerät angeschlossen werden kann, ohne die Batteriekabel im VDDPAK lösen zu müssen (siehe Abb. 2.6),
- einer Schutztasche mit Schulterpolster und Hüfttrageriemen.

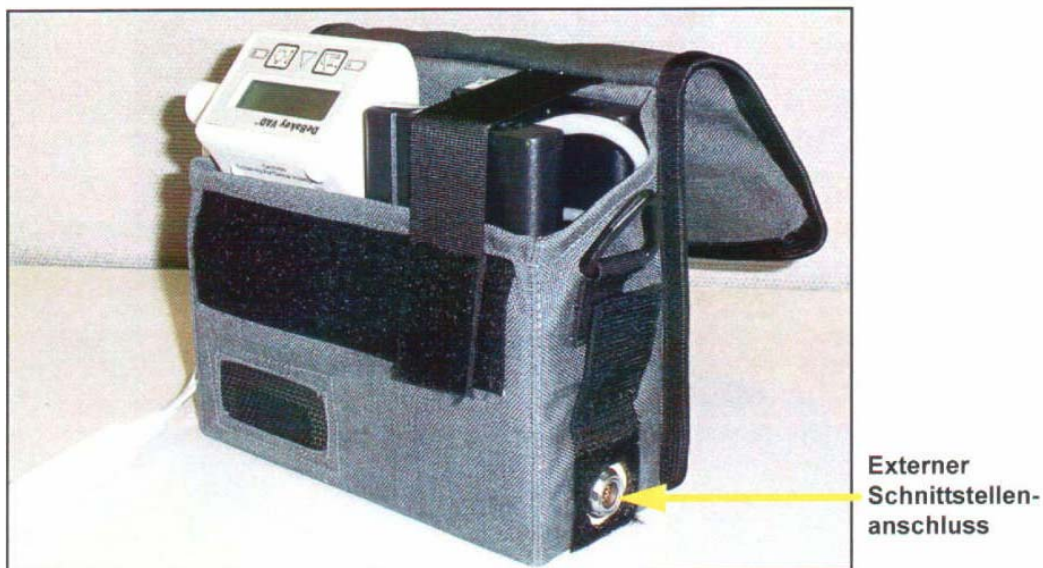


Abb. 2.6: Das VADPAK-System (mit Controller und Batterien)

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1 Einschlusskriterien:

Die Implantation des MicroMed DeBakey-VADs erfolgte im Rahmen einer klinischen Studie. Das einzige hier vorgegebene Einschlusskriterium war „Low Output“, primär oder sekundär mit $CI < 2,0 \text{ l/min/m}^2$. Andere Einschlusskriterien waren nicht definiert, aber möglich. Prinzipiell konnte jeder erwachsene LVAD-Kandidat bei entsprechender Indikation mit einer MicroMed DeBakey Pumpe versorgt werden.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Im Sinne eines „good patient outcome“ wurden aufgrund der liberalen Indikationsstellung strikte Ausschlusskriterien formuliert:

1. Zustand nach Kardiotomie oder Herzinfarkt vor weniger als 48 Stunden mit unkontrollierten Blutungen oder ZNS-Schädigung mit Pupillenstarre/Pupillendilatation
2. Mechanischer Herzklappenersatz an Aorten- oder Mitralklappe (Bioklappe akzeptabel)
3. Gerinnungsstörungen oder Thrombozytenaggregationsstörungen
4. Nicht behandeltes primäres Rechtsherzversagen
5. Fixierte pulmonale Hypertonie ($PVR > 4 \text{ Woods Units}$ unter Vasodilantien inklusive NO)
6. Labordiagnostische Zeichen einer irreversiblen Endorganschädigung, Harnstoff $> 100 \text{ mg/dl}$, Kreatinin $> 5.0 \text{ mg/dl}$, totales Bilirubin $> 5.0 \text{ mg/dl}$
7. Schwangerschaft
8. Aortenklappeninsuffizienz 1,5 + (Rekonstruktion oder Ersatz durch Bioklappe erlaubt)
9. Floride systemische Infektion
10. Metastasierende Krebserkrankung
11. Schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit
12. Allergien oder Kontraindikationen für die Gabe von Marcumar, Heparin oder Aspirin

13. Plättchenfaktor 4-Antikörper
 14. HIT (Heparin induzierte Thrombozytopenie)

2.3 Patienten

2.3.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 7 Patienten (5 Männer und 2 Frauen) im Alter von 13 und 67 Jahren in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 39 Jahren.

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	Mittelwert
Geschlecht	M	M	M	W	W	M	M	
Alter	50	57	18	13	42	28	67	39
Größe (cm)	178	175	173	156	174	15	169	174
Gewicht (kg)	72	75	58	42,5	86	95	68	71
Körperoberfläche (m ²)	1,94	1,94	1,75	1,43	2,02	2,31	1,82	1,89
Herzerkrankung	DCM	ICM	DCM	DCM	ICM	akute Myokarditis	DCM	
NYHA-Klasse	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	

Tab. 2.1: Demographische Daten

Im Durchschnitt waren die Patienten 174 cm groß und wogen im Mittel 71 kg, die durchschnittliche Körperoberfläche lag bei 1,89 m².

Vier der sieben Patienten litten an einer dilatativen Kardiomyopathie (57%), 2 hatten eine ischämische Grunderkrankung (28,6%) und ein Patient wies eine akute Myokarditis auf. Alle Patienten befanden sich im NYHA-Stadium IV.

2.3.2 Kardiovaskulärer Status

Alle Patienten waren hypoton und tachykard. Der arterielle Blutdruck der Patienten lag präoperativ im Mittel bei 80/54 mm/Hg, der Puls bei 104 Schlägen pro Minute. 6 der 7

Patienten waren aufgrund von Reanimationen oder Operationen direkt vor dem Eingriff Katecholamine verabreicht worden. Die Bestimmung der linksventrikulären Auswurf-fraktion (LVEF), die präoperativ nur bei 4 Patienten möglich war, ergab einen Mittelwert von 16,7%. 4 Patienten wurden vor der LVAD-Implantation bereits mechanisch unter-stützt. Bei je 2 Patienten war zuvor eine IABP bzw. eine ECMO implantiert worden.

Präoperativ waren außerdem bei 2 Patienten Myokardinfarkte bekannt, bei einem Pa-tienten der zweifache Ersatz der Mitralklappe bei Scimiter-Syndrom (Dextrocardie mit rechtsseitiger Lungenfehlbildung), und bei einem Patienten eine koronare Bypassopera-tion.

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	Durchschnitt
Blutdruck (mmHg)	90/60	80/50	80/50	70/40	108/75	50/30	85/72	80/54
Puls (1/min)	98	120	105	80	86	120	120	104
LVEF (%)	20		10			17	20	16,7
Myokardinfarkte		ja			ja			
Kammerflimmern							ja	
Herzoperationen				Klappen-Op				
Katecholamine präop	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	
IABP				ja	ja			
ECMO		ja			ja			

Tab. 2.2: Kardiovaskulärer Status

2.3.3 Endorganfunktion

Die Endorganfunktion (Tab. 2.3) wurde anhand der serologischen Funktionsparameter für Niere und Leber beurteilt. Präoperativ lag das Serumkreatinin durchschnittlich bei 1,9 mg/dl, wobei insgesamt 6 der 7 Patienten pathologische Werte aufwiesen. Jedoch war kein Patient präoperativ dialysepflichtig. Das totale Bilirubin lag im Mittel bei 1,6 mg/dl an, wobei insgesamt 5 Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten auffielen.

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	Durchschnitt
Kreatinin (mg/dl)	2,3	1,5	1,2	4,2	0,8	1,5	1,7	1,9
Totales Bilirubin (mg/dl)	2,0	0,4	1,8	1,1	0,5	3,0	2,2	1,6

Tab. 2.3: Endorganfunktion vor LVAD-Implantation

2.3.4 Perioperatives Management.

Die Antikoagulation der Patienten zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen bestand frühpostoperativ aus einer effektiven Heparinisierung mit einem PTT-Zielwert von 40-60 Sekunden, da die Wirkung der Heparinbeschichtung nicht bekannt war und ein unnötiges Risiko vermieden werden sollte. Mit Entfernung aller Drainagen sollte das Heparin durch Marcumar ersetzt werden. Nachfolgend sollte zusätzlich eine Antiaggregation mit Aspirin in einer Dosierung von 100 mg und ggf. zusätzlich mit 75 mg Clopidogrel erfolgen.

2.4 Untersuchungen

Folgende Untersuchungen und Parameter wurden während der VAD-Unterstützung durchgeführt bzw. gemessen und dokumentiert:

1. Pumpdaten (Stromverbrauch, Drehzahl, Fluss und Power) die ersten 30 Tage
3x/Tag, danach 1x/Tag, Blutdruck, Drainageverluste (solange vorhanden)
2. Antikoagulationstherapie
3. Herzmedikamente
4. Laborwerte (die erste Woche jeden Tag, dann 1 x pro Woche)
 - (a) Harnstoff, Kreatinin, totales Bilirubin, GPT, GOT, totalem LDL freies Bilirubin
 - (b) Erythrozyten- und Leukozytenparameter, Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozytenzahl
 - (c) Fibrinogen, D-Dimere, Antithrombin III, PTT und INR
5. Blutprodukte während der OP und nachher (EKs, Thrombozytenkonzentrate, Gerinnungsfaktoren, Frischplasma (FFP = fresh frozen plasma))
6. Komplikationen: Ereignisse
 - Blutung
 - Herztamponade
 - Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzversagen)

- Versagen der Steuerungseinheit
- Hämolyse
- Leberfunktionsstörung
- Infektion
- Multiorganversagen
- Neurologische Ereignisse (TIA/PRIND, Apoplex)
- Periphere Thromboembolie
- Pumpenthrombus
- Versagen der Pumpe
- Nierenversagen
- Lungenversagen
- Rechtsherzversagen

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

3.1.1 Patientenkollektiv

Das linksventrikuläre Unterstützungssystem MicroMed DeBakey-LVAD wurde bei 7 Patienten aufgrund einer therapierefraktären terminalen Herzinsuffizienz implantiert. Ziel der Implantation des VADs war bei 6 der 7 Patienten eine Überbrückung zur Transplantation, ein Patient (#7) erhielt das Unterstützungssystem als chronisches System (Abb. 3.1). Bei 5 der 7 Patienten wurde das System notfallmäßig implantiert, bei 2 Patienten erfolgte der Eingriff elektiv (Abb. 3.2).

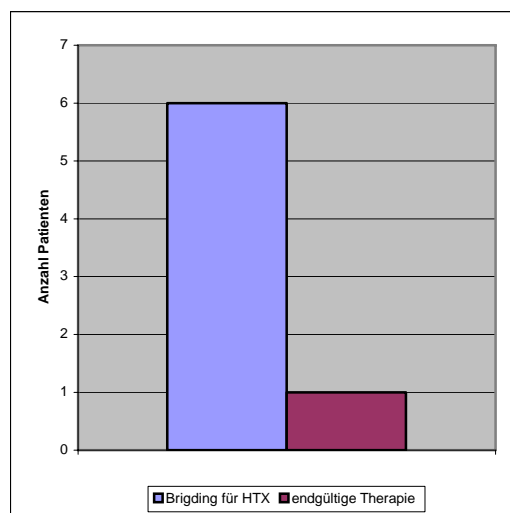


Abb. 3.1: Intention der LVAD-Therapie

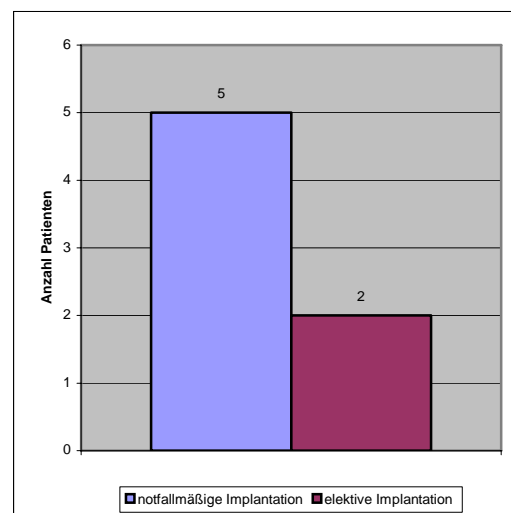


Abb. 3.2: Dringlichkeit der LVAD-Therapie

3.1.2 Operation und postoperativer Verlauf:

Alle Implantationen wurden mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Der operative Eingriff dauerte im Durchschnitt 161 min mit einer mittleren Laufzeit der Herz-Lungen-Maschine von 66 Minuten. Ungefähr 7 min nach Initiierung der LVAD-Funktion konnte die extrakorporale Zirkulation beendet werden (Tab. 3.1), d.h. es zeigten sich bei Implantation keine Probleme seitens der Rechtsherzfunktion.

3 der 7 Patienten konnten noch am Tag der Operation und ein weiterer am Folgetag

extubiert werden. 3 Patienten mit komplizierterem Verlauf benötigten eine längere Beatmungstherapie. Die Dauer des Intensivaufenthaltes betrug im Mittel 12 Tage.

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	Mittelwert
OP-Dauer (min)	125	145	120	185	180	208	165	161,1
HLM (min)	65	61	46	66	60	99	64	65,9
Stop der EKZ nach Aufnahme der Pumpfunktion des LVAD (min)	5	3	6	6	5	16	7	6,7

Tab. 3.1: Intraoperative Daten

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	Mittelwert
Extubation (Tage)	0	1	0	11	5	0	30	6,7
Verlegung auf die Observationsstation (Tage)	1	keine	1	keine	18	3	36	12
Normalstation (Tage)	4	nein	2	nein	23	4	nein	8

Tab. 3.2: Postoperative Daten

3.1.3 Transfusionsbedarf

In Tabelle 3.3 ist der intra- und postoperative Bedarf an Blut- und Gerinnungsprodukten dargestellt. Alle Patienten bis auf einen (#7), bei dem der Eingriff elektiv erfolgte, haben Erythrozytenkonzentrate während oder nach der Operation erhalten. Die meisten Patienten erhielten zudem zusätzlich FFPs und Thrombozytenkonzentrate. 2 Patienten erhielten außerdem postoperativ aufgrund starker Blutungskomplikationen Gerinnungsfaktoren.

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	Mittelwert
Intraoperative Gabe	1 TK	3 EKs, 8 FFPs	7 EK	4 EKs 2 FFPs	5 EKs	2 EKs, 3 FFPs, 1 TK		3 EKS, 1,9 FFPs, 0,3 TKs,
Postoperative Gabe	11 FFPs, 11 EKs		15 EKs, 5 TKs, 5 FFPs	39 FFP, 9 TK, 16200 ml ATII, 1500 ml Gerinnungsfaktoren		23 EKs, 6 TK, 4000 ml Gerinnungsfaktoren		7 EKS, 7,8 FFPs, 2,9 Tks, 786 ml Gerinnungsfaktoren, 214 ml ATIII
Drainageverluste (ml)	730	9085	4450	6788	4035	23470	6545	7871,9

Tab. 3.3: Transfusionsbedarf

3.1.4 Unterstützungsdauer

Bis zum Ende der Studie bestand eine Gesamtunterstützungsdauer der 7 Patienten von 850 Tagen. Die durchschnittliche Unterstützungsdauer betrug 121 Tage. Im Einzelnen gesehen variierten die Unterstützungsintervalle sehr stark. Abbildung 3.3 demonstriert, dass die längste Unterstützungsdauer, die ein Patient am VAD angeschlossen war, 427 Tage zählte. Dieser Patient konnte nach einer stationären postoperativen Erholungsphase nach Hause entlassen werden und ambulant im wöchentlichen Rhythmus bis zur Transplantation nach 427 Tagen weiter betreut werden.

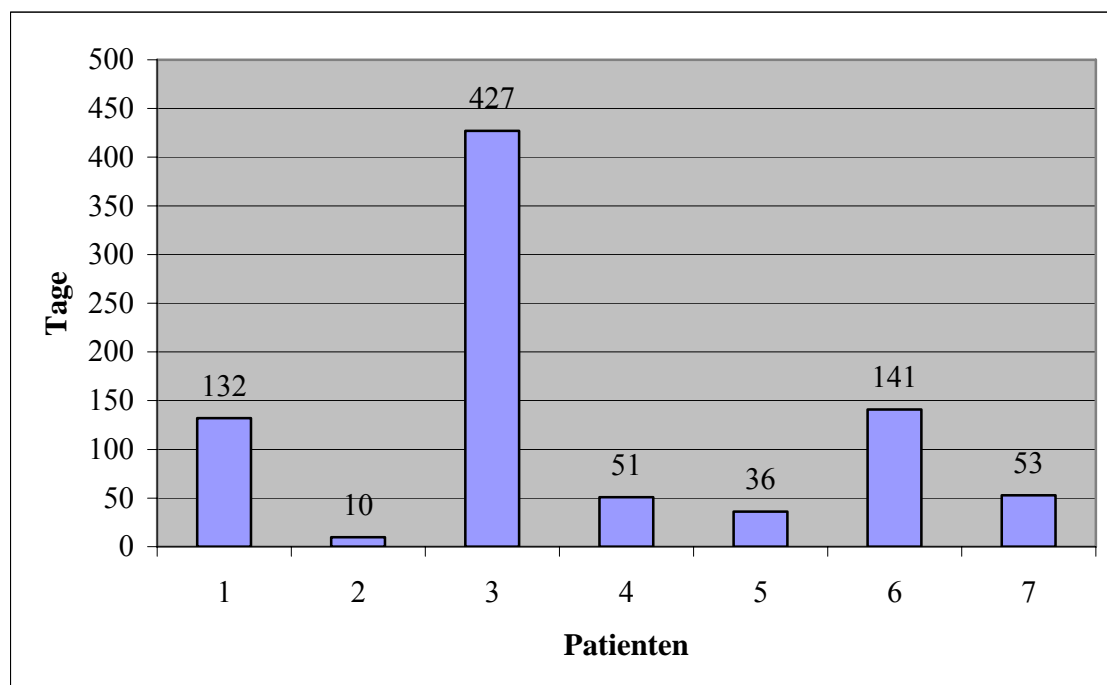


Abb. 3.3: Unterstützungsdauer

3.1.5 Überbrückung bis zur Transplantation:

Ein Patient (14,3%) konnte bis zur Transplantation überbrückt und erfolgreich transplantiert werden. Ein weiterer Patient erlitt eine okzipitale Hirnblutung. Nach operativer Entlastung mittels Trepanation wurde eine weitere Antikoagulation als zu risikoreich angesehen. Da sich echokardiographisch eine Erholung der LV-Funktion zeigte, entschloss man sich zur Explantation des Unterstützungssystems nach 141 Tagen.

5 der 7 Patienten (71,4%) verstarben während der Wartezeit auf ein geeignetes Spenderor-

gan. Todesursache waren multiplen Hirnblutungen (n=2), Multiorganversagen (n=1), Rechtsherzversagen (n=1) und Ausfall des Pumpsystems (n=1) bei unklarer Ursache.

3.2 Blut- und Serumparameter

3.2.1 Antikoagulation

Postoperativ wurden alle Patienten initial intravenös mit Heparin behandelt bis ihre Drainagen gezogen wurden. Bei drei Patienten (42,9 %), die eine Unterstützungsdauer von über 100 Tagen aufwiesen, wurde nachfolgend eine Marcumarisierung mit einem INR Zielbereich von 3,0 – 4,0 eingeleitet.

Zusätzlich wurden die Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. 6 der 7 Patienten erhielten Acetylsalicylsäure (ASS) in einer konstanten Dosierung von 100 mg. 3 dieser Patienten wurde zusätzlich mit 75 mg Clopidogrel behandelt.

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	Gesamt
Heparin	1	1	1	1	1	1	1	7
Marcumar	1			1		1		3
ASS	1		1	1	1	1	1	6
Clopidogrel					1	1	1	3

Tab. 3.4: Antikoagulation der Patienten im Einzelnen

Der PTT-Verlauf aller Patienten zeigt, dass der PTT-Zielwert von 40-60 s in den ersten 4 Wochen gut eingehalten werden konnte. Nach diese Zeit wurde eine effektive Vollheparinisierung mit einer PTT-Zielwert >60 s angestrebt. Auch die Marcumarisierung der Patienten, die Marcumar erhielten, wurde ab der 5. Woche angehoben. Der durchschnittliche INR Wert stieg von 2 auf 2,5-3.

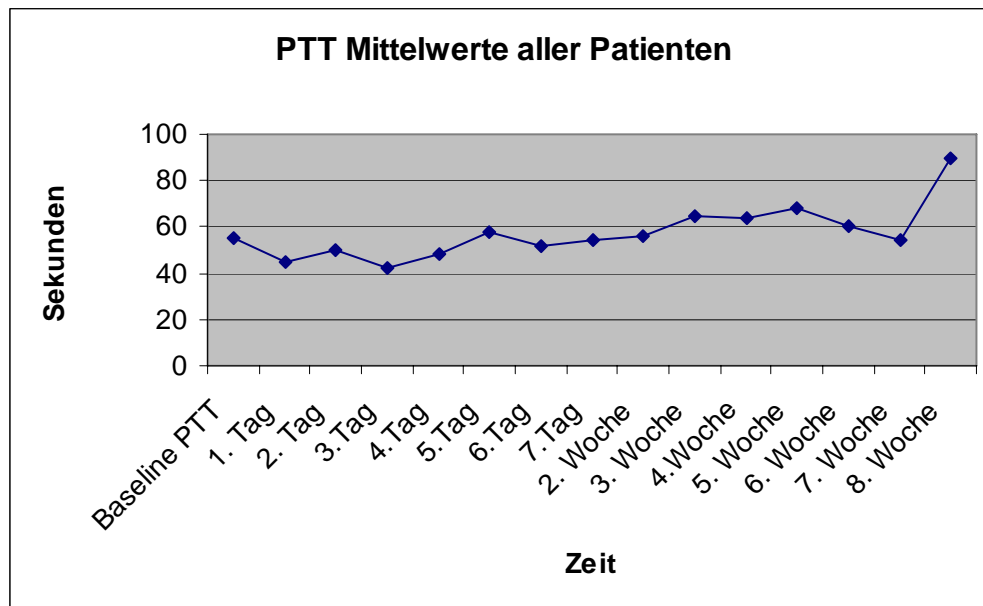


Abb. 3.4: PTT-Verlauf aller Patienten

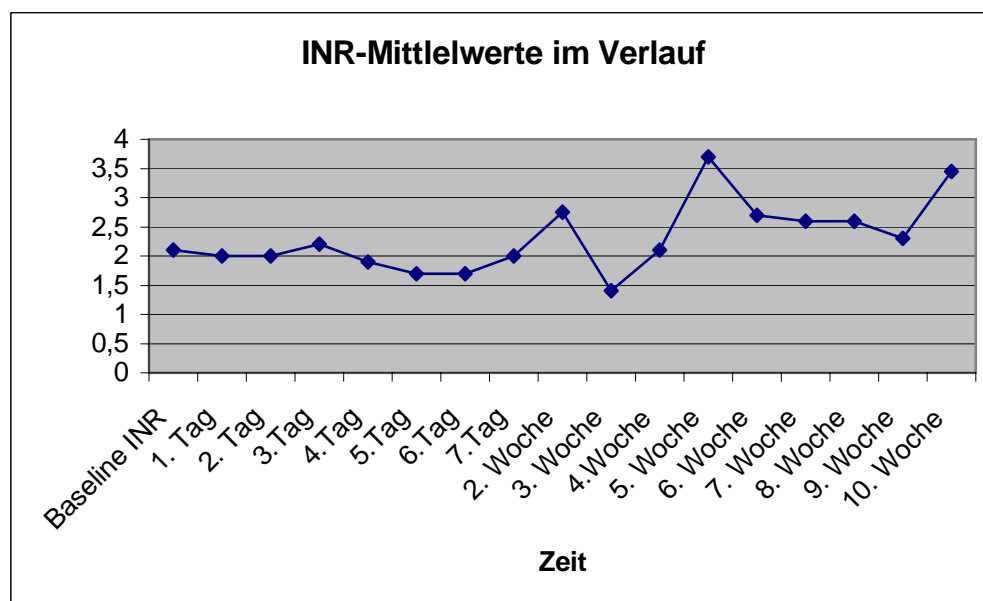


Abb. 3.5: INR-Verlauf aller Patienten

3.2.2 Kreatinin

Der Vergleich des postoperativen Kreatininverlaufs nach 7 Tagen und 4 Wochen im Vergleich zum präoperativen Kreatinin ist in Abb. 3.6 dargestellt. Bei allen Patienten lag das Kreatinin bereits nach 7 Tagen im Mittel um 0,8 mg/dl niedriger. Nach insgesamt 4 Wochen zeigte sich eine weitere Abnahme des Kreatinins bei 3 Patienten von 6 Patienten

(50%), im Mittel um weitere 0,15 mg/dl. Bei den anderen 3 Patienten stieg der Wert dagegen leicht an (im Mittel 0,16 mg/dl). Letztendlich zeigte es sich, dass sich die Nierenfunktion bei allen Patienten normalisierte.

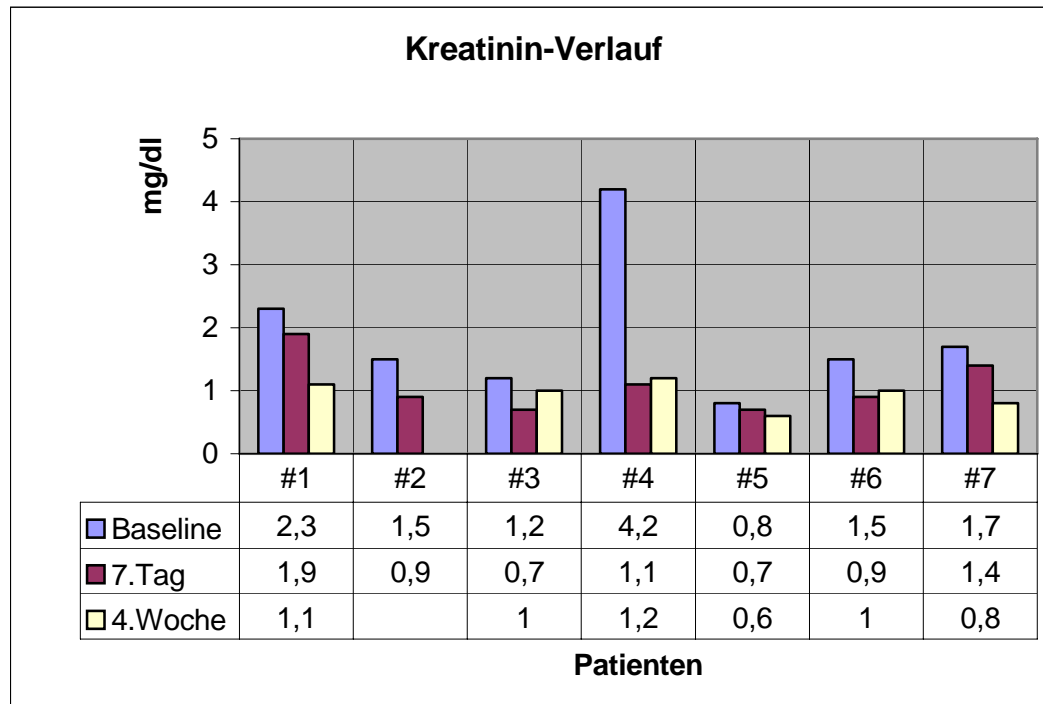


Abb. 3.6: Kreatininverlauf im postoperativen Verlauf nach 7 Tagen und 4 Wochen

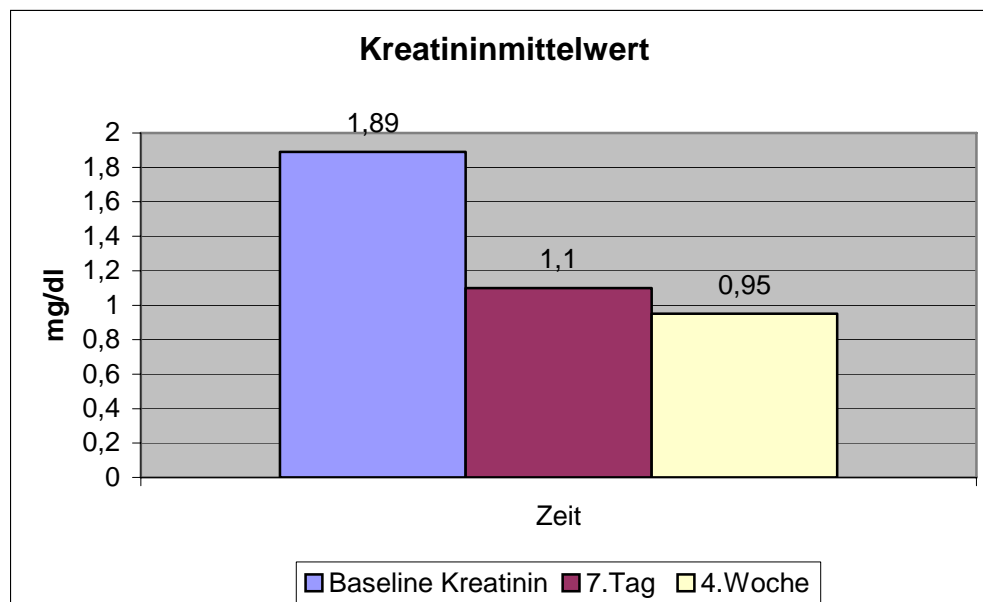


Abb. 3.7: Kreatininmittelwert im Verlauf nach 7 Tagen und 4 Wochen

3.2.3 Bilirubin

Der postoperative Verlauf des Bilirubins war im Vergleich zum Serum-Kreatinin uneinheitlicher. Bei einem präoperativen mittleren Ausgangswert von 1,5 mg/dl lag der Bilirubinwert nach 7 Tagen im Mittel um 0,3 mg/dl höher. Die Ursache dafür war ein deutlicher Bilirubinanstieg bei 3 Patienten (43%) um bis zu 2,5 mg/dl. Die 4 anderen Patienten (57%) wiesen einen Abfall des Bilirubins um bis zu 0,9 mg/dl auf.

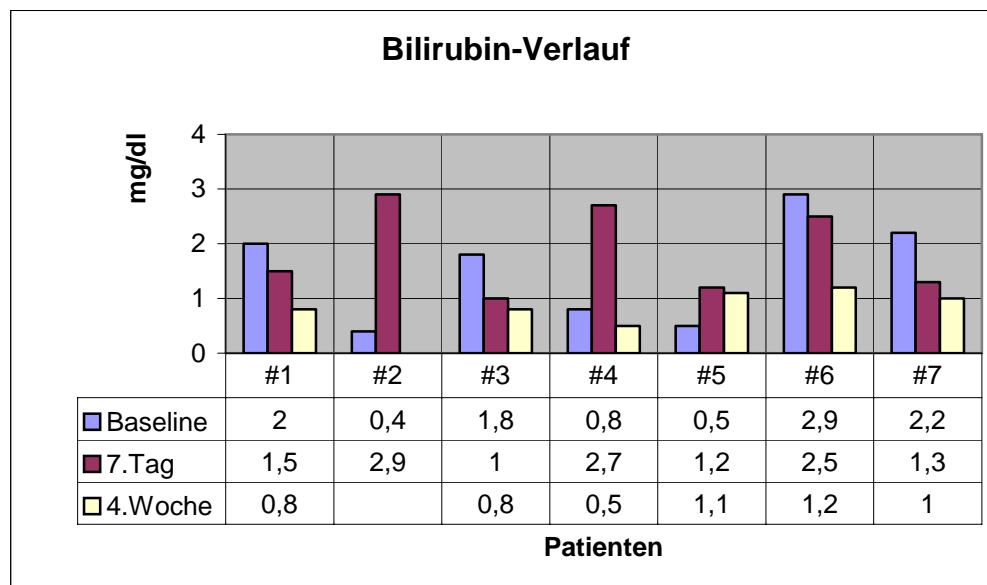


Abb. 3.8: Bilirubinverlauf nach 7 Tagen und 4. Wochen

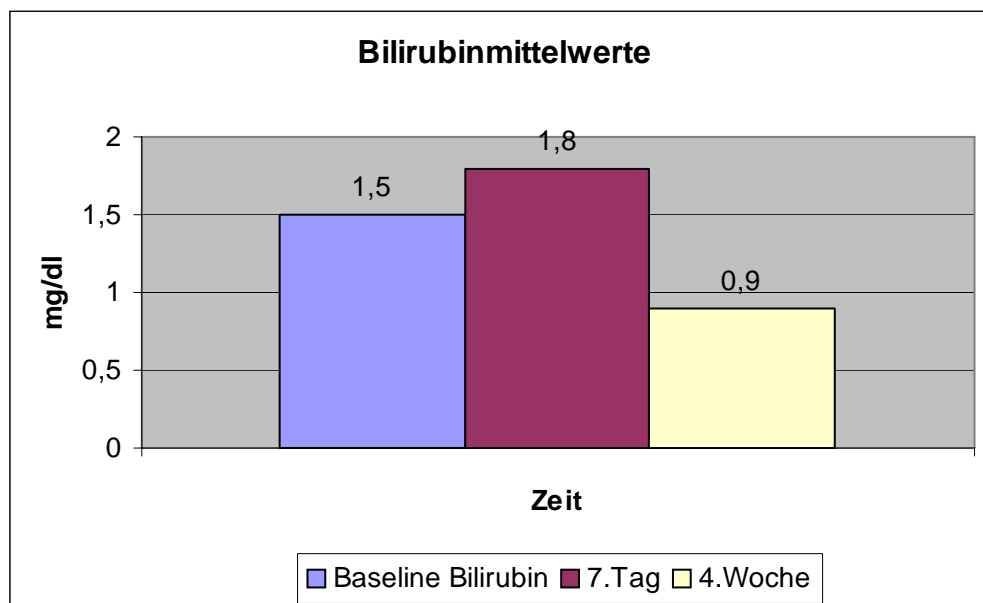


Abb. 3.9: Bilirubinverlauf im Mittel

Vier Wochen postoperativ zeigte das Bilirubin mit 0,9 mg/dl eine deutlich rückläufige Tendenz im Vergleich zur Baseline, wie auch zum 7-Tagewert. Bei individueller Betrachtung der Patienten zeigt sich bei allen ein Abfall bzw. eine Normalisierung des Bilirubins.

3.2.4 Leukozyten

Vor der Implantation des DeBakey LVAD wiesen die Patienten im Durchschnitt einen leicht erhöhten Leukozytenwert von 12400/ μ l auf. Nach 7 Tagen lag der Wert bei 5 von 7 Patienten (71%) um durchschnittlich 11000/ μ l höher, vermutlich bedingt durch den operativen Eingriff und eine damit assoziierte Inflammation. Nach 4 Wochen lag die Leukozytenzahl wieder im Normalbereich. Der Verlauf der Leukozyten ist in den Abbildungen 3.10 und 3.11 dargestellt.

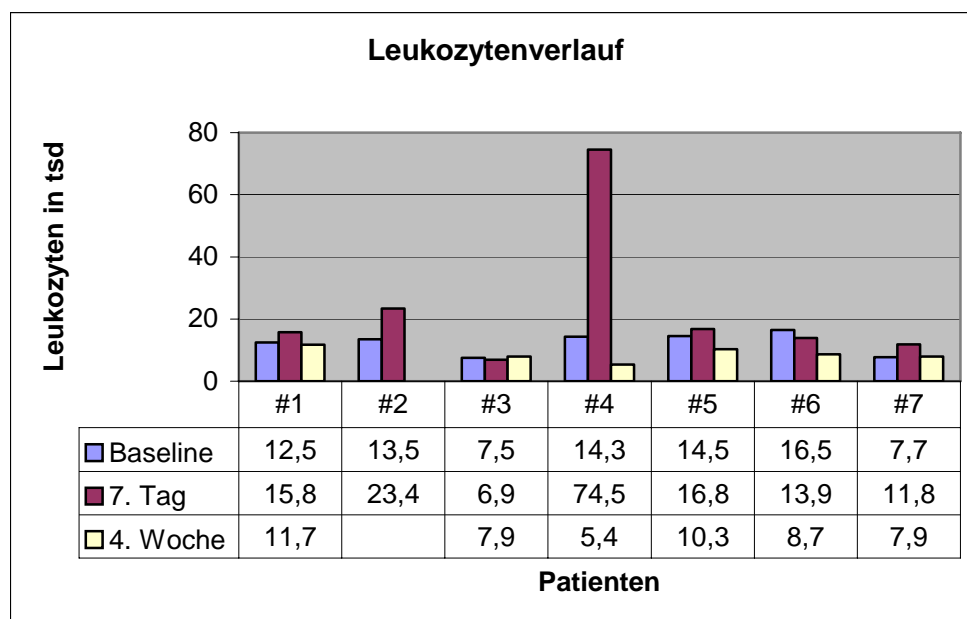


Abb. 3.10: Leukozytenverlauf nach 7 Tagen und 4 Wochen

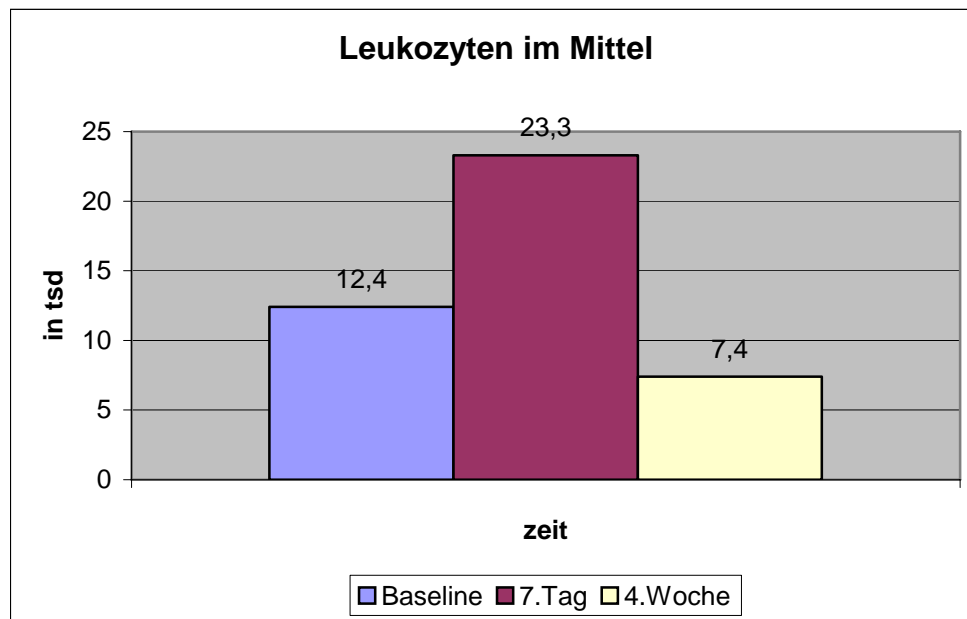


Abb. 3.11: Leukozytenverlauf im Mittel

3.3 Komplikationen

3.3.1 Frühkomplikationen

In den ersten 30 postoperativen Tagen sind folgende Komplikationen aufgetreten:

1. Blutungen: In der frühpostoperativen Phase traten bei insgesamt 4 Patienten Blutungen auf, die unterschiedlichen Ursprungs waren. Einerseits standen sie im Zusammenhang mit dem Kreislaufunterstützungssystem, teilweise waren sie unabhängig davon.
 - (a) VAD bedingt:

Bei zwei der sieben Patienten entwickelte sich ein Hämatothorax. Beide Patienten mussten in der frühen postoperativen Phase (< 30 Tagen) rethorakotomiert werden. Ein Patient sogar mehrfach.
 - (b) VAD unabhängig:
 - Ein Patient erlitt am 19. postoperativen Tag eine rektale Blutung.
 - Ein weiterer Patient erlitt am 1.Tag postoperativ eine Hypopharynxblutung mit einem Hb-Abfall von 10,1 auf 8,5 g/dl. Er musste durch eine Tampona-

de behandelt werden.

Beide re-thorakotomierten Patienten hatten eine derangierte Blutgerinnung vor der Implantation des LVADs. Patient #5 war stark antikoaguliert aufgrund einer ECMO-Implantation und einer Bypass-Operation präoperativ. Patient #4 hatte 2 Tage zuvor eine neue Mitralklappe bei Scimiter-Syndrom erhalten und war daher präoperativ bereits voll heparinisiert.

2. Thrombembolische Ereignisse: Ein Patienten entwickelte schon früh thrombembolische Ereignisse. Er klagte über verschwommenes Sehen, was nach einem ophthalmologischen Konsil als ischämische Retinopathie bezeichnet wurde. Ein weiterer Patient entwickelte früh postoperativ ein Kompartmentsyndrom in beiden Unterschenkeln, das eine Fasziotomie erforderlich machte. In wieweit hier Thrombembolien ursächlich waren, konnte nicht geklärt werden.
3. Nierenfunktionsstörung: 2 der 7 Patienten erlitten in der frühen postoperativen Phase eine Nierenfunktionsstörung. Einer der 2 Patienten wurde über 3 Tage (4. – 7. Tag post OP) mit einer veno-venösen Hämofiltration behandelt und erreichte darunter wieder nahezu fast eine Normalisierung des Kreatinins (Abfall bis 1,5 mg/dl). Die zweite Patientin, die ab dem 1. Tag postoperativ Symptome des akuten Nierenversagens mit erhöhten Kreatininwerten bis zu 4,2 mg/dl demonstrierte, wurde bis zu ihrem Tod 51 Tage nach Implantation erst durch veno-venöse Hämofiltration und dann durch Hämodialyse behandelt.
4. Leberfunktionsstörung: im Rahmen eines akuten Rechtsherzversagens erlitt einer der 7 Patienten eine temporäre Leberfunktionsstörung, diagnostiziert durch ein erhöhtes Bilirubin (= 2,9 mg/dl).
5. Lungenfunktionsstörung: 2 der 7 Patienten wurden aufgrund eines anhaltend unzureichenden Gasaustauschs am 11. Tag bzw. am 4. Tag postoperativ tracheotomiert. Bei einem Patienten konnte die Trachealkanüle 22 Tage später wieder entfernt werden. Ein Patient (#2) verstarb nach einem akuten Rechtsherzversagen mit nachfolgendem Lungenversagen am 7. Tag post OP.
6. Rechtsherzversagen: Einer der 7 Patienten (#2) erlitt am 7. postoperativen Tag ein Rechtsherzversagen infolge eines Myokardinfarkts. Trotz optimierter Medikation einschließlich NO, Prostaglandinen und hochdosierten Katecholaminen konnte der Patient nicht stabilisiert werden, so dass er am 9. postoperativen Tag unter dem

Bild eines kardiogenen Schockgeschehens mit nachfolgendem rechtsgeführten Herzversagen verstarb.

7. Infektionen: Einer der 7 Patienten klagte über Algurie. Urologischerseits wurde ein Harnwegsinfekt diagnostiziert und der Patient antibiotisch behandelt.
8. LVAD-Fehlfunktion: Bei einem Patienten kam es am 2. postoperativen Tag zur Flussminderung des Pumpe. Der Kreislauf des Patienten musste durch Katecholamine und NO wieder stabilisiert werden. Die Ursache der Flussminderung konnte nicht endgültig geklärt werden. Es wurde die Ablagerung eines Thrombus vermutet.
9. Sonstige: Einer der 7 Patienten wurde mit Zeichen eines akuten Abdomens einer explorativen Laparatomie am 4. Tag post OP unterzogen. Beim Befund einer ischämischen Kolitis rechts und einer eitrigen Peritonitis erfolgt eine Hemikolektomie mit Anlage eines Ileo- und Kolostomas.

3.3.2 Spätkomplikationen:

Folgende Komplikationen sind nach einer Implantationszeit von mehr als 30 Tagen aufgetreten:

1. Blutungen:
 - (a) Intrazerebrale Blutungen: Bei 3 von 7 Patienten, die alle zusätzlich zum Heparin ASS, und später anstelle des Heparins Marcumar erhielten, traten intrazerebrale Blutungen auf. Bei zwei der drei Patienten waren sie Folge intensiver Antikoagulation aufgrund vorheriger thrombembolischer Ereignisse (s.u.). Am 130. postoperativen Tag kam es bei Patienten #6 zu einer okzipitalen Hirnblutung mit Einbruch des Blutes in den Seitenventrikel und in den Hirnstamm (INR 1,8, Hb 7,8 g/dl). Der Patient wurde intubiert und beatmet und durch eine intraventrikuläre Ventrikeldrainage, implantiert durch die Neurochirurgen, behandelt. Bei einem weiteren Patienten (#4) traten Hirnblutungen um den 50. Tag post OP auf, nachdem die Antikoagulation aufgrund von multiplen Apoplexen am 48. und 49. Tag gesenkt worden war. Bei einem dritten Patienten führten ICBs und SABs am 116., 117. und 121. Tag mit fortschreitender Pro-

gredienz, mit einem sichtbaren Hb-Abfall auf 8,9 g/dl und den Symptomen wie Hemiparese, Blickdeviationen, Anisokorien, Lungenversagen und Eintrübung letztlich zum Tode.

- (b) Epistaxis: Am 50. Tag postoperativ kam es bei einem Patienten zu einer tamponadenpflichtigen Epistaxis (INR 4,1, Hb 11g/dl)
2. Thrombembolische Ereignisse: 3 von 7 Patienten (#1, #4, #6) erlitten zerebrale thrombembolische Ereignisse in der spätpostoperativen Phase. Am 121 Tag erlitt Patient #1 einen embolischen ischämischen Infarkt links parietal. Durch eine daraufhin verstärkte Antikoagulation kam es zu einer starken parietalen/okzipitalen Blutung der rechten Hemisphere, an der der Patient am 131. Tag verstarb. Patient #4 erlitt am 48. Tag post OP einen Apoplex der A. cerebri anterior dexter u sinistra und der A. cerebri media. Am folgenden Tag traten epileptische Anfälle aufgrund weiterer Apoplexe und neuen ICBs, hervorgerufen durch eine disseminierte intravasale Gerinngung, auf. Durch die daraufhin reduzierte Antikoagulation entstand ein Pumpenthrombus der aufgrund der ICBs nur mit 1 g ASS behandelt und nicht lysiert werden konnte. Bei Patient #6 zeigte am 48. Tag ein CCT, dass aufgrund von Sprachstörungen, einem sehr lückenhaften Sprachverständnis und fragmentiertem Sprachfluß angefertigt wurde, einen Infarkt im Gebiet der A. cerebri media. Die Symptome waren nach einigen Tagen ohne entsprechende Therapie vollständig reversibel.
3. Pumpenthrombus: 3 der insgesamt 7 Patienten erlitten einen Kreislaufzusammenbruch aufgrund eines Thrombus in der Pumpe. Bei einem (#9) dieser Patienten konnte der Pumpenthrombus am 52. Tag post-Implantation erfolgreich lysiert werden. Bei Patient #4 kam es zweimal zur Thrombenbildung in der Pumpe. Die erste Pumpenthrombose wurde am 41. Tag nach Implantation mit rt-PA lysiert und die Pumpe nahm ihre Funktion wieder auf. Das Auftreten des zweiten Thrombus am 50. Tag post OP konnte aufgrund von intrazerebralen Blutungen nur mit 1 g ASS i.v. (s. oben) behandelt werden. Die Pumpe nahm ihre Funktion nicht mehr auf, so dass die Patientin schließlich verstarb. Der Thrombus der sich am 35. Tag im Pumpsystem des dritten Patienten (#5) festsetzte, konnte unter Katecholamin- und Volumenapplikation und rt-PA-Lyse zuerst erfolgreich aufgelöst werden, so dass die Pumpe ihre Funktion wieder aufnehmen konnte. Bei einem erneuten Pum-

penstop unklarer Ursache 4,5 Stunden später gelang dieses nicht und die Patientin verstarb.

4. Nierenfunktionsstörung: Ein Patient zeigte die Symptome einer Nierenfunktionsstörung nach Kontrastmittelgabe für ein CT am 59. Tag post OP:
 - Kreatinin 3,1 mg/dl,
 - Kalium 6,9 mmol/l,
 - Gewichtszunahme 1kg,
 - Ausscheidung 300 ml.

Der Patient wurde für 11 Tage erfolgreich dialysiert

5. Lungenfunktionsstörungen: Zwei Patienten zeigten in der zweiten postoperativen Phase Lungenfunktionsstörungen. Patient #5 musste aufgrund eines Hirninfarktes am 42. Tag postoperativ sediert, intubiert und beatmet werden. Der Patient #7 erlitt sowohl am 43. als auch am 49. Tag postoperativ Pleuraergüsse, welche die Ventilation beeinträchtigten und den Einsatz von Thoraxdrainagen (100 ml, 550 ml) nötig machten.
6. Multiorganversagen: Einer der 7 Patienten verstarb nach 53 Tagen im Multiorganversagen.
7. Infektionen: 2 von 7 Patienten zeigte in der spätpostoperativen Periode Symptome einer Infektion (siehe Abb. 3.12). Bei einem der 7 Patienten (#3) ereignete sich am 425. Tag nach Implantation eine Infektion des Steuerkabels mit einem multiresistenten *Staphylococcus aureus*. Die Leukozytenwerte stiegen bis auf 20000/ μ l an und die Infektion musste antibiotisch behandelt werden. Der zweite Patient (#7) erlitt am 47. Tag post OP eine systemische *Staphylococcus aureus*-Infektion mit einem Leukozytenanstieg bis zu über 30000/ μ l. Diese wurde in einer Blutkultur nachgewiesen und konnte trotz intensiver Antibiotikatherapie aus Staphylex R und Vancomycin R bis zu seinem Tode nicht behandelt werden.

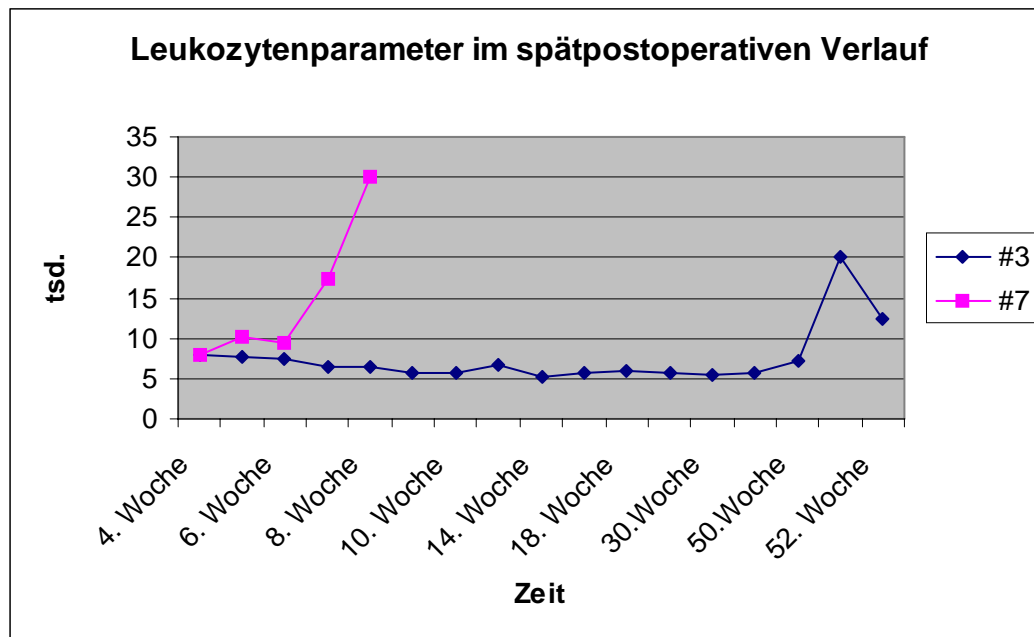


Abb. 3.12: Leukozytenverlauf der Patienten #3 und #7

8. Pumpensteuerungssystem: Bei einer der 7 Patienten kam es am 33. Tag postoperativ zu einem Stop des Pumpsystems unklarer Ursache mit Bewusstlosigkeit der Patientin. Die Pumpe nahm die Funktion spontan wieder auf.

	Frühkomplikationen < 30 Tage	Spätkomplikationen > 30 Tage	Gesamt
1. Blutungsereignisse	4	4	8
2. Pumpenthrombus	2	3	5
3. Leberversagen	1	0	1
4. Thromboembolische Ereignisse	2	3	5
5. Nierenversagen	2	1	3
6. Lungenversagen	3	2	5
7. Rechtsherzversagen	1	0	1
8. MOF	0	1	1
9. Infektionen	1	2	3
10. DeBakey-Funktionsfehler	1	1	2

Tab. 3.5: Gesamtübersicht über die Komplikationen

4. Diskussion

Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme sind ein integraler Bestandteil der chirurgischen Behandlung terminal herzinsuffizienter Patienten geworden. Die klinischen Erfahrungen sind noch relativ jung und es sind noch viele Probleme zu bewältigen. Bedeutsame Komplikationen umfassen unter anderem Blutungen, Thrombenbildung, Infektionen und inadäquate Perfusion von Organen mit Endorganversagen. Davon sind Blutungen, Rechtsherzversagen und Multiorganversagen die häufigsten Ursachen früher Morbidität und Letalität (22).

Während die perioperativen Blutungskomplikationen und infektiöse Schwierigkeiten im Langzeitverlauf zunehmend besser beherrscht werden, sind Thromboembolien nach wie vor ein ungelöstes Problem. Die vorliegende Studie befasst sich mit der zweiten Generation mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme, den sog. Axialpumpen, und beleuchtet insbesondere den Aspekt der Heparinbeschichtung nach dem Carmeda-Prinzip bei der MicroMed DeBakey-Pumpe. An diese Technologie wurden hohe Erwartungen gestellt, in der Hoffnung, die Thromboembolierate und die Rate neurologischer Komplikationen zu senken.

4.1 Thromboembolien

Thromboembolien gehören zu den gefürchtesten Komplikationen nach Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems. Für die Bildung von Thromben bzw. für Thromboembolien gibt es mehrere Ursachen. Im Trabekelwerk des nativen Herzens können sich Thromben durch Blutstase bei schlechter Pumpfunktion, insbesondere in Verbindung mit einer inadäquaten Antikoagulation bilden. Im venösen Gefäßsystem entstehen Thrombosen bei krankheitsbedingter langer Immobilität des Patienten. In den mechanischen Unterstützungssystemen führt der Blutkontakt mit den körperfremden Oberflächen zu einer Aktivierung zahlreicher Kaskaden im Gerinnungssystem, wodurch sich besonders in wenig perfundierten Bereichen („Toträumen“), an biologischen Klappen und dicklumigen Conduits thrombotische Ablagerungen bilden. All

diese Thromben können fest an ihren Unterlagen anhaften, sie können aber auch fragmentieren und zu Thromboembolien führen. Statistisch gesehen entwickelten sich ungefähr bei 20% der Patienten, die entweder ein links- und/oder rechtsventrikuläres Unterstützungssystem erhalten haben, klinisch sichtbare Thromboembolien (34).

Die Inzidenz der Thromboembolien ist abhängig vom Unterstützungssystem, auch wenn grundsätzlich ein gewisser Grad von Antikoagulation bei allen mechanischen Unterstützungssystemen notwendig ist. Das HeartMate System, zum Beispiel, kann ohne eine Marcumarisierung geführt werden, d.h. es benötigt nur den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (52, 53, 54). In einer Multi-Center Studie von 1996, in der thromboembolische Ereignisse bei 223 Patienten unter HeartMate-LVAD-Unterstützung beobachtet wurden, konnte nur eine Rate von nur 0,01 pro Patient pro Monat bei insgesamt 531 Patientenmonaten verzeichnet werden (58). Diese niedrige Zahl lässt durch eine Endothelialisierung der Innenseite der Pumpe, die mit Blut in Kontakt kommt, erklären (58, 60, 61). Im Gegensatz dazu neigt das Novacor System zu deutlich mehr thromboembolischen Komplikationen und verlangt eine strikte Antikoagulation und Antiaggregation (51). Für das DeBakey-System sind vergleichbare Komplikationsraten wie für das Novacor bekannt (20).

In der vorliegenden Studie wurden die thromboembolischen Ereignisse in früh- und spätpostoperative Störungen unterschieden. In der frühen postoperativen Phase (bis zum 30. Tag) gab es nur eine gesicherte ischämische Störung (ischämische Retinopathie) bei einem Patienten, die ohne Behandlung zurückging. Viel problematischer erscheint der Langzeitverlauf. 3 von 7 Patienten erlitten in der spätpostoperativen Phase (>30 Tage), also zu einem Zeitpunkt, bei dem die Antikoagulationseinstellung abgeschlossen war, zum Teil mehrfach zerebrale thromboembolische Ereignisse. Selbst eine Optimierung der Antiaggregation mit verstärkter Heparinisierung, die die PTT auf >60s verlängerte, und einer Erhöhung des INR-Zielwert von ursprünglich 2 auf 2,5-3 (s. Abb. 3.4, 3.5) nach einem ersten Ereignis konnte weitere Thromboembolien nicht verhindern. Somit zeigte sich die Heparinbeschichtung des LVADs als unwirksam.

Das Risiko einer Thromboembolie hängt von zahlreichen Faktoren ab. Patientenalter, präoperativer Status (einschließlich Arteriosklerose), Dauer der extrakorporalen Zirkulation, Anzahl der Transfusionen und Länge der Unterstützungsdauer spielen eine Rolle bzw. fördern thromboembolischen Komplikationen (5). In jedem Fall sollte die Antiko-

agulation optimal eingestellt sein und eine Überwachung prognostischer Parameter (z.B. der transkraniellen Dopplersonographie) erfolgen, da in prospektiven Studien bis zu 34-67% von LVAD-Patienten asymptomatische zerebrale Mikroembolien beobachtet worden sind (14, 32, 53).

4.2 Pumpenthrombose

Im Vergleich mit dem sich gut etablierten Novacor N 100 zeigt die axiale MicroMed DeBakey-Pumpe bei Untersuchungen des Gerinnungssystems eine signifikante Erhöhung von freigesetzten granulierten Proteinen der Thrombozyten (31). Dieses spricht für eine stärkere Schädigung dieser Zellen durch das LVAD und wirkt sich positiv auf eine Thrombusformation im Unterstützungssystem aus. Da es bis jetzt in allen verfügbaren axialen Pumpsystemen zur Thrombenbildung in der Pumpe kam, ist man der Idee gefolgt, die MicroMed-Pumpe mit Heparin nach dem Carmeda-Prinzip zu beschichten. Solch eine Heparinbeschichtung ist bisher erfolgreich bei Gefäßprothesen, Koronarstents, Herz-Lungen-Maschinen und anderen mechanischen Unterstützungssystemen angewendet worden (20). Sie soll der Aktivierung von Gerinnungskaskade und Entzündungsprozessen über ein langes Zeitintervall entgegenwirken.

Ein Thrombus in der Pumpe äußert sich durch einen Abfall des Blutflusses, den die Pumpe fördert. Gleichzeitig steigen Wattleistung (Power) und Strombedarf (Speed), da die Pumpe gegen einen Widerstand versucht auszuwerfen. Dieses war auch bei 3 von den 7 untersuchten Patienten in der spätpostoperativen Phase zu beobachten. Trotz Pumpenthrombose war es bei keinem der Patienten nötig das DeBakey auszuwechseln, da das LVAD seine Funktion in jedem Fall spontan wieder aufnahm.

In früheren Fällen in denen es zur Thrombusformation in einem nicht mit Heparin beschichteten DeBakey kam, führten wir bei 5 von 6 Patienten einen operativen Pumpenwechsel durch. Danach verfolgten wir das Konzept einer systemischen Lysetherapie mit Hilfe von rt-PA. Bei einem Teil der Patienten kam diese Maßnahme zu spät, bei anderen rechtzeitig. Als Folge davon, und aufgrund nur geringer Blutungsproblematiken, erfolgte eine zunehmend liberalere Indikationsstellung zur Lysetherapie bei einem Verdacht einer Thrombenbildung in der Pumpkammer.

Insgesamt scheint die rt-PA Lyse in Hinblick auf die mit Pumpthrombus assoziierten Fehlfunktionen des MicroMed DeBakey eine wirksame Therapie zu sein (46). Durch diese Lyse-Methode kann ein Stop des linksventrikulären Unterstützungssystems schnell, effizient und mit akzeptablem und geringem Risiko für den Patienten behoben werden.

4.3 Blutungen

Eine weitere schwere Komplikation unter LVAD-Therapie neben den Thromboembolien stellen die Blutungen dar. Blutungskomplikationen gelten als die häufigsten Ereignisse nach VAD-Implantation (22). Frühere Erfahrungen berichten, dass circa 50% der Patienten aufgrund von Blutungen reoperiert werden mussten (30). Mittlerweile hat sich aber diese Komplikation aufgrund zunehmender chirurgischer Erfahrung und auch des Einsatzes von Aprotinin, einem Serine-Protease-Inhibitor, auf unter 30% verringert (23).

Generell können Blutungen aufgrund des chirurgischen Eingriffs selbst und des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, die beide eine Thrombozytopenie oder eine Thrombozytenfunktionsstörung verursachen können (22), entstehen. Außerdem können hepatische Funktionsstörungen eine präoperative Koagulopathie verstärken und so zu einer erhöhten perioperativen Blutungsneigung beitragen. Auch ein schlechter Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten und eine Antibiotikatherapie sind Faktoren, die bei Blutungskomplikationen zu berücksichtigen sind (22).

In der vorliegenden Studie traten Blutungen in der frühpostoperativen Phase mit 57% (4 von 7 Patienten) und spätpostoperativ nach mehr als 30 Tagen mit einem Risiko von 50% (3 von 3 Patienten) auf (siehe Kapitel 3.3.1, 3.3.2). Es war auffallend, dass es erst nach mehr als 30 Tagen postoperativ zu intrazerebralen Blutungen kam, während in der frühen Phase nach LVAD-Implantation Blutungen anderen Ursprungs im Vordergrund standen. Auch Embolien und Pumpthromben, die eine Lyse nötig machten, traten erst in der spätoperativen Phase auf. Generell führt eine Aktivierung der Gerinnungskaskade durch Kontakt der Komponenten des Blutes mit den künstlichen Oberflächen des linksventrikulären Unterstützungssystems tendenziell eher zu einem höheren Blutungsrisiko

frühpostoperativ und zu Thromboembolien spätpostoperativ (42).

Das Blutungsrisiko steigt auch mit der Medikation von Thrombozytenaggregationshemmern an. Am häufigsten werden Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel verwendet. Die Blutungsbereitschaft von Patienten ist dosisabhängig und steigt mit höheren Applikationsdosen (42). Lediglich eine ASS-Dosierung von 75 mg bis 300 mg in den ersten 7 Tagen senkt die Thrombinaktivierung weitgehend dosisunabhängig und führt zu keiner wesentlich erhöhten Blutungsgefahr (66). Die ASS-Gabe von über 300 mg pro Tag steigerte aber das Risiko einer Blutung erheblich und senkt dabei die Inzidenz von Thromboembolien nicht signifikant, d.h. der antithrombotische Effekt wird durch höhere Dosen von über 300-350 mg nicht positiv beeinflusst. So genannte ASS-Nonresponder lassen sich auch durch hohe Dosen nicht suffizient antiaggregieren. Daraus kann man schließen, dass eine relativ niedrige Dosis von Aspirin, die die Entwicklung von Thromboembolien hemmt, aber auch das Blutungsrisiko relativ gering hält, sinnvoll ist.

Auch eine Untersuchung des Genotyps in Hinblick auf die Eigenschaften des Gerinnungssystems zeigen, dass Patienten mit P1A Polymorphismus von einer genauen Einstellung der Dosierung von Thrombozytenaggregationshemmern profitieren, indem sowohl das Blutungsrisiko als auch die Bildung von Thromboembolien gesenkt wird, da P1A A1A1 Genotypen mit vermehrten Blutungen und P1A A1A2 Genotypen vorwiegend mit thromboembolischen Komplikationen assoziiert sind (42).

Eine Verringerung von Blutungskomplikationen wurde schon über die Entwicklung von kleineren Pumpsystemen wie das MicroMed DeBakey erreicht. Im Vergleich mit größeren, älteren und schwereren Systemen müssen keine großen Taschen in der Bauchwand geschaffen werden, um die Pumpe unterzubringen, was die Wundfläche verkleinert und so das Infektions- und Nachblutungsrisiko deutlich verringert. Ein weiterer Schritt zur Reduzierung der Nachblutungen wäre eine Reduzierung der Antikoagulation. Dies ist aber bislang nicht möglich.

4.4 Gerinnungsmanagement

Die am meisten gefürchteten und gefährlichsten Komplikationen nach der Implantation

eines LVAD sind die Blutungen und die Thrombembolien (42, 53, 54). Die optimale Antikoagulation erweist sich nach wie vor als schwierig. Es muss ein Gleichgewicht gefunden werden, so dass weder Blutungskomplikationen noch Thrombembolien auftreten. Allerdings existieren trotz dieser schweren Komplikationen keine Standardtherapien bzw. auf das jeweilige LVAD angepasste Antikoagulationschemata (42). Für Patienten mit axialen VAD-Pumpen wird meistens eine Kombination von Phenprocoumon, ASS und Dipyridamol empfohlen (63).

In der vorliegenden Studie sind die Patienten mit den in Tabelle 3.4 dargestellten Präparaten eingestellt worden. Es wurde versucht die Antikoagulation so gering wie möglich zu halten und einen möglichst niedrigen INR-Wert zu erzielen, da die Pumpe mit der Carmeda Bio Active Surface (CBAS), einer Heparinbeschichtung, auf der Innenseite der Pumpe ausgestattet wurde. Man erhoffte sich durch die Heparinbeschichtung, dass es zu weniger bzw. keiner Thrombenbildung im Unterstützungssystem mehr kommt und dass eine systemische Antikoagulation, die immer zu Blutungen dispositioniert, nicht mehr notwendig ist oder reduziert werden kann. Dieses Verfahren ist sowohl schon mit anderen Pumpen im tierexperimentellen Versuch getestet worden, als auch in klinischen Studien mit dem Berlin Heart. Im tierexperimentellen Versuch sind die Ergebnisse uneinheitlich. Einerseits konnte beobachtet werden, dass auf eine Antikoagulation nicht vollständig verzichtet werden kann, da sich sonst trotz Heparinbeschichtung Thromben bilden, andererseits hat sich in der getesteten Gruppe ist ohne Antikoagulation kein Thrombus gebildet (2, 56). Die Biokompatibilität eines mit Heparin beschichteten VADs ist in jedem Fall signifikant verbessert, da sich nur in der Kontrollgruppe ohne Beschichtung und mit systemischer Antikoagulation Thromben im VAD gebildet haben (57).

In einer klinischen Studie des Berliner Herzzentrums von 1996 wurde beschrieben, dass sich die Dicke und die Häufigkeit von thrombotischen Ablagerungen in einer Carmeda beschichteten Pumpe signifikant reduzierten (29). Die Carmeda Bio Active Surface ist so keine Erneuerung, sie ist aber bei einer axialen, nicht-pulsatilen Pumpe vorher noch nicht angewendet worden.

4.5 Effektivität der LVAD-Unterstützung

LVADs werden mit dem Ziel der kardialen Rekompensation und der Erholung der Endorganfunktion implantiert. Weiterhin soll der Patient unter LVAD Unterstützung mobilisiert werden, mit dem Ziel der Entlassung aus dem Krankenhaus und einer ambulanten Weiterbetreuung. Internationale Studien zeigten, dass bei mehr als 90% der LVAD Empfänger die hämodynamische Stabilität durch linksventrikuläre Unterstützung wiederhergestellt werden kann, auch wenn der Patient an biventrikulären Pumpversagen leidet (8).

4.5.1 Endorganfunktion

Die Endorganfunktion ist abhängig von der Blutperfusion des entsprechenden Organs. Der Einsatz der VADs unterstützt die Pumpfunktion des linken Ventrikels und trägt so zu einer suffizienteren Versorgung der Organe bei. Zu einer nicht ausreichenden Perfusion kann es bei zu geringer Vorlast, bei erhöhtem SVR (systemic vascular resistance), bei Obstruktion der Pumpe oder bei zu langsamer Drehzahl der Pumpe kommen.

Die Endorganfunktion der einzelnen Patienten unter DeBakey-LVAD Unterstützung verbesserte sich. Der präoperative Kreatininwert sank von durchschnittlich 1,89 mg/dl nach 4 Wochen auf 0,95 mg/dl (Abb. 3.6, 3.7). Für das Bilirubin konnte dies nicht gezeigt werden, möglicherweise ist dies auf eine postoperative Hämolyse zurückzuführen. Zusammenfassend kann man die Endorganparameter folgendermaßen interpretieren: Die Versorgung vorher geschädigter Organe mit erhöhten Laborparametern (z.B. Kreatinin, Bilirubin) mit oxygeniertem Blut führt schon innerhalb von 7 Tagen zu einer deutlichen Verbesserung der Organfunktion und verbessert sich in den folgenden 4 Wochen noch weiter. Dies bedeutet auch, dass sich die Funktion von Niere und Leber unter einer nicht-pulsatilen Perfusion durch das LVAD bessern können, messbar an den nach einiger Zeit zu den Normalwerten zurückkehrenden Parametern.

Diese Verbesserung wurde auch in anderen Untersuchungen so beobachtet (25, 39, 48). Im Vergleich zu pulsatiler Perfusion ließen sich bei dem nicht pulsatilen MicroMed DeBakey-LVAD zudem auch histologisch keine Veränderungen nachweisen, was auf eine gute Tolerierbarkeit der nicht pulsatilen Funktion schließen lässt (48).

Auch eine Erholung der myokardialen Pumpfunktion durch das LVAD wurde sichtbar, was sich nach der frühpostoperativen Phase an einem wiederkehrenden tastbaren Puls feststellen lässt (47).

4.5.2 *Ambulante Betreuung*

1994 hat Frazier in einen veröffentlichten Artikel mit den Worten „Outpatient LVAD: its time has arrived“ festgestellt, dass die Zeit der ambulanten Weiterbehandlung der Patienten mit LVAD Unterstützung gekommen ist (15). Seit 1994 gab es weltweit mehrere Studien, die die Entlassung von Patienten mit LVAD-Unterstützung beschrieben haben (9, 51, 55). Im Gegensatz zum MicroMed DeBakey war die ambulante Weiterbetreuung von Patienten unter pulsatiler Kreislaufunterstützung bisher limitiert, da diese zu Infektionen und neurologischen Komplikationen durch Thrombembolien neigten (10). Daher hat die Weiterentwicklung der Systeme eine Entlassung aus dem Krankenhaus vereinfacht. Das MicroMed DeBakey ist äußerst klein und weist eine leichte Handhabung auf. Es hat außerdem speziell entwickelte Zusatzteile wie das Patientenheimversorgungsgerät (PHSS), das VADPAK, das den Controller und die Batterien verstauen kann, und eine feuchtigkeitsresistente und schutzgebende Duschtasche. Alle diese Zusätze ermöglichen dem Patienten noch schneller nach einem stabilisierenden Krankenhausaufenthalt nach Hause entlassen zu werden.

Vor allem schwer kranke Patienten, die schon vor Implantation eines MicroMed DeBakeys für Wochen und Monate hospitalisiert werden mussten, können es nach einer Stabilisierung ihres Krankheitsbildes kaum erwarten nach Hause entlassen zu werden und ihr altes Leben inklusive Lebensqualität wieder zu bekommen (51). Eine frühe Mobilisierung, die Möglichkeit zu Bewegung und Belastung, die Integration des Patienten in den normalen Tagesablauf und sein gewohntes soziales Umfeld sind essentielle Voraussetzungen für eine optimale Erholung der an einem LVAD angeschlossenen Patienten (38, 48, 69). Die Lebensqualität des Patienten, seinem Partner und der Familie wird auch durch die geringe Lautstärke des Gerätes des MicroMed DeBakeys weiterhin positiv beeinflusst, da so eine normale Nachtruhe ohne störende Geräusche gewährleistet ist.

Es gibt viele Vor- und Nachteile einer ambulanten Weiterbehandlung. Durch eine Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung verliert der behandelnde Arzt

den direkten Bezug zu und einen Teil der Kontrolle über den Patienten. Weitere Voraussetzungen für eine ambulante Weiterbehandlung ist ein Patient, der intensivst über seine Krankheit und deren Behandlung aufgeklärt worden ist, der das nötige Verständnis und genügend Compliance zeigt diese hochmoderne und teure Technologie zu verstehen und zu beherrschen und der in der Lage ist sein Antikoagulationsprotokoll zu managen (51). Die Abschätzung der Compliance ist der wichtigste Punkt, denn bei Entlassung gibt der Arzt einen großen Teil von Verantwortung an den Patienten ab. Denn nur ein Patient, der die Verantwortung für seine eigene Sicherheit übernehmen kann und will, wird abschätzen können, wann er Hilfe braucht. Auch die Verwandtschaft und Mitbewohner des nach Hause Entlassenden müssen mit der entfernten medizinischen Betreuung einverstanden sein und diese über Rezepte und Regeln befolgen. Weiterhin muss der lokale Hausarzt oder Kardiologe über den Zustand des Patienten informiert werden und die Technologie des LVADs verstehen, damit er im Falle eines Notfalls eingreifen kann.

Einer, der in dieser Studie untersuchten Patienten, konnte nach Hause entlassen werden. Er stellte sich bis zu seiner Transplantation nach 427 Tagen im wöchentlichen Rhythmus in der Transplantationsambulanz vor. Probleme traten bei diesem Patienten nicht auf. Sein Gerinnungsprotokoll wurde in der Uniklinik Münster verfolgt und eingestellt.

Thrombembolien oder Blutungen sind Folge einer nicht gut ausgewogenen Gerinnung. Da eine Gerinnungshemmung bisher bei allen mechanischen Unterstützungssystemen notwendig ist, muss bei einer Entlassung des Patienten diese Aufgabe entweder vom Hausarzt oder vom lokalen Krankenhaus übernommen werden. In einer älteren Studie ist gezeigt worden, dass mehr als 1/5 aller Herzklappenempfänger und auch andere Herzpatienten, ihre Gerinnung erfolgreich selbstständig zu Hause kontrollieren (37). Auch andere Zentren berichten gute Erfahrungen (55).

Da auch Probleme unter der ambulanten Weiterbetreuung auftreten können, kann eine erneute Hospitalisierung notwendig sein. Als Gründe für die Wiederaufnahme ins Krankenhaus sind in anderen Studien folgende Gründe beschrieben worden: systemische Infektionen oder lokale Entzündung an der Austrittsstelle des extrakorporalen Kabels, der Verdacht auf Thrombembolien oder ein Versagen des LVADs (51). Um eine Infektion an der Austrittsstelle des Kabels zu vermeiden, empfiehlt sich eine tägliche

Reinigung der Haut und ein Verbandswechsel an dieser Stelle (51).

4.5.3 Infektionen

Empfänger von linksventrikulären Unterstützungssystemen sind prädispositioniert für nosokomiale und LVAD assoziierte Infektionen (22). Infektionen nach Implantation eines LVADs sind mit multiplen invasiven Kathetern, Reaktionen des Körpers auf Fremdoberflächen der Pumpe und einer nicht genügenden Einhaltung von aseptischer Arbeitsweise bei Einsatz des Unterstützungssystems assoziiert. Außerdem tragen Immobilität, lange Hospitalisierung, endotracheale Intubation und suboptimal ernährte, geschwächte und immunsupprimierte Patienten zur Entzündungsentstehung bei (21, 44).

Eine Untersuchung von 2000 Patienten in 73 Zentren weltweit ergab, dass es bei etwa 25% der Kandidaten zu Entzündungen nach LVAD Implantation kam (40). Der häufigste Ort der Infektionen lag an der Kabelaustrittsstelle und war in der Regel mit lokaler Wundbehandlung und Verabreichung von Antibiotika gut zu behandeln (22). In einigen wenigen Fällen kam es zu starken Infektionen mit nachfolgender Sepsis, die zu einem Austausch des Gerätes führten (21). Glücklicherweise führte keine dieser geschilderten Ereignisse zu einem Ausschluss der Herztransplantation (13, 26).

Da das extrakorporale Kabel die normale Schutzbarriere der Haut gegen pathogene Keime unterbricht, entsteht so eine Eintrittspforte für Bakterien in das Körperinnere. Auch bei unserem Patientenkollektiv kam es nach LVAD Implantation zu Infektionen, die aber keinen Ausbau des Systems nötig machten und auch keine sichtbaren Hautveränderungen wie Nekrose aufwiesen. Die vorliegende Studie zeigt, dass sich bei 2 von 7 Patienten in der spätpostoperativen Phase Symptome von Infektionen zeigten. Bei einem Patienten ging diese Infektion, die folgenlos unter Antibiotikatherapie ausheilte, von der Austrittsstelle des extrakorporalen Kabels aus. Ein weiterer Patient entwickelte eine systemische *Staphylococcus-aureus*-Infektion unbekanntes Ursprungs, die trotz intensiver Therapie bis zum Tod nicht behandelt werden konnte. Der Patient verstarb im Multiorganversagen. Der Entzündungsherd konnte nicht lokalisiert werden.

Es hat sich gezeigt, dass das dünne flexible extrakorporale Kabel des DeBakey VAD weniger inflammatorische Reaktionen zeigt, als die dicken, unbeweglichen Leitungen

der pulsatilen Geräte (69). Auch die kleine Wundfläche prädisponiert zu weniger Wundinfekten als bei größeren Systemen. Bei diesen kann es zu schweren Nekrosen der abdominalen und thorakalen Wand kommen (64). Eine Behandlung dieser Infektionen erfordert aggressivere Behandlungsstrategien wie offene Wunddrainage, Débridement und der Schaffung einer neuen Stelle für den Kabelaustritt (22).

Patienten unter LVAD Therapie neigen zu nosokomialen hämatogenen Infektionen, die Bakteriämien und temporäre septische Zustände hervorrufen können und mit einer signifikanten erhöhten Mortalität assoziiert sind (18, 26). Diese Infektionen schließen eine Transplantation nicht aus, aber indizieren einen dringlichen Herzersatz (26). In Münster wird die Meinung vertreten, dass Entzündungen, die von einem bakteriell kontaminierten LVAD ausgehen eher durch Herztransplantation als durch einen Austausch des Devices behandelt werden sollten (51).

Um Infektionen so weit wie möglich zu vermeiden, sollte die Austrittsstelle des zu dem Controller führenden Kabels immer genau beobachtet werden. Eine tägliche Hautreinigung an dieser Stelle mit nachfolgendem Verbandswechsel vermeidet meistens eine Infektion an dieser Stelle (51). Eine völlige Vermeidung der Infektion an diesen Stellen wird es erst geben, wenn voll implantierbare Geräte zu Verfügung stehen.

4.5.4 Mechanische Pumpversagen

Die Zuverlässigkeit gehört zu den wichtigen Eigenschaften eines Pumpsystems, insbesondere wenn an eine definitive Therapie („Destination Therapy“) und nicht an eine Überbrückungstherapie gedacht wird. Allerdings war dies, von wenigen Ausnahmen abgesehen, bislang bei den meisten verfügbaren Unterstützungssystemen ein Problem (28). Dabei standen aber vor allem Fehlfunktionen der Controller im Vordergrund, die allerdings nicht lebensbedrohlich waren und die Pumpaktivität nicht einschränkten, so dass eine adäquate Perfusion gewährleistet blieb (4).

In der vorliegenden Studie kam es bei einer der Patienten zweimal ohne ersichtlichen Grund zum Stop des DeBakey VADs. Beide Male nahm die Pumpe ihre Funktion spontan wieder auf, so dass sie nicht in einem Notfalleingriff ausgewechselt werden musste. Es wurde vermutet, dass die Fehlfunktion des Devices aufgrund eines kleinen Thrombus im Inneren der Pumpe auftrat. Da das Device aber nicht ausgewechselt und der

Thrombus wahrscheinlich nach Aufnahme der Pumpfunktion ohnehin durch die Pumpe gespült wurde, bleibt dies Spekulation.

In der Literatur sind Fälle beschrieben worden, in denen nach Auftreten von Pumpversagen, die Systeme ausgetauscht worden waren und das Antikoagulationsprotokoll einem INR von 3,5 - 4 anstelle von 2,5 - 3 deutlich verschärft worden war (5). Nachfolgend zeigten sich keine weiteren Thromben mehr. Glücklicherweise traten auch keine Blutungen auf, so dass die Patienten schließlich erfolgreich transplantiert werden konnten (5). Da die Einflusskanüle einen relativ geringen Durchmesser im Vergleich zu den pulsatilem System aufweist, führt einwachsendes Endokard- oder Pannusgewebe zu einer erheblichen Obstruktion der Einflussbahn, was die Flussrate in hohem Maße reduziert (70).

Um das Risiko des LVAD-Ausfalls zu minimieren sind nach den häufig beschriebenen Pumpversagen der LVADs Erfahrungen im Jahr 2002 technische Verbesserungen in Angriff genommen worden, die bei unserer Studie bereits bestanden. Zum einen wurde eine Heparinbeschichtung auf der Innenseite der Pumpe angebracht. Zum anderen wurde die Außenseite der Einflusskanüle, die im linken Ventrikel platziert ist, mit Dracon umhüllt, so dass diese der Innenseite der linken Kammer enger anliegt um so die Embolisation von Thromben zu verringern. Da stehendes Blut zur Thromboseformation neigt (5), hat man durch eine transmurale Naht versucht den Raum in der Herzspitze zu verkleinern, damit sich dort kein mehr Blut sammeln kann. Außerdem kann eine eventuelle Obstruktion der Einflusskanüle durch exakte Positionierung nahe neben und parallel zum Septum verhindert werden (70). Mit Hilfe dieser Positionierungstechnik können hohe Flussraten erzeugt werden, die ein normales Leben auch unter Bewegung ermöglichen.

4.5.5 Letalität

Nach Implantation eines VAD-Systems liegt die Überlebensrate bei etwa 50-60%, d.h. ein erheblicher Anteil der Patienten kann nicht bis zu rettenden Herztransplantation unterstützt werden. Ein Teil der Patienten stirbt perioperativ, weil es nicht gelingt, den Patienten hämodynamisch zu stabilisieren und die Multiorgandysfunktion zu beheben. Im Langzeitverlauf spielen die Thromboembolien, Blutungskomplikationen und Infek-

tionen eine wesentliche Rolle. Aber auch Ernährungszustand und Psyche sind bedeutsam.

Chirurgische Intervention bei terminaler Herzinsuffizienz soll nicht nur die normalen hämodynamischen Parameter wieder herstellen, sondern auch die Lebensqualität des Patienten verbessern. Äußerst geschwächte Empfänger von LVADs benötigen oft wochenlange aggressive Ernährungstherapie und intensive Rehabilitationsmassnahmen um Muskelmasse, körperliche Kraft und Belastbarkeit wiederherzustellen (22). Um die klinische Situation während der Wartezeit zu optimieren, das Outcome nach Transplantation zu verbessern und die Mortalität so gering wie möglich zu halten, sollte schon in der frühen postoperativen Phase mit einem Rehabilitationsprogram begonnen werden (22), so dass eine ideale körperliche Ausgangssituation vor Transplantation geschaffen wird (36).

In Hinblick auf die allgemeine hohe Mortalität bei Patienten unter LVAD-Therapie muss man berücksichtigen, dass der Einsatz eines Kreislaufunterstützungssystems bei diesen Patienten erst eine Herztransplantation möglich macht, da diese Patienten die lange Wartezeit bis zur Transplantation ohne LVAD gar nicht überleben würden.

In der Klinik für Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie in Münster werden LVADs sowohl in junge terminal herzinsuffiziente Patienten implantiert als auch in extrem kranke Kandidaten, die in anderen Zentren nicht mehr als Empfänger akzeptiert werden würden. Wie aber in einer Studie in Münster herausgefunden worden ist, haben auch diese Patienten eine definitive Chance zu überleben (7). Extreme Krankheitsbilder dieser Patienten umfassen Herzversagen nach Kardiotomie und dem nachfolgendem vergeblichen Versuch diese Patienten der extrakorporalen Zirkulation zu entwöhnen, kardiopulmonale Reanimation kurz vor Operation oder Multiorganversagen mit Lungen-, Leber oder Nierenversagen (7). Dieses kann eine Erklärung für die hohe Mortalität mit einer Rate von 70,4% bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten unter MicroMed DeBakey Therapie sein.

Die 5 Patienten verstarben an Rechtsherzversagen, Hirnblutungen, multiplen Apoplexen, Versagen des Pumpsystems und Multiorganversagen. Im Durchschnitt trat der Tod nach 56 Tagen ein, wobei diese Zeitintervalle allerdings erheblich variierten. Historisch gesehen war das Rechtsherzversagen die häufigste perioperative Todesursache bei LVAD Einsatz (30) und bis zu 20% von LVAD Empfängern erlitten postopera-

tiv ein Rechtsherzversagen (17). Allerdings ist in einer älteren Studie beschrieben worden, dass Rechtsherzversagen nach Implantation eines LVADs mit perioperativen großen Blutungskomplikationen assoziiert ist (22) und das Risiko steigt, wenn der Patient Bluttransfusionen während der Operation benötigt hat (23).

Bei der Implantation eines LVADs als „Bridging-to-Recovery“ wird das LVAD nur temporär eingesetzt. Das Herz wird durch die Pumparbeit des LVADs entlastet und kann sich erholen. Nach Erholung des Nativherzen kann das Kreislaufunterstützungssystem wieder explantiert werden. Datenanalysen zeigen, dass vor allem junge Patienten mit kurzzeitigen, akuten Herzerkrankungen (Patient #6 dekompensierte reanimationspflichtig nach einer akuten Myokarditis) von dieser Implantationsindikation profitierten und schneller bessere Ergebnisse erzielten bzw. eine höhere Auswurfsfraktion erreichten (27).

Der Vorteil, der sich daraus ergibt, ist dem Patienten die Risiken der mechanischen Langzeitunterstützung und der Herztransplantation zu ersparen und auf diese Weise gleichzeitig Spenderherzen zu bewahren für Patienten, bei denen es keinen anderen Ausweg als die Transplantation gibt. Allerdings gibt es keine wirklich messbaren und zuverlässigen Parameter und Indikatoren, die einen Ausbau des Systems erlauben würden.

Wenn das LVAD mit der Indikation Bridging-to-Transplantation implantiert worden ist, dann kann eine Transplantation bei geringem Risiko durchgeführt werden, da sich der Patient in einer stabilen Kreislaufsituation befindet. Die Folge ist, dass es zu einem besseren Matching des Empfängers und Spenders kommt und sich so das Endergebnis verbessert (47).

Eine mögliche Erklärung für die sehr hohe Mortalität könnte bei unserem Patientenkollektiv die sehr schwierigen und schweren präoperativen Krankheitsbilder der Patienten sein. Diese verlangten in 86% der Fälle Katecholamingaben, in 29% den Einsatz einer ECMO und in 29% den Gebrauch einer IABP. In 43% konnte man den Zustand nach Myokardinfarkt, in 29% Klappenersatz und in 14% Kammerflimmern verzeichnen. Da die hohe Mortalität so mit dem schlechten präoperativen Allgemeinzustand der Patienten assoziiert ist, ist der Zeitpunkt der Implantation, der elective Einsatz eines LVADs und der klinische Zustand der Patienten für ein positives Outcome sehr wichtig (47).

4.5.6 Implantationsart

Unser kleines Patientenkollektiv lässt keine Aussage dahingehend zu, ob eine elektive oder notfallmäßige LVAD-Implantation ein besseres Ergebnis hat. Beide Patienten der elektiven Gruppe starben, von den notfallmäßig operierten Patienten konnte nur eine Patient bis zur Transplantation überbrückt werden. Komplikationen der elektiv operierten Patienten waren Pumpthrombus, Hirnblutungen und Apoplex. Bei den notfallmäßig behandelten Patienten standen Blutungskomplikationen im Vordergrund.

In einer in Münster durchgeführten Studie (50) fand man heraus, dass der Erfolg nach notfallmäßiger Implantation geringer war als der elektive Einsatz des LVADs. Bei den notfallmäßigen operierten Patienten traten, wie auch bei uns beschrieben, vorwiegend Blutungen als Komplikationen auf, weniger Thromboembolien oder Infektionen. Um akzeptable Ergebnisse in sehr schwierigen präoperativen Situationen zu erzielen, sollte das LVAD so früh wie möglich implantiert werden.

Ein wichtiger Grund für die hohen Komplikationsraten nach Implantation und die sehr schwierigen Verhältnisse präoperativ ist, dass den terminal herzinsuffiziente Patienten, denen man vor dem klinischen Einsatz linksventrikulärer Unterstützungssysteme nicht mehr helfen konnte, durch die immer weiter entwickelten LVADs jetzt die Möglichkeit einer Stabilisierung gegeben werden kann. Zwei unserer Patienten waren präoperativ an eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) angeschlossen und zwei Patienten wurden mit einer IABP versorgt. Außerdem wiesen die Patienten schwere kardiovaskuläre Risikoerkrankungen wie Kammerflimmern, mehrere Myokardinfarkte und Ersatz der Mitralklappe auf. Diese Vorerkrankungen und präoperative Maßnahmen beeinflussen sowohl die notwendige Stabilisierung der Patienten für einen solchen Eingriff und bestimmen ganz maßgeblich den postoperativen Verlauf und Erfolg.

4.6 MicroMed DeBakey im Vergleich mit anderen Systemen

4.6.1 Größe und Gewicht

Das MicroMed DeBakey ist durch geringe Größe sowie Gewicht leicht implantierbar

und eignet sich auch besonders für den Einsatz bei kleinen Erwachsenen oder Jugendlichen (6, 70). Da der Impeller der einzige bewegliche Teil der Pumpe ist, wird auch wenig Energie verbraucht. Verglichen mit anderen implantierbaren LVADs wie dem pulsativen Novacor N100, das ein großes und schweres System ist und daher prä- oder intraperitoneal eingesetzt werden muss, entsteht durch kleinere Pumpen eine kleinere Wundfläche. Wundflächen, vor allem je größer sie sind, prädisponieren grundsätzlich zu Nachblutungen oder Infektionen, die wiederum die Morbidität erhöhen können. Auch können durch große operierte Flächen das Immunsystem und Gerinnungssystem negativ beeinflusst werden. Eine in Münster im Jahre 1999 durchgeführte retrospektive Studie zeigte, dass es nach Implantation des Novacor N 100 zu sehr schweren Komplikationen mit Nekrosen der Haut im Bereich der Thorax- und Abdomenwand und zu Freilegung des LVADs kam (64).

4.6.2 *Pulsatil vs. nicht-pulsatil*

Ein weiteres Charakteristikum des DeBakey VADs ist der nicht-pulsatile Blutfluss, der eine nicht physiologische Form des Blutflusses darstellt. Durch ständige, nicht unterbrochene Umdrehungen des Impellers entsteht ein kontinuierlicher Fluss des Blutes, so dass der linke Ventrikel, im Gegensatz zu der Pumpfunktion der pulsatilen Systeme, nicht fraktioniert, sondern kontinuierlich drainiert wird.

Vor dem klinischen Einsatz des MicroMed DeBakey wurde die Frage aufgeworfen, ob der nicht-physiologische Blutfluss einen negativen Einfluss auf die Endorganfunktionen hat. Nach intensiven Untersuchungen des menschlichen Gefäßsystems konnte festgestellt werden, dass der Blutfluss nur in den großen Körpergefäßen pulsatil ist (Aorta, Pulmonalarterie, Femoralarterie) und der wichtigen Funktionen des Blutes - Austausch von Sauerstoff und Nährstoffen - auf der kapillären Ebene stattfindet, wo das Blut nicht pulsatil fließt (20).

Nach mittlerweile mehr als über 100 implantierten axialen nicht-pulsatilen MicroMed DeBakey Pumpen in Europa und den USA Ende des Jahres 2003 kommt das Deutsche Herzzentrum in Berlin zu dem Schluss, dass die Patienten den nicht pulsatilen Blutfluss vor allem in der frühen postoperativen Phase gut tolerieren und sich die Pumpfunktion des Herzens unter Entlastung des linken Ventrikels durch das LVAD steigert

(43).

Da die kleine axiale Pumpe keinen „compliance chamber“ hat, bleibt kein Blutvolumen in der Pumpe zurück. Außerdem fließt das Blut durch die sehr schnelle Rotationsbewegung des Impellers äußerst zügig. Auch der Verzicht auf Klappen im System reduziert die Entstehung von thrombotischem Material und das Freisetzen von Gerinnungsfaktoren durch die durch Klappen geschädigten Erythrozyten.

5. Zusammenfassung

Während der letzten Jahre haben LVADs die Behandlung von Patienten mit akuter und chronischer terminaler Herzinsuffizienz verändert. Die Entwicklung von LVADs ermöglichte eine leichte und schnelle Implantation und lässt im Gegensatz zu kompletten Kunstherzen das erkrankte Herz in der Thoraxhöhle verweilen (51). Mittlerweile sind tausende Kunstherzunterstützungssysteme weltweit implantiert worden, besonders beliebt ist aber das fast vollständig implantierbare, elektrisch angetriebene Left Ventricular Assist Device (45, 34).

Der vermehrte Einsatz von LVADs bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz kann auch die Ergebnisse nach der Herztransplantation verbessern, da es durch die linksventrikuläre Unterstützung zu einer verbesserten hämodynamischen und klinischen Situation kommt und sich der Patient so vor der Transplantation stabilisiert und sich nicht im einem Hochrisikostadium befindet (22). Die Chance die Herztransplantation zu überleben und sich danach klinisch zu erholen und gesund zu werden, steigt mit einer guten, stabilen Ausgangssituation präoperativ (67, 22).

Außerdem geben die kleinen und neueren Systeme unter anderem aufgrund ihrer geringen Größe, leichtem Gewicht und des kleinen Op-Gebiets, im Gegensatz zu allen anderen Systemen, dem Patienten eine relative hohe Lebensqualität (9, 41). Auch die leichte Handhabung ermöglicht, nach adäquater Behandlung und Vorbereitung, eine Entlassung nach Hause, eine ambulante Weiterbehandlung und eine Reduzierung der Hospitalisierungskosten (22).

In Hinblick auf die vorliegende Studie lässt sich feststellen, dass das MicroMed DeBakey, wenn es adäquat implantiert ist, die komplette Pumpfunktion des linken Ventrikels übernehmen kann. Der Patient erholt sich klinisch und die Endorganfunktionen, gemessen anhand der Parameter (Kreatinin und Bilirubin), bessern sich deutlich durch die gesteigerte Perfusion der entsprechenden Organe, besonders wenn hohe Pumpleistungen erreicht werden (71). In Hinblick auf die modifizierte Heparin-Innenseitenbeschichtung der Pumpe kann man in unserer Studie von keiner Reduzierung der Thrombenformationen sprechen, da es sowohl gehäuft zu Pumpthromben als auch zu

Embolien kam. Zu berücksichtigen ist bei unseren Ergebnissen allerdings auch das kleine Patientenkollektiv unserer Studie. Dieses kann zu Verzerrungen in der Interpretation führen.

Literaturverzeichnis

1. Arabia FA, Smith RG, Rose DS, et al. (1996) Success rates of long term-circulatory assist devices used currently for bridge to transplantation. *ASAIO J* 42: 542-546
2. Bianchi JJ, Swartz MT, Raithel SC, Braun PR, Illes MZ, Barnett MG, Pennington DG (1992) Initial Clinical Experience with Centrifugal Pumps Coated with Carmeda Process. *ASAIO J* 38: 143-146
3. Burgreen GW, Loree HM, Bourque K, Dague C, Poirier VL, Farrar D, Hampton E, Wu ZJ, Gempp TM, Schob R (2004) Computational fluid dynamics analysis of a maglev centrifugal left ventricular assist device. *Artif Org* 28 (10): 847-880
4. Catanese KA, Goldstein DJ, Williams DL, et al. (1996) Outpatient left ventricular assist device support: a new destination rather than a bridge. *Ann Thorac Surg* 62: 646-652
5. Christiansen S, Van Aken H, Breithard G, Scheld HH, Hammel D (2002) Successful Cardiac Transplantation After 4 Cases of DeBakey Left Ventricular Assist Device Failure. *J Heart Lung Transplant* 21: 706-709
6. DeBakey ME (1999) A miniture implantable axial flow ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 68: 637-640
7. Deng MC, Weyand M, Hammel D, Schmid C, Breithardt G, Scheld HH (1998) Selection and outcome of ventricular assist device patients: the Muenster experience. *J Heart Lung Transplant* 17: 817-825
8. DeRose JJ, Argenziano M, Sun BC, Reemtsma K, Oz MC, Rose EA (1997) Implantable left ventricular assist decices: an evolving long-term cardiac replacement therapy. *Ann Surg* 226: 461-468
9. DeRose JJ, Umana J, Argenziano M, Catanese K, Gardocki M, Flannery M, Levin

- H, Sun B, Rose EA, Oz MC (1997) Implantable left ventricular assist device provide an excellent outpatient bridge to transplantation and recovery. *J Am Coll Cardiol* 30: 1773-1777
10. EL-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Tendrich G, Minami K, Inoue K, Korfer RJ (2000) Novacor left ventricular assist system versus heartmate vented electric left ventricular assist system as a long-term mechanical circulatory support device in bridging patients: A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119: 581-587
 11. Farrar DJ (2000) The Thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 12: 243-250
 12. Farrar DJ, Hill JD, Gray LA, et al. (1998) Heterotropic prosthetic ventricles as a bridge to cardiac transplantation. A multicenter Study in 29 patients. *M Engl J* 318: 333-340
 13. Fischer SA, Trenholme GM, Costanzo MR, Piccione W (1997) Infectious complications in left ventricular assist device recipients. *Clin Infect Dis* 64: 142-147
 14. Frazier OH (1993) Chronic left ventricular support with a vented electric assist device. *Ann Thorac Surg* 55: 273-275
 15. Frazier OH (1994) Outpatient LVAD: its time has arrived. *Ann Thorac Surg* 58: 1309-1310
 16. Frazier OH, Myer TJ, Jarvik RK, et al. (2001) Research and development of an implantable, axial-flow left ventricular assist device: The Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg* 71: 125-132
 17. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, et al. (1992) Multicenter clinical evaluation of HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 53: 1080-1090
 18. Gordon S, Schmitt SK, Jacobs M, Smedira NM, Goormastic M, Banbury MK, Yeager M, Serkey J, Hoercher K, McCarthy PM (2001) Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist device. *Ann Thorac*

Surg 72: 725-730

19. Goldstein DJ Intracorporal Support (2000) Thermo Cardiosystems ventricular assist device. In: Goldstein DJ, OZ M (Hrsg) Cardiac assist device. Amonk-New York, Futura. 307-322
20. Goldstein DJ (2003) Worldwide experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device as a bridge to transplantation. *Circulation* 108 (Suppl 2): 272-277
21. Goldstein DJ, el-Amir N, Ashton RC Jr, et al. (1995) Fungal infections in left ventricular assist device recipients: incidence, prophylaxis and treatment. *ASSIO J* 41: 873-875
22. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA (1998) Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 339: 1522-1533
23. Goldstein DJ, Seldomridge JA, Chen JM, et al. (1995) Use of aproptinin in LVAD recipients reduces blood loss, blood use, and perioperative mortality. *Ann Thorac Surg* 59: 1063-1067
24. Griffith BP, Kormos RL, Bororetz HS, et al. (2001) HeartMate II left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 71 (Suppl 3): 116-120
25. Grinda JM, Latremouille CH, Chevalier P, D'Attelis N, Boughenou F, Guillemain R, Deloche A, Fabiani JN (2002) Brigde to transplantation with the DeBakey VAD axial pump: a single center report. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 22: 965-970
26. Herrmann M, Weyand M, Greshake B et al. (1997) Left ventricular assist device infection is associated with increased mortality but is not a contraindication to transplantation. *Circulation* 95: 814-817
27. Hetzer R, Müller JH, Wenig Y, Meyer J, Dandel M (2001) Bridging-To-Recovery. *Ann Thorac Surg* 71 (Suppl 3): 109-113

28. Holman WL, Bourge RC, Spruell RD, Murrah CP, McGiffin DC, Kirklin JK (1997) Ventricular assist devices as a bridge to cardiac transplantation: a prelude to destination therapy. *Ann Surg* 225: 695-704
29. Kaufmann F, Henning E, Loebe M, Hetzer R (1996) Improving the antithrombogenicity of artificial surface through heparin coating – clinical experience with the pneumatic extracorporeal Berlin Heart assist device. *Cardiovascular Engineering* 1: 40-44
30. Kormos RL, Borovetz HS, Gasior T, et al. (1990) Experience with univentricular support in mortally ill cardiac transplant candidates. *Ann Thorac Surg* 49: 261-71
31. Koster A, Loebe M, Hansen R, Potapov EV, Noon GP, Kuppe H, Hetzer R (2000) Alterations in coagulation after implantation of a pulsatile Novacor LVAD and the axial flow MicroMed DeBakey LVAD. *Ann Thorac Surg* 70: 533-537
32. Loisanse DY, Deleuze PH, Mazzucotelli JP, Le Besnerais P, Dubois-Rande JL (1994) Clinical implantation of the wearable Baxter Novacor ventricular assist system. *Ann Thorac Surg* 58: 551-554
33. Loree HM, Bourque K, Gernes DB, Richardson JS, Poirier VL, Barletta N, Fleischli A, Foiera G, Gempp TM, Schoeb R, Litwak KN, Akimoto T, Kameneva M, Watach MJ, Litwak P (2001) The Heartmate III: design and in vivo studies of a maglev centrifugal left ventricular assist device. *Artif Org* 25 (5): 386-391
34. Mehta MS, Aufiero TX, Pae WE, Miller CA, Pierce WS (1995) Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart in conjunction with heart transplantation: sixth official report 1994. *J Heart Lung Transplant* 14: 585-593
35. Miller LW, Missov ED (2001) Epidemiology of Heart Failure. *Cardiol Clin* 19: 547-555
36. Morrone TM, Buck LA, Catanese KA, et al. (1996) Early progressive mobilization of patients with left ventricular assist devices is safe and optimizes recovery before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 15: 423-429

37. Müller-Beißenhirtz W, Deickert F, Lang H, Schöndorf T, Spanuth E, Taborski U, Witt I (1997) Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation: Standortbestimmung. *J Lab Med* 21: 558-562
38. Noon GP, Morley DL, Irwin S, Abdelsayed SV, Benkowski RJ, Lynch BE (2001) Clinical experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 71: 133-138
39. Noon GP, Morley D, Irwin S, Benkowski R (2000) Development and clinical application of the MicroMed DeBakey VAD. *Curr Opin Cardiol* 15: 166-171
40. Oz MC, Goldstein DJ, Rose EA (1995) Preperitoneal placement of ventricular assist devices: An illustrated stepwise approach. *J Card Surg* 10: 288-294
41. Piccione WJ (1997) Mechanical circulatory assistance: Changing indications and options. *J Heart Lung Transplant* 16: 25-28
42. Potapov EV, Ignatenko S, Nasser BA, Loebe M, Harke C, Bettmann M, Doller A, Regitz-Zagrosek V, Hetzer R (2004) Clinical significance of P1A polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support. *Ann Thorac Surg* 77: 869-874
43. Potopov EV, Koster A, Loebe M, Henning E, Fischer T, Sodian R, Hetzer R (2003) The MicroMed DeBakey VAD—part I: The pump and the blood flow. *J Extra Corpor Technol* 35: 274-283
44. Prendergast TW, Todd BA, Beyer AJ II, et al. (1997) Management of left ventricular assist device infection with heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 64: 142-147
45. Quaini E, Pavie A, Chieco S, Mambrito B (1997) The Concerted Action „Heart“ European registry on clinical application of mechanical circulatory support systems: bridge to transplant; the Registry Scientific Committee. *Eur J Cardiothorac Surg* 11: 182-188
46. Rothenburger M, Wilhelm MJ, Hammel D, Schmidt C, Tjan T, Böcker D, Scheld

- HH, Schmid C (2002) Treatment of thrombus formation associated with the MicroMed DeBakey VAD using recombinant tissue plasminogen activator. *Circulation* 106 (Suppl 1): 189-192
47. Salzberg S, Lachat M, Zünd G, Oechslin E, Schmid ER, DeBakey M, Turina M (2003) Left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation – lesson learned with the MicroMed DeBakey axial blood flow pump. *Eur J Cardiothorac Surg* 24: 113-118
48. Saito S, Westaby S, Piggot D, Dudnikov S, Robson D, Catarion PA, Clelland C, Nojiri C (2002) End-organ function during chronic nonpulsatile circulation. *Ann Thorac Surg* 74: 1080-1085
49. Scheld HH, Hammel D, Schmid C, Weyand M, Deng M, Möllhoff T, Kerber S (1996) Beating heart implantation of a wearable Novacor left-ventricular assist device. *Thorac Cardiovasc Surg* 44: 62-66
50. Schmid C, Deng M, Hammel D, Weyand M, Loick HM, Scheld HH (1998) Emergency versus elective/urgent left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 17: 1024-1028
51. Schmid C, Hammel D, Deng MC, Weyand M, Tjan TPT, Drees G, Roeder N, Schmidt C, Scheld HH (1999) Ambulatory care of patients with left ventricular assist device. *Circulation* 100 (Suppl 2): 224-228
52. Schmid C, Weyand M, Hammel D, Deng MC, Nabavi D, Scheld HH (1998) Effect of platelet inhibitors on thromboembolism after implantation of a Novacor N100 - Preliminary Results. *Thorac Cardiovasc Surg* 46: 260-262
53. Schmid C, Weyand M, Nabavi DM, Hammel D, Deng MC, Ringelstein EB, Scheld HH (1998) Cerebral and systemic embolization during left ventricular support with the Novacor N100 device. *Ann Thorac Surg* 65: 1703-1710
54. Schmid C, Wilhelm M, Rothenberger M, Nabavi D, Deng MC, Hammel D, Scheld HH (2000) Effects of high dose platelet inhibitors treatment on thromboembolism in Novacor patients. *Eur J of Cardiothorac Surg* 17: 331-335
-

55. Schmitz C, Roell W, Vetter HO, Dewald O, Goedje O, Brenner P, Reichart B (1998) Out-of-hospital experience with the Novacor LVAD. *Thorac Cardiovasc Surg* 46 (Suppl 1): 162-165
56. Von Segesser LK, Weiss BM, Bisang B, Leskosex B, Turina MI (1991) Ventricular assist with heparin surface coated device. *ASAIO Transactions* 37: 278-279
57. Von Segesser LK, Weiss BM, Hanseler E, Bisang B, Leskosek B, Von Felten A, Turina M (1992) Improved biocompatibility of heparin surface-coated ventricular assist device. *Int J Artif Organs* 15: 301-306
58. Slater JP, Rose EA, Levin HR, et al. (1996) Low thromboembolic risk without anticoagulation using advanced-design left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 62: 1321-1327
59. Slaughter MS, Ward HB (2000) Surgical management of heart failure. *Clin Geriatr Med* 16: 567-592
60. Spanier T, Oz MC, Levin HR, et al. (1996) Activation of coagulation and fibrolytic pathways in patients with left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 1090-1097
61. Spanier TB, Oz MC, Rose EA, Stern DM, Schmidt AM (1998) Macrophages populating the textured surface left ventricular assist device contribute to systemic autoanticoagulation. *J Heart Lung Transpl* 17: 83-85
62. Tayama E, Olsen DB, Ohashi Y, Benkowski R, Morley D, Noon, GP, Nosé Y, DeBakey ME (1999) The DeBakey ventricular assist device: current status in 1997. *Artif Organs* 23: 1113-1116
63. Thompson LO, Noon GP (2001) Combined anti-coagulation protocol for MicroMed DeBakey VAD: a proposal. *J Heart Lung Transplant* 20: 798-802
64. Tjan TPT, Asfour B, Hammel D, Schmidt C, Scheld HH, Schmid C (2000) Wound complications after left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 70:

538-541

65. Tjan TPT, Schmid C, Deng MC, Schmidt C, Kerber S, Mehl G, Scheld HH (1999) Envolving short term and long term mechanical assist for cardiac failure – a decade experience in Muenster. *Thorac Cardiovasc Surg* 47: 294-297
66. Undas A, Undas R, Musial J, Szczeklik A (2000) A low dose of Aspirin (75mg/day) lowers thrombin generation to a similar extent as a high dose of aspirin (300mg/day) *Blood Coagual Fibrinolysis* 11: 231-234
67. Vitali E, Lanfranconi, M, Ribera E, Bruschi G, Colombo T, Frigerio M, Russo C (2003) Sucessfull experience in brigding patients to heart transplantation with MicroMed DeBakey ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 75: 1200-1204
68. Westaby S, Banning AP, Jarvik R, et al. (2000) First permanet Implant of the Jarvik 2000 Heart. *Cancet* 356: 900-903
69. Wieselthaler GM, Schima H, Dworschak M, Quittan M, Nuhr M, Czerny M, Seebacher G, Huber L, Grimm M, Wolner E (2001) First experiences with outpatient care of patients with implanted axial flow pumps. *Artificial Organs* 25: 331-335
70. Wieselthaler GM, Schima H, Wolner E (2003) Special considertaions on the implantation technique for the MicroMed DeBakey ventricular assist device axial pump. *Ann Thorac Surg* 76: 2109-2111
71. Wieselthaler GM, Schima H, Lassnigg A, et al. (2001) Lessons learned from the first clinical implants of the DeBakey VAD axial pump: a single center report. *Ann Thorac Surg* 71 (Suppl 3): 139- 143
72. Wilhelm MJ, Deng MC, Scheld H.H (2000) Chirurgische Therapiekonzepte der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz als Alternative zur Transplantation. *Z Herz-Thorax-Gefäßchir* 14: 13-22
73. Wilhelm MJ, Hammel D, Schmid C, Rhode A, Kaan T, Rothenburger M, Stypmann J, Schafers M, Schmidt C, Baba HA, Scheld HH (2005) Long-term

support of 9 patients with the DeBakey VAD for more than 200 days. J Thorac
Cardiovasc Surg 130: 1122-1129

DANKSAGUNG

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. Schmid für seine Anregungen, Verbesserungen und seine unendliche Geduld mich bei dieser Arbeit zu unterstützen. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Priv.-Doz. Dr. G. Theilmeier danke ich für seine Bereitschaft, die Aufgabe des zweiten Gutachters zu übernehmen.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Anna Katharina Maria Beckmann

Geburtsdatum: 10. Mai 1979 in Münster

SCHULE:

1989 – 1998 Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasium, Münster

1995 – 1996 Tahoma High School Maple Valley, WA USA

1985 – 1989 Grundschule St. Theresia, Münster

1983 – 1985 Kindergarten St. Theresia, Münster

STUDIUM:

2005 – 2006 Absolvierung der USMEs Step 1, Step 2 CK, Step 2 CS, Step 3

2005 3. Staatsexamen und Approbation zur Ärztin

2004 – 2005 3. PJ Tertial in der Anästhesie an der Tulane University New Orleans, USA

2004 2. PJ Tertial in der Inneren Medizin an der Tulane University New Orleans, USA

2004 1. PJ Tertial in der Chirurgie an der WWU Münster

2004 2. Staatsexamen

2003 Famulatur im Warren Hills Health Center Washington, NJ USA

2002	Famulatur in der Allgemein Chirurgie und Unfallambulanz im PKU Hospital, Yogyakarta, Indonesien
2002	Famulatur in der Anästhesie in der Raphaelsklinik Münster
2001	Studium an der University of Malta im Rahmen des Erasmus Austausches
2001	1. Staatsexamen
2001	Tutorin im Histologiekurs im Anatomischen Institut an der WWU Münster
2000 – 2001	Tutorin im Anatomiekurs im Anatomischen Institut an der WWU Münster
2000	Physikum
1998 – 2005	Studium der Humanmedizin an der WWU Münster