

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

Vier Jahre Erfahrungen mit dem TCI HeartMate in Münster:
Eine Analyse klinischer und laborchemischer Parameter

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Maria Schröder

aus Warstein

2003

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. B. Asfour
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. E. Berendes

Tag der mündlichen Prüfung: 22.08.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Scheld-
Referent: Priv.-Doz. Dr. B. Asfour
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. E. Berendes

Zusammenfassung

Vier Jahre Erfahrungen mit dem TCI HeartMate in Münster:

Eine Analyse klinischer und laborchemischer Parameter

Maria Schröder

Nach Implantation eines LVAD stellen postoperative Blutungen, Thromboembolien und systembedingte Infektionen immer noch ernst zu nehmende Probleme dar.

Zwischen 1996 und 2000 erhielten siebzehn Patienten eine TCI-Linksherzunterstützung in Münster. Die durchschnittliche Unterstützungsdauer betrug 142 Tage (Max. 419; Min. 14).

Neben Häufigkeit und Zeitpunkt der genannten Komplikationen und einer allgemeinen postoperativen Entwicklung diagnostischer Parameter wurden eine Reihe einfacher klinischer und laborchemischer Parameter zum Zeitpunkt einer Komplikation erfasst und mit entsprechenden Normwerten der Patienten ohne Komplikation verglichen.

Die Blutung stellte die häufigste frühe postoperative Störung dar. Thromboembolien und Infektionen traten seltener und später auf. Im Laufe der Jahre nahmen Thromboembolien auf die Hälfte, Infektionen auf ein Drittel ab, frühe Blutungen nahmen leicht zu.

Patienten, die bluteten, besaßen zu diesem Zeitpunkt schlechtere hämodynamische Parameter (z.B. ZVD ↑, Katecholaminbedarf ↑), eine schlechtere Leberfunktion (PCHE ↓) und höhere Infektionsparameter (T ↑, CRP ↑, IL 6 ↑) als die Normpatienten. Patienten mit einer Embolie zeigten neben schlechteren hämodynamischen Werten auch erhöhte Infektionsparameter. Patienten mit einer Infektion hatten eine schlechtere hämodynamische Situation, eine schlechtere Leberfunktion (Bilirubin ↑, GOT ↑, GPT ↑), vermehrten Blutverlust und erhöhte Infektionsparameter. Korrelationen zwischen hämodynamischen, Leberfunktions-, Blutungs- und Infektionsparametern konnten ermittelt werden. Wichtig erscheint in der Vermeidung der Komplikationen eine schnellstmögliche Wiederherstellung eines stabilen Kreislaufes, insbesondere unter Therapie des rechten Ventrikels. Nur so können sich alle weiteren Organe erholen.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.08.2003

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Herzinsuffizienz	1
1.2	Mechanische Ventrikelunterstützung.....	7
1.3	Zielsetzung der Studie	18
2	Material und Methode	19
2.1	Patienten	19
2.2	Untersuchung	23
2.3	Statistik.....	28
3	Ergebnisse	<u>30</u>
3.1	Parameter im Verlauf	30
3.2	Komplikationen.....	50
3.2.1	Blutung / Thromboembolie	50
3.2.2	LVAD-bedingte Infektion	84
3.3	TCI-Unterstützung im Laufe der Zeit	103
3.3.1	Allgemeines.....	103
3.3.2	Blutung / Thromboembolie	103
3.3.3	LVAD-bedingte Infektion	105
3.3.4	Unterschiede im Behandlungsregime.....	106
4	Diskussion	108
4.1	Blutung / Thromboembolie	108
4.2	LVAD-bedingte Infektion	119
4.3	TCI-Unterstützung im Laufe der Zeit	124
4.4	Fazit.....	126
5	Literaturverzeichnis.....	128
	Danksagung.....	136
	Lebenslauf	137

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Häufigkeit

Die Anzahl der Menschen mit schwerer chronischer Pumpstörung der linken und/oder rechten Herzkammer hat sich in den letzten 20 Jahren weltweit vervierfacht. Dies lässt sich in erster Linie durch die verbesserte Behandlung des akuten Myokardinfarktes durch Lyse, perkutane transluminale Coronarangioplastie (=PTCA) und die Bypass-Operationen erklären (74). Außerdem spielt die Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung eine wesentliche Rolle. Die Zahl der Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz wird in den westlichen Ländern auf 1% der Bevölkerung geschätzt (40, 45, 64). Für die Bundesrepublik Deutschland bedeutet dies eine Zahl von mindestens 800 000 Erkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland beträgt ca. 100 000/Jahr, die Zahl der Todesfälle aufgrund chronischer Herzinsuffizienz ca. 80 000/Jahr (56).

1.1.2 Definition

Der Begriff "Herzinsuffizienz" ist keine eigenständige Diagnose, sondern bezeichnet ein klinisch-pathophysiologisches Syndrom, bei welchem infolge gestörter Funktion des Herzens eine den Stoffwechselbedürfnissen der Körpergewebe entsprechende Pumpleistung nicht oder nur unter erhöhten Füllungsdrücken erbracht wird. Definitionsgemäß handelt es sich um eine Herzinsuffizienz, wenn:

- a) klinische Symptome einer Herzinsuffizienz (in Ruhe und/oder während körperlicher Belastung) vorliegen,

- b) objektivierbare Kriterien einer kardialen Dysfunktion (in Ruhe) nachweisbar sind,
- c) sich die Beschwerden auf eine Therapie der Herzinsuffizienz hin bessern (5, 56).

1.1.3 Klinische Erscheinungsformen

Man unterscheidet die akute von der chronischen Herzinsuffizienz, die Linksherz-, Rechtsherz- und Globalinsuffizienz, die Herzinsuffizienz mit im Vordergrund stehendem Rückwärts- oder Vorwärtsversagen und die Herzinsuffizienz mit erniedrigtem oder erhöhtem Herzzeitvolumen. Ursache der Herzinsuffizienz ohne primäre Myokardinsuffizienz ist entweder eine übermäßige Druckbelastung, übermäßige Volumenbelastung, diastolische Füllungsbehinderung oder Herzrhythmusstörung. Ursache der Herzinsuffizienz mit primärer Myokardinsuffizienz ist entweder eine regionale oder eine globale Myozytenschädigung (56).

1.1.4 Stadieneinteilung

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wird allgemein anhand einer 1964 von der New York Heart Association (NYHA) eingeführten Klassifikation beurteilt, wobei vier Stadien unterschieden werden. Diese Einteilung entspricht nur in etwa der pathophysiologisch-hämodynamischen Stadieneinteilung der kardiovaskulären Funktionsbeeinträchtigung nach Roskamm und Reindell (55) (Tabelle 1.1).

Klasse	Klinischer Befund	Hämodynamischer Befund
I	Keine Beschwerden bei normaler Belastung	Erhöhte Füllungsdrücke unter Belastung Normales Herzzeitvolumen
II	Keine Beschwerden in Ruhe und bei leichter Belastung, aber bei normaler Belastung	Erhöhte Füllungsdrücke bereits in Ruhe Normales Herzzeitvolumen
III	Keine Beschwerden in Ruhe, aber bei leichter Belastung	Normales Herzzeitvolumen jedoch unzureichender Anstieg unter Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe, Verstärkung bei leichter Belastung	Erniedrigtes Ruheherzzeitvolumen

Tabelle 1.1 Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach den klinischen Kriterien der New York Heart Association (NYHA) und den hämodynamischen Kriterien von Reindell und Roskamm. Die klinischen und hämodynamischen Stadien können im Einzelfall voneinander abweichen.

1.1.5 Grunderkrankungen

1.1.5.1 Kardiomyopathien

Seit 1995 definiert die WHO Kardiomyopathien als Myokarderkrankungen, die mit einer Herzfunktionsstörung einhergehen (54). In der WHO-Klassifikation werden folgende Kardiomyopathien unterschieden:

- Dilatative Kardiomyopathie
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Restriktive Kardiomyopathie
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- Spezifische Kardiomyopathie (u.a. Ischämische Kardiomyopathie)
- Unklassifizierbare Kardiomyopathie

1.1.5.2 Ischämische Herzerkrankung

Die Pumpfunktionsstörung ist auf das infarktgeschädigte Myokard zurückzuführen. Die Ursache ist eine Stenosierung oder ein Verschluss eines oder mehrerer Herzkranzgefäße. Die zugrunde liegende Erkrankung ist die Arteriosklerose, deren Genese multifaktoriell ist. Infolge einer Gewebszunahme in der Intima der Arterie kommt es zu einer exzentrischen Lumeneinengung. Die Gewebszunahme beruht auf einer Ansammlung von Lipiden, die entweder intrazellulär in Schaumzellen oder extrazellulär die Plaque vergrößern. Von glatten Muskelzellen produziertes Kollagen lässt die Plaque weiter wachsen und verstärkt damit die Lumeneinengung. Die Läsion kann einreißen und das Gefäß sich thrombotisch verschließen und so zum Herzinfarkt führen.

1.1.5.3 Myokarditis

Die Pumpfunktionsstörung begründet sich in einer Entzündung des Myokards. Das klinische Erscheinungsbild ist häufig durch einen plötzlichen Beginn der Herzinsuffizienz mit Rhythmusstörungen sowie eine vorausgegangene grippeähnliche Erkrankung gekennzeichnet.

1.1.5.4 Herzklappenfehler

Bei fortgeschrittener Herzklappenerkrankung mit Volumenüberlastung der linken Herzkammer (Aortenklappeninsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz) oder Drucküberlastung der linken Herzkammer (Aortenstenose) kann es zu bleibenden Schäden des Myokards kommen, die sich auch nach Behebung der Ursache durch Klappenersatz nicht mehr zurückbilden.

1.1.5.5 Herzrhythmusstörungen

Speziell die ventrikulären Tachyarrhythmien sind für das Auftreten des sogenannten plötzlichen Herztodes verantwortlich, der bei herzinsuffizienten Menschen zwischen 30 und 50% der Todesfälle ausmacht. Man muss dabei ventrikuläre Tachyarrhythmien vom Kammerflimmern trennen. Beim Kammerflimmern kann ein Ursprungsort der Rhythmusstörungen nicht lokalisiert werden, so dass kein direkter Zugriff möglich ist. Kammertachykardien treten meist auf dem Boden sogenannter Wiedereintrittskreise auf. Ursprungsort der Arrhythmien scheint die Übergangszone zwischen gesundem und Narbengewebe zu sein.

1.1.5.6 Sonstige Herzerkrankungen

Herztumore und eine nicht anders behandelbare Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit können eine Herztransplantation notwendig machen (56).

1.1.6 Prognose ohne Herztransplantation bei Patienten mit Ruhebeschwerden (NYHA IV)

Die mittleren 1-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten dieser Patienten betragen zwischen 60 bzw. 30%, bei Versagen der etablierten konventionellen Therapie 50 bzw. 10% (24, 40). Unter optimaler medikamentöser Therapie wird die 1-Jahres-Überlebensrate auf maximal 60% geschätzt (68). Patienten, die auf diese Therapie (Digitalis, Diuretika, ACE-Hemmer) nicht ansprechen, haben wahrscheinlich eine 1-Jahres-Überlebensrate von weniger als 50% (45, 66).

1.1.7 Indikation zur Herztransplantation

Die Indikation ist grundsätzlich gegeben bei einer irreversiblen Herzerkrankung im Endstadium (NYHA IV) mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von 6-12 Monaten. Voraussetzung ist natürlich, dass eine optimale medikamentöse Behandlung durchgeführt wurde und keine den Zustand verbessernde, organerhaltende, operative Maßnahme zur Verbesserung des funktionellen Status und der Lebenserwartung beiträgt.

Die derzeitige Indikationsstellung basiert auf einer Kombination klinischer Kriterien: In der Anamnese finden wir die Angabe Ruhedyspnoe, welche bei geringer Anstrengung verstärkt wird (NYHA-Stadium IV), sowie eine Progredienz trotz optimierter Therapie. Der körperliche Untersuchungsbefund zeigt häufig Symptome des Low-output-Syndroms wie z.B. Kaltschweißigkeit, schneller, flacher Puls, Linksherzdekompensation (3. Herzton, feuchte Rasselgeräusche) und Rechtsherzdekompensation (Jugularvenenprominenz, Lebervergrößerung, Ikterus, Aszites, Ödeme). Laborchemisch typisch sind eine Serum-Natrium-Erniedrigung

(35), Noradrenalin-Erhöhung (6), Erhöhung des Atrialen Natriuretischen Peptides (18) als Zeichen der Aktivierung der neurohormonalen Regulationsysteme, eine Bilirubin-Erhöhung als Zeichen der durch die Linksherzinsuffizienz verursachten Rechtsherzinsuffizienz und eine Serum-Kreatinin-Erhöhung als Zeichen eines durch niedrigen arteriellen Perfusionsdruck verursachten prärenalen Nierenversagens. Das EKG zeigt häufig komplexe, refraktäre ventrikuläre Arrhythmien. Im Echokardiogramm findet sich ein Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) >75 mm und ein Linksventrikulärer Endsystolischer Durchmesser (LVESD) >65 mm (34) sowie eine Verkürzungsfraction (FS) $<15\%$. Typisch sind auch Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die Röntgen-Thorax-Aufnahme liefert in der Regel einen Herz-Thorax-Quotienten $>0,55$, verbreiterte Oberlappenvenen als Zeichen der pulmonalvenösen Druckerhöhung, eine Verbreiterung der zentralen Pulmonalarterien als Ausdruck der pulmonalarteriellen Druck- und Widerstandserhöhung sowie Stauungszeichen mit Kerley-B-Linien. Hämodynamische Grenzwerte, die über einen Rechtsherz-Einschwemmkatheter ermittelt werden liegen beim Herzindex (CI) <2 l/min/m², beim Linksventrikulären Enddiastolischen Druck (LVEDP) >20 mmHg und beim Zentralen Venendruck (ZVD) >15 mmHg. Die Linksherzkatheterisierung zeigt eine Auswurfraction des linken Ventrikels (LVEF), die häufig $<20\%$ liegt (30). Eine fixierte Erhöhung des Pulmonalgefäßwiderstandes (PVR) <3 WU wird als Kontraindikation für eine Transplantation angesehen. In Münster wird dabei auch der Bestimmung des Transpulmonalen Gradienten (TPG) Bedeutung beigemessen. Sein Grenzwert für eine Transplantation wird mit 15 mmHg angegeben (56). Die Funktionsdiagnostik zeigt eine maximale O₂-Aufnahme (VO₂max) $<10-14$ ml/kg/min (29, 36, 37, 71).

1.2 Mechanische Ventrikelunterstützung

Die Herztransplantation ist zur Zeit das Mittel der Wahl zur Behandlung von Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz, wenn eine optimale medikamentöse Therapie und operative Maßnahmen nicht mehr zu einer Verbesserung des funktionellen Status und der Lebenserwartung beitragen (57).

Einerseits nimmt nun die Anzahl der Patienten im terminalen Stadium der Herzinsuffizienz und damit die Anzahl der Patienten auf den Herztransplantationswartelisten zu (Kapitel 1.1.1 (S.1)), andererseits stagniert die Zahl der zur Verfügung stehenden Spenderherzen. Diese zunehmende Diskrepanz hat in vielen der weltweit ca. 300 Herztransplantationszentren zu einem wachsenden Prozentsatz von Wartelistenpatienten geführt, die einer mechanischen Überbrückung bedürfen, um nicht vor einer Transplantation zu versterben (9). Epidemiologischen Berechnungen zufolge werden im Jahre 2010 bis zu 70000 Menschen allein in den USA einer chronischen Unterstützung bedürfen (26, 38, 39).

Der Ersteinsatz eines Unterstützungssystems als Überbrückung zur Herztransplantation gelang 1969 (7), danach 1978 (44) und als elektrisch angetriebenes System 1985 (49). Seit dieser Zeit wurde eine Reihe klinischer Erfahrungen gesammelt. Dies hat dazu geführt, dass die Überlebenschancen mit Herztransplantation nach einer Überbrückungsbehandlung ähnlich hoch sind wie bei einer Herztransplantation ohne vorherige Überbrückungsbehandlung (3, 16, 42, 47, 32, 53, 70). Mögliche Erklärungen sind eine vollständige Erholung der dysfunktionellen Organe, Bluttransfusionen, verbessertes Match mit Spenderorganen und verbesserte mentale Vorbereitung auf die Transplantation (9).

1.2.1 Indikation

Ist die Pumpfunktion des insuffizienten Herzens auch unter maximaler medikamentöser Behandlung nicht zu stabilisieren, wird die Indikation zur Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems diskutiert. Dies kann sowohl

bei einem Patienten der Fall sein, der bereits auf einer Warteliste zur Herztransplantation steht als auch bei einem Patienten, der notfallmäßig zur Herztransplantation vorgestellt wird.

Als standardisierte Indikationskriterien zur Linksherzunterstützung bedient man sich hämodynamischer Grenzwerte. Allgemein akzeptiert sind dabei ein Herzindex (CI) $<2 \text{ l/min/m}^2$, ein Systemgefäßwiderstand (SVR) $>2100 \text{ dynsxcm}^{-5}$, ein Linksatrialdruck (LAD) $>20 \text{ mmHg}$, ein Arterieller Mitteldruck (AM) $<60\text{-}70 \text{ mmHg}$, ein Pulmonaler Verschlussdruck (PCW) $>20 \text{ mmHg}$ und eine Urinausscheidung $<20 \text{ ml/h}$ unter optimiertem medikamentösem Management, einem metabolischen Gleichgewicht und unter intraaortaler Ballonpumpe.

Als Grunderkrankungen werden im Allgemeinen akzeptiert: Dilatative Kardiomyopathie (DCM), Konservativ chirurgisch nicht (weiter) angebares Erworbenes oder Angeborenes Herzvitium, Ischämische Kardiomyopathie (ICM), Akuter Myokardinfarkt, Akute Myokarditis, Postkardiotomieversagen und Akutes Transplantatversagen (56).

1.2.2 Kontraindikation

Prinzipielle Kontraindikationen finden sich nur wenige. So werden zum Beispiel eine systemische Infektion und eine schwere Gerinnungsstörung als absolute Kontraindikation zur Implantation angesehen. Ähnlich wie bei der Herztransplantation stellen chronische und irreversible Nieren-, Leber- und Lungenerkrankungen, fortgeschrittene zentrale oder periphere Arteriosklerose, metastasierende Malignome, irreversible pulmonale Widerstandserhöhung und hohe Antikörpertiter vor allem dann eine Kontraindikation dar, wenn die Unterstützung als Überbrückung zur Herztransplantation vorgenommen werden soll. In naher Zukunft allerdings könnte ein Linksventrikuläres Unterstützungssystem in diesen Fällen als Alternative zur Herztransplantation realistisch erscheinen. Weitere Risikofaktoren scheinen Alter über 42 Jahre, weibliches Geschlecht, vorangegangene Herzoperationen, sowie erhöhte Harnstoffkonzentrationen im Blut zu sein (13, 14).

Zu bedenken bleibt auch, dass die Ergebnisse bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, z.B. bei großem Herzinfarkt, schlechter sind (9, 53, 58).

1.2.3 Wahl des Unterstützungssystems

Die Auswahl des Systems ist abhängig von der Indikation bzw. Zielsetzung der Überbrückungsmaßnahme. Ohne näher auf die unterschiedlichen Systeme eingehen zu wollen, müssen folgende Gesichtspunkte beachtet werden (56): Soll eine

- a) Überbrückung bis zu einer Herztransplantation,
- b) Überbrückung bis zur Erholung des eigenen Herzens,
- c) Überbrückung bis zur Implantation eines Langzeitunterstützungssystems,
- d) dauerhafte Langzeitunterstützung
erfolgen?

Zu den Kurzzeitsystemen zählen die IABP (Intraaortale Ballonpumpe), die Hemopump und die ECMO (Extrakorporale Membranoxygenation).

Zur Langzeitunterstützung werden VAS (Ventrikuläre Assistenzsysteme) genutzt. Die weitgehend implantierbaren ventrikulären Unterstützungssysteme stehen ausschließlich als LVAS (Linksventrikuläre Unterstützungssysteme) zur Verfügung (Novacor, World Heart Corp., Ottawa, Kanada (48), HeartMate, Thermo-Cardio-Systems, Woburn, MA, MicroMed/DeBakey Houston, TX (73)). Die parakorporalen Systeme (Thoratec, Thoratec Lab. Corp, Berkeley, CA (14), Medos, Helmholtz Institut, Aachen (72)) können dagegen als Links-, Rechts- oder Biventrikuläres Unterstützungssystem eingesetzt werden.

Das Kunstherz im engeren Sinne (TAH = total artificial heart), d.h. ein komplett implantierbares biventrikuläres System, hat bislang keinen nennenswerten klinischen Stellenwert erreicht aufgrund hoher Komplikationsraten (10, 28).

1.2.4 TCI HeartMate (Thermo Cardiosystems Inc, Woburn Ma; USA)

Gegenstand dieser Untersuchung ist das TCI HeartMate, ein Langzeitunterstützungssystem für die linke Herzkammer. Es wurde erstmalig 1975 eingeführt und unterlag bis 1985 bedeutenden Weiterentwicklungen, die zu der heute verwendeten Pumpe führten. In dieser Zeit war das System Gegenstand zahlreicher Studien, u.a. wurde es zu Testversuchen bei mehr als 150 großen Tieren implantiert (46).

Der Antrieb des HeartMate war zunächst pneumatisch, ist aber seit einiger Zeit auch mit elektrischem Antrieb verfügbar. Während dieser Studie in Münster wurden nur Systeme mit elektrischem Antrieb verwendet. Beide Systeme unterscheiden sich in ihrer Bauweise und ihrer Funktion nicht wesentlich. Die Pumpe selbst besteht aus einem Titangehäuse (Titan 90%, Aluminium 6%, Vanadium 4%) und besitzt einen Durchmesser von 11,2 cm und einer Dicke von 4,0 cm (15, 17). Eine Kunststoff-Membran aus Polyurethan, die an einer festen „Pusher-Plate“ befestigt ist, trennt zwei Kammern. Beim pneumatischen System sind dies eine Blutkammer und eine Luftkammer. Ausgehend von einer fixen Steuerkonsole erreichen programmierte Luftstöße via Verbindungskabel die Luftkammer. Diese Luftansammlung führt zur Auslenkung des Diaphragmas und stößt das Blut durch die Ausflusskanülen in den arteriellen Kreislauf. Beim elektrischen System findet man eine Unterteilung durch die Membran in eine Blutkammer und eine Kammer, die den elektrischen Motor enthält (15, 17). Der Blutfluss erfolgt hier aus der Spitze der linken Herzkammer über einen Einflusstrakt aus Metall in die Pumpkammer. Der Elektromotor drückt die Kunststoff-Membran gegen das Gehäuse und somit das Blut aus der Pumpkammer. Über den Ausflusstrakt wird das Blut in die große Körperschlagader ausgeworfen. Bei beiden Systemen wird der Blutfluss durch eingearbeitete 25 mm „porcine xenograft“ Herzklappen an Ein- und Ausflusskanülen in eine Richtung gelenkt.

Das ältere pneumatische System wird durch eine externe pneumatische Steuer- und Energiekonsole angetrieben, während das neuere elektrische System einen elektrischen Motor in einer der Pumpkammern besitzt, der seine Energie aus einem in einer Schultertasche tragbarem Batteriepaket erhält. Der elektrische Antrieb mit seiner geringeren Größe der Steuer- und Energiekonsole gestattet dem Patienten eine

vollständige Mobilität und nach ausführlicher Einweisung des Patienten und seiner Familienmitglieder in die Bedienung des Gerätes auch eine ambulante Betreuung. Bei beiden Systemen wird die Pumpe in eine Tasche unter der Bauchdecke eingepflanzt. Ein Verbindungskabel zur externen Versorgungseinheit wird durch die Haut des Patienten nach außen geleitet. Die Pumpe kann eine maximale Auswurfleistung von 83 ml liefern und ermöglicht so ein Herzzeitvolumen (HZV) von bis zu 9 l/min. Die innere Oberfläche der Pumpe ist im Unterschied zu vielen anderen Systemen durch kleine Titankugeln aufgeraut (19). Diese Oberfläche wird nach Kontakt mit Patientenblut von einer Proteinschicht überzogen. Innerhalb kurzer Zeit entsteht hierdurch eine künstliche Innenhaut (Pseudointima), die eine verstärkte Bildung von Blutgerinnseln verhindern soll.

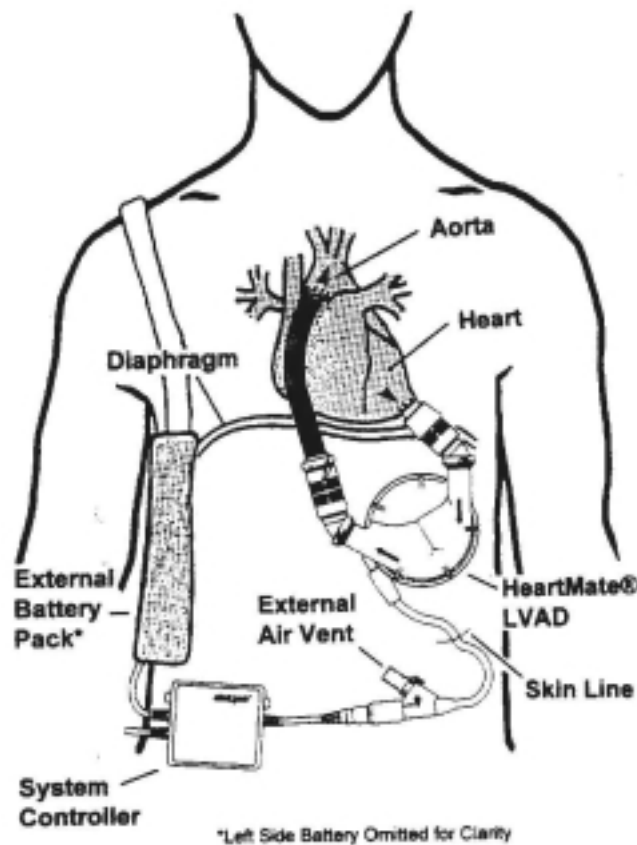


Abb. 1.2.4 The HeartMate Left Ventricular Assist Device with electric drivers
(copyright [www. Hersheyheart.com/vad/tci.htm](http://www.Hersheyheart.com/vad/tci.htm))

1.2.5 OP-Technik

Die Implantation des HeartMate-Unterstützungssystems erfolgt unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation am schlagenden Herzen. Der arterielle Mitteldruck wird ausreichend hoch gehalten, die Füllung des Herzens dem Bedarf angepasst. Ein sogenannter Swan-Ganz-Katheter ermöglicht die Aufzeichnung des Atrialdruckes und der Lungenhämodynamik.

Prophylaktisch erhält der Patient eine perioperative Antibiose mit einem Cephalosporin-Antibiotikum der 2. Generation, die bis zur Entfernung der Thoraxdrainage fortgesetzt wird (57).

Der Patient wird zunächst positioniert und die entsprechenden Hautareale desinfiziert. Dann erfolgt ein medianer Hautschnitt bis oberhalb des Nabels. Nach Durchtrennung der Subcutis und der Thoraxfaszie wird die linke Rectusscheide eröffnet und der Rectusmuskel vom hinteren Blatt seiner Scheide abgelöst. Weiter nach lateral bis in die Transversalmuskulatur und nach kaudal bis unterhalb der Linea semicircularis wird eine Tasche präpariert, in die später die Pumpe platziert werden soll. Es folgt die mediane Sternotomie und eine Durchtrennung des Diaphragmas und seiner Ablösung vom linken Rippenbogen. Das Perikard wird bis zur Herzspitze hin L-förmig inzidiert. Gewissenhafte Blutstillung ist notwendig.

Kanülierungsnähte werden am rechten Herzohr und an der Aorta ascendens angebracht und hier werden nun ca. 100 ml nicht heparinisierendes Patientenblut entnommen, mit dem die Konduits später vorgeclottet werden sollen. Nach anschließender Heparinisierung wird die Herz-Lungen-Maschine über die Aorta ascendens und das rechte Herzohr standardmäßig installiert.

Man luxiert nun das Herz und schneidet die Herzwand mit einem entsprechenden Rundmesser für die Verbindung der Inflow-Kanüle aus. Der Inflow-Konduit-Nahtring wird mit filzpatcharmierten Kardiophil-U-Nähten eingenäht. Das Pumpaggregat wird anschließend mit heparinisierter Kochsalzlösung gefüllt. Die Inflow-Kanüle wird an die Pumpkammer montiert und eine Verbindung zwischen Nahtring und der Inflow-Kanüle mit 1er Ethibondnähten hergestellt und mit einer entsprechenden Plastikschele fixiert. Es erfolgen Hilfsschnitte im Mittelbauch bzw. im rechten Unterbauch zum Ausleiten des HeartMate-Steuerkabels und der Durchzug

des Steuerkabels bis in den rechten Unterbauch. Hierfür entwickelt man einen langen subcutanen Tunnel, der spätere Infektionen vermeiden soll. Das Aggregat wird in die präformierte Tasche eingebracht. Anschließend werden Outflow-Klappe und die Outflow-Kanüle montiert und eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen Konduit und Aorta ascendens mit filzpatcharmierten Nähten hergestellt. Die Anastomose der Konduits bzw. das Einbringen der Inflow- / Outflow-Kanülen muss so erfolgen, dass der Ein- bzw. Ausstrom des Unterstützungssystems nicht behindert wird.

Anschließend sollte eine sorgfältige Entlüftung der Konduits aortalseitig und aggregatseitig stattfinden. Der Systemcontroller wird nun mit dem Steuerkabel verbunden. Initial werden Einzelschläge durch das System zur Entlüftung mit der Handpumpe durchgeführt. Eine sorgfältige Entlüftung des implantierten Systems verhindert zerebrale Luftembolien. Nun wird auf den füllungsgesteuerten Modus des Systems übergegangen, wobei hierzu das Herz mit Volumen aufgefüllt wird. Bei einem adäquaten Pumpvolumen über das System kann die extrakorporale Zirkulation unter Katecholamingabe langsam abgeschaltet werden. Nach sorgfältiger Kontrolle der Blutung wird die Koagulation normalisiert durch Gabe von Protamin und Substitution von Blutprodukten (FFPs und TKs). Eine Schrittmacherelektrode wird noch auf den rechten Ventrikel platziert. Schließlich werden Thorax- und Pleuradrainagen eingebracht und alle Inzisionen geschlossen, und der Patient wird kreislaufstabil, intubiert und beatmet auf die Intensivtherapiestation gebracht (57).

1.2.6 Postoperatives Management

Zur Vermeidung von Thromboembolien, die sich im nativen kranken Herzen und auch im Unterstützungssystem bilden, wird eine Antikoagulation mit Heparin vorgenommen. Eine Optimierung der Dosierung erfolgt über die PTT, die zwischen 60-80 Sekunden liegen sollte. Da aber bei den meisten Patienten direkt postoperativ eine erhöhte Blutungsneigung besteht, wird die Heparinisierung zunächst verzögert. Nachdem keine klinisch bedeutungsvolle Blutung mehr vorhanden ist, wird mit einer Low-dose Heparinisierung (PTT ~50-60 Sekunden) begonnen. Erst nach Entfernung der Drainagen wird die Vollheparinisierung (PTT ~60-90 Sekunden) eingesetzt (57,

61). Nach der Vollheparinisierung werden z.T. zusätzlich, wie auch später ausschließlich, orale Thrombozytenaggregationshemmer, wie z.B. ASS mit einer Mindestdosis von 50 mg/Tag gegeben (60, 62). Im Gegensatz zu anderen Systemen müssen die HeartMate-Patienten nicht markumarisiert werden. Die perioperativ begonnene Antibiose mit einem Cephalosporin-Antibiotikum der 2. Generation wird bis zur Entfernung der Thoraxdrainagen fortgesetzt (57).

Bei diesem reinen Linksherz-Unterstützungssystem wird in der frühen postoperativen Phase die Funktion des rechten Ventrikels durch eine balancierte Gabe von Volumen und Katecholaminen, z.B. Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, unterstützt. In Münster hat sich eine Therapie mit Milrinon in einer Dosierung von 0,2 µg/kg/min als vielversprechend herausgestellt. Hämodynamische Richtwerte hierbei sind ein HZV von 5 l/min, ein mAP >80 mmHg und ein ZVD <20 mmHg. Der koronare Perfusionsdruck wird definiert als Differenz zwischen mAP und ZVD und spielt eine wichtige Rolle für die Rechtsherz-Funktion (57, 61).

Die Entwöhnung von der Beatmung und nachfolgende Mobilisierung sollen so früh wie möglich erfolgen, da dadurch die Nachlast für den Rechten Ventrikel reduziert wird (57). Nach der Extubation werden die Patienten in der Regel von der Intensivtherapiestation auf die Intensivobservationsstation verlegt. Je nach Zustandslage des Patienten gelangen sie nach ca. 30 Tagen auf die Normalstation. Durch den neuen elektrischen Antrieb gestattet die tragbare Version des Systems schließlich eine ambulante Betreuung und vollständige Mobilität (59). Dabei muss allerdings eine perfekte Kenntnis über die Bedienung des Gerätes, z.B. der Austausch von Batterien, vorhanden sein und vom Patienten und seinen Angehörigen demonstriert werden. Ebenso wichtig ist eine gute Wundpflege, da stets eine Infektion an der Kabelaustrittsstelle oder eine systemische Besiedlung drohen (56).

1.2.7 Komplikationen

1.2.7.1 Blutung

Ein wichtiges postoperatives Problem nach Implantation eines Unterstützungssystems stellt die Blutung dar. Sie ist bedingt durch die Vollheparinisierung und das große Wundgebiet. Besonders nach langer Bypass-Zeit und unterstützt durch die Grunderkrankung des Patienten - insbesondere bei Leberinsuffizienz - ist das Gerinnungssystem derangiert und eine suffiziente Hämostase nur schwierig zu erzielen. Sind Hämatomausräumungen nötig, können derartige Eingriffe dabei weitere Komplikationen wie z.B. Thromboembolien und Infektionen fördern (62).

Im Gegensatz zu diesen frühen Blutungskomplikationen sind sogenannte Spätblutungen meist Ursache einer „Überantikoagulation“ und können in jedem Körperbereich auftreten (17). Eine besonders schwerwiegende Form der Spätblutungen stellt die zerebrale Blutung dar, die trotz sofortiger Kraniotomie und Hämatomentlastung eine meist schlechte Prognose hat.

1.2.7.2 Thromboembolie

Thromboembolien können sich am nativen kranken Herzen und auch im Unterstützungssystem bilden. Mögliche Folgen sind zerebrale und systemische Embolien. Am häufigsten treten zerebrale Embolien auf, die sich durch die Dauer ihrer Symptome und im Schweregrad in folgende Stadien einteilen lassen:

Stadium I	Asymptomatische extra-oder intrakranielle Stenose,
Stadium II	TIA: Transiente Ischämische Attacke, die nach spätestens 24 h komplett remittiert,
Stadium III	PRIND: Prolongiertes Reversibles Neurologisches Defizit, die progredienten neurologischen Ausfälle erreichen nach 24-48 h ihr

Maximum; sie können sich komplett zurückbilden oder leichte Restsymptome hinterlassen,
Stadium IV kompletter Insult: die neurologischen Defizite bilden sich nicht oder nur inkomplett zurück (63).

Führende klinische Bilder sind die Hemiplegie (brachiofazial betonte Hemiparese), okuläre Symptome (Amaurosis fugax, Anisokorie, Paralyse des Okulomotoriusnervs), Aphasie und seltener Verwirrtheit und Schwindelzustände (61). Im CCT treten für die Diagnose wichtige ischämische Areale erst nach ca. 2-4 Wochen auf. Unter einer Vollheparinisierung bilden sich die neurologischen Veränderungen in der Regel in kurzer Zeit zurück, anhaltende neurologische Defizite sind selten (52).

Systemische Embolien sind relativ selten. Sie können in den Extremitätenarterien, insbesondere den Beinarterien, bedrohliche Durchblutungsstörungen verursachen, die einer chirurgischen Revision bedürfen (56). Viel häufiger sind dagegen Embolien in den inneren Organen, z.B. Leber, Milz und Niere, die asymptomatisch verlaufen und meist erst im Rahmen einer CT-Untersuchung als Zufallsbefund entdeckt werden.

Das TCI HeartMate besitzt gegenüber anderen Systemen den Vorteil, dass die innere Oberfläche der Pumpe durch eine sogenannte Pseudointima ausgekleidet ist (Kapitel 1.2.4 (S.11)), die eine verstärkte Bildung von Blutgerinnseln reduzieren soll. Studien haben gezeigt, dass das HeartMate-System signifikant geringere Embolie-Komplikationen verursacht (2). Dabei treten Embolien unabhängig vom Alter oder der Grunderkrankung auf. Insgesamt geht man heute davon aus, dass Thromboembolien meist Folge einer inadäquaten Antikoagulation sind (60).

1.2.7.3 Infektion

Die Implantation von Fremdkörpern mit großer Oberfläche, z.B. eines Unterstützungssystems, erhöht das Risiko für akute und chronische Infektionen (65). Chronische Inflammation und anhaltende geringe Immunsuppression werden als Faktoren für ein erhöhtes Infektionsrisiko diskutiert (8). Isolationsmaßnahmen scheinen Infektionen nicht verhindern zu können. Die meisten Infektionen gehen von

der Austrittsstelle des Steuerkabels aus. Besonders Zug bzw. Unruhe an den Wundrändern und wiederholte Traumata durch zahlreiche Rethorakotomien bei Nachblutungen mit eventuell auch infizierten Hämatomen wirken sich ungünstig aus. Daher bedarf dieser Bereich einer intensiven Pflege mit täglichem Verbandswechsel. Bei Abstrichen aus dem Wundsekret konnten häufig typische Hautkeime kultiviert werden. Ebenfalls scheint Candida eine Rolle bei diesen Infektionen zu spielen (65). Weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Infektion sind neben dem Alter und Diabetes mellitus und auch ein schlechter Allgemeinzustand der betroffenen Patienten (41, 69).

Tatsächlich erleidet jeder dritte Patient eine chronische Besiedlung des Unterstützungssystems, die sich jedoch in der Regel durch Antibiotikagabe beherrschen lässt. Chirurgische Interventionen, z.B. zur Verlagerung der Kabelaustrittsstelle, sind selten notwendig. Im Vergleich zu anderen Systemen erscheint das TCI HeartMate anfälliger für Infektionen zu sein. Gründe dafür sind bislang nicht bekannt (2).

1.3 Zielsetzung der Studie

Gegenstand dieser Studie ist die Analyse der Komplikationen Blutung, Embolie und Infektion, die bei Patienten nach TCI HeartMate –Implantation auftraten.

Neben Häufigkeit und Zeitpunkt der Komplikationen und einer allgemeinen postoperativen Entwicklung diagnostischer Parameter werden eine Reihe klinischer und laborchemischer Parameter zum Zeitpunkt einer dieser Events erfasst und mit entsprechenden Normwerten der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt keine Komplikation aufwiesen, verglichen. Die Intention dieser Arbeit liegt darin, signifikante Unterschiede und Korrelationen klinischer sowie laborchemischer Daten der jeweils betroffenen Patienten herauszufinden, um so, durch das Vorhandensein eines klinischen bzw. laborchemischen Zustandes, auf ein erhöhtes Risiko einer Komplikationsentstehung zu schließen und so ein frühzeitiges Intervenieren zu ermöglichen, bzw. neue Behandlungsstrategien zu entwickeln.

2 Material und Methode

Zwischen Februar 1996 und Januar 2000 erhielten siebzehn Patienten das TCI-Linksherzunterstützungssystem in Münster. Das Patientenkollektiv bestand aus sechzehn männlichen und einer weiblichen Person.

In einer retrospektiven Studie erfolgte die Sammlung der notwendigen Patientendaten durch Analyse der, während der Stationsaufenthalte angelegten, Krankenakten mit Tageskurven, OP-Berichten, Konsilen und speziellen hämodynamischen Untersuchungsprotokollen. Laborparameter entstammen dem Datenpool der THG-Klinik.

2.1 Patienten

2.1.1 Präoperative Charakteristika

Zum Zeitpunkt der Operation betrug das Durchschnittsalter der Patienten im Mittel 48 Jahre (Max. 64; Min. 33). Sie hatten durchschnittlich eine Größe von 181 cm (Max. 188; Min. 170) und ein Gewicht von 80 kg (Max. 115; Min. 54).

Die häufigste Grunderkrankung, die zur Notwendigkeit einer Linksherzunterstützung führte, war die Ischämische Kardiomyopathie bei zehn Patienten, gefolgt von der Dilatativen Kardiomyopathie bei sieben Patienten. In der Vorgeschichte wiesen acht Patienten einen Herzinfarkt auf. Nur bei einem Patienten konnte eine vorausgegangene Myokarditis diagnostiziert werden. Neun Patienten (~50%) hatten bereits eine Voroperation am Herzgefäß-System. Durchschnittlich befanden sich die Patienten drei Monate in einem refraktären Funktionsstadium NYHA III/IV (Max. 20; Min. 0).

Im EKG zeigten drei Patienten (~20%) Vorhofflimmern, die restlichen einen Sinusrhythmus.

Das Echokardiogramm zeigte einen Links-Ventrikulären-Enddiastolischen-Durchmesser (LVEDD) mit einem Mittelwert von 71 mm (Max. 87; Min. 56) und einen Links-Ventrikulären-Systolischen-Durchmesser von durchschnittlich 61 mm (Max. 79; Min. 34). Der Linke Vorhof (LA) hatte einen mittleren Durchmesser von 48 mm (Max. 55; Min. 34). Die linksventrikuläre Verkürzungsfraction lag bei 13,9% (Max. 35; Min. 5).

In der Funktionsdiagnostik zeigten die Patienten eine durchschnittliche maximale O₂-Aufnahme (VO₂max) von 14,0 ml/kg/min (Max. 18,9; Min. 9,2).

Hämodynamische Marker werden in folgender Tabelle dargestellt:

	Mittelwert	Max.-Min.
PCWP (mmHg)	22	35-4
LVEDP (mmHg)	29	84-12
ZVD (mmHg)	10	22-1
PVR (dyn x s x cm ⁻⁵)	185	387-42
TPG (mmHg)	6,7	17-0
LVEF (%)	25	53-11
HZV (l/min)	4,6	7-3
CI (l/min/m ²)	2,2	3-1,6
HF (Schläge/min)	100	130-60
Syst. RR (mmHg)	110	130-80
Diast. RR (mmHg)	70	90-50

An präoperativen Laborwerten wurden erhoben:

	Mittelwert	Max.-Min.
Natrium (mmol/l)	134	140-128
Kalium (mmol/l)	4,3	5,0-3,6
Harnstoff (mg/dl)	35	56-16
Kreatinin (mg/dl)	1,1	1,3-0,8
Bilirubin gesamt (mg/dl)	1,3	2,0-0,4
GOT (U/l)	12	19-8
GPT (U/l)	15	26-8
Pseudocholinesterase (U/l)	3663	4858-2822
C-reaktives Protein (mg/dl)	4,6	9,8-1,9
Interleukin 6 (pg/ml)	64	131-7
PTT (sec)	55	90-34
Quick (%)	74	101-20
Erythrozyten (Mio./ μ l)	4,76	5,80-3,93
Thrombozyten (Tausend/ μ l)	281	385-141
Leukozyten (/ μ l)	8930	12930-4940

2.1.2 Operative Charakteristika

Alle Patienten erhielten das gleiche TCI HeartMate -Unterstützungssystem mit elektrischem Antrieb (VE). Die durchschnittliche HLM-Zeit während der Implantation betrug 90 min (Max. 217; Min. 53). Die Patienten erhielten während der OP an Blutprodukten im Schnitt 2,5 EKs (Max. 4; Min. 0), 3,5 FFPs (Max. 9; Min. 0) und 0,25 TKs (Max. 2; Min. 0).

2.1.3 Postoperative Charakteristika

Durchschnittlich mussten sich die Patienten 1,6 mal einer Rethorakotomie unterziehen (Max. 6; Min. 0), deren Ursache in einer thorakalen Blutung oder einer Wundrevision nach Wundinfektion lag.

Die postoperative Beatmungsdauer belief sich auf 17 Tage (Max. 52; Min. 2), eine Therapie mit vasoaktiven Substanzen war für 12 Tage nötig (Max. 43; Min. 2).

Im Mittel wurden die Patienten 16 Tage auf der Intensivtherapiestation betreut (Max. 65; Min. 1), bis sie auf die Intensivobservationsstation verlegt wurden, wo sie 18 Tage verblieben (Max. 111; Min. 0). Ein Teil der Patienten erreichte die Normalstation, wobei der durchschnittliche Aufenthalt hier 43 Tage betrug (Max. 133; Min. 0) und wurde nach Hause entlassen mit einer mittleren Verweildauer von 77 Tagen (Max. 323; Min. 0).

Insgesamt betrug die durchschnittliche LVAD-Dauer 142 Tage (Max. 419; Min. 14). Das Ende der LVAD-Unterstützung war entweder eine anschließende orthotrope Herztransplantation bei 47% der Patienten (8 von 17) oder eine Explantation des Systems nach Tod bei 53% der Patienten (9 von 17).

2.2 Untersuchung

Gegenstand der Untersuchung stellten die postoperativen Komplikationen Blutung, Thromboembolie und Infektion dar.

2.2.1 Definition der Events (3)

2.2.1.1 Blutung

Als Blutung wurde der sichtbare Blutverlust definiert, der

- a) eine Transfusion von mehr als 6 Blutprodukten nötig machte,
- b) der eine Rethorakotomie erforderte,
- c) der zum Tod führte,
- d) der in einer zerebralen Blutung mit anschließender Kraniotomie bestand.

2.2.1.2 Thromboembolie

- a) als zerebrale Embolie wurde ein plötzlich auftretender, klinisch neurologischer Befund definiert, der sich z.B. in einer Hemiplegie, Aphasie oder okulären Symptomen äußerte und entsprechend seiner Stärke und Dauer der Diagnose TIA, PRIND oder Insult zugeteilt wurde. Dieser Befund musste einen embolischen Ursprung haben und mit späterem Beweis im CCT, Doppler oder anderen konventionellen Methoden wie z.B. durch eine Autopsie als Infarkt verifiziert werden.
- b) als systemische Embolie wurde der plötzliche Verschluss eines Gefäßes (43) mit anschließender operativer Entfernung des Embolus verstanden. Auch dieser Befund musste durch ein bildgebendes Verfahren wie z.B. der Angiographie oder Sonographie bestätigt werden.

2.2.1.3 Infektion

Als Infektionen wurden lediglich systembedingte Infektionen wie Steuerkabel- oder Wundinfektionen gewertet, die entsprechend auch zu einer Sepsis führen konnten. Diese äußerten sich in positiven Kulturen an der Blutpumpe in Kombination mit Erhöhung weißer Blutkörperchen, Notwendigkeit der antimikrobiellen Behandlung, Fieber oder einer notwendigen Wundrevision. Neben diesen Zuständen musste eine LVAD-bedingte Infektion von einem behandelnden Arzt diagnostiziert und im Krankenblatt vermerkt werden.

2.2.2 Gruppeneinteilung

Das Patientenkollektiv wurde bezüglich der auftretenden Events in fünf Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 umfasste die Norm-Patienten, die in dem entsprechenden Zeitintervall weder eine Blutung noch eine Embolie hatten,
- Gruppe 2 Patienten, die eine Embolie aufwiesen,
- Gruppe 3 Patienten, bei denen entsprechend der Definition eine Blutung diagnostiziert wurde,
- Gruppe 4 Norm-Patienten, die im entsprechenden Zeitintervall keine Infektion hatten,
- Gruppe 5 Patienten mit einer systembedingten Infektion.

Insgesamt wurden die ersten drei Gruppen (Norm-/ Embolie- und Blutungspatienten) und die letzten beiden Gruppen (Norm- und Infektionspatienten) miteinander verglichen.

2.2.3 Einteilung in Zeitintervalle

Der Beobachtungszeitraum der LVAD-Unterstützung wurde in acht Zeitintervalle aufgeteilt. Auftretende Events bzw. Komplikationen der Patienten wurden entsprechend einem Zeitraum zugeordnet. Da mit zunehmender Tragedauer eines Unterstützungssystems das Auftreten der Events pro Tag abnahm, wurden nach hinten hin größere Spannen der Intervalle gewählt, in dem Sinne, dass die Spanne der Abschnitte sich zur vorhergehenden jeweils verdoppelte. Entsprechend wurde eingeteilt in: Tag 0-1, Tag 2-5, Tag 6-14, Tag 15-28, Tag 29-56, Tag 57-112, Tag 113-224 und Tag 225-448.

Von großer Bedeutung ist, dass jedes Intervall für sich betrachtet werden muss, da z.B. Patienten in einem Intervall zur Normgruppe gehörten, im nächsten Zeitraum, durch eine auftretende Komplikation, in eine andere Gruppe fielen.

2.2.4 Untersuchte Parameter

An den Eventtagen wurden bestimmte Parameter der betroffenen Patienten bestimmt. Als Referenzwerte dienten jeweilige „Normwerte“ aus dem Pool der „Normpatienten“ und zwar an einem zentralen Tag im entsprechenden Intervall: Tag 0, Tag 3, Tag 10, Tag 21, Tag 42; Tag 84, Tag 168, Tag 336. Zusätzlich wurden an diesen zentralen Tagen im Beobachtungszeitraum Parameter aller Patienten vermerkt, unabhängig vom Vorliegen einer Komplikation, um auch einen allgemeinen Verlauf der Werte aufzeigen zu können.

In den Zeitspannen von Tag 0 bis Tag 28 post OP wurden sowohl klinische als auch laborchemische Parameter ermittelt. Ab Tag 29 beschränkte man sich auf einen Vergleich der Laborwerte, da aufgrund der nachlassenden intensivmedizinischen Betreuung klinische Daten nicht immer ausreichend eruiert werden konnten. Patienten wurden zum Teil auf die Normalstation verlegt und nach Hause entlassen.

Folgende Werte wurden bestimmt:

2.2.4.1 Häodynamische Parameter

- a) Eigenherzfrequenz (HF) (Schläge/min)
- b) Systolischer Blutdruck (RRsyst) (mmHg)
- c) Diastolischer Blutdruck (RRdiast) (mmHg)
- d) Zentraler Venendruck (ZVD) (mmHg)
- e) Katecholaminmedikation (Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, Adrenalin) ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

2.2.4.2 Leberfunktionsparameter

- a) Serumbilirubin-gesamt (mg/dl)
- b) Aspartataminotransferase (GOT) (U/l)
- c) Alaninaminotransferase (GPT) (U/l)
- d) Pseudocholinesterase (PCHE) (U/l)

2.2.4.3 Nierenfunktionsparameter

- a) Serumkreatinin (mg/dl)
- b) Serumharnstoff (mg/dl)

2.2.4.4 Blutungsparameter

- a) Blutverlust (ml/Tag)
- b) Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP), Thrombozytenkonzentrate (TK)) (Einheiten/Tag)
- c) Heparinmedikation (IE/24h)
- d) Acetylsalicylsäure (ASS) (mg/Tag)
- e) Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (Sekunden)
- f) Thromboplastinzeit (Quick) (%)
- g) Erythrozyten (Mio./ μl)
- h) Thrombozyten (Tausend/ μl)

2.2.4.5 Infektionsparameter

- a) Temperatur (°C)
- b) C-reaktives Protein (CRP) (mg/l)
- c) Interleukin 6 (IL6) (pg/ml)
- d) Leukozyten (/μl)

2.3 Statistik

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich überwiegend um die Vergleiche zwischen quantitativen, qualitativen sowie diskreten oder klassifizierten Merkmalen (Häufigkeiten und deren Verteilung) untereinander aus der gleichen „Stichprobe“ bzw. Grundgesamtheit. Für sämtliche Vergleiche wurde die Nullhypothese (H_0) geprüft. Sie lautet: Der Anteil einer bestimmten Merkmalsausprägung (Beobachtung) ist in den Grundgesamtheiten gleich. Demgegenüber lautet die Alternativhypothese (H_1): Der genannte Merkmalsanteil ist in den Grundgesamtheiten nicht gleich. Eine entsprechende Entscheidung konnte zugunsten der H_1 jeweils getroffen werden, wenn das vereinbarte 5%-Niveau unterschritten wurde.

Häufigkeitsanalysen klassierter bzw. qualitativ-verteilter Merkmale wurden in Kontingenztafeln zusammengefasst und mittels des χ^2 -Tests auf Signifikanz geprüft. Der Vergleich zwischen so genannten quantitativen Daten (Variablen) erfolgte mittels der einfaktoriellen / einfachen Varianzanalyse beim Vorliegen \geq drei Variablen (beim Vergleich der Parameter der Normal-/ Embolie-/ Blutungspatienten). Parallel zu den Varianzanalysen wurde der Scheffé-Test jeweils zwischen zwei Variablen durchgeführt. Beim Vorliegen von nur zwei Variablen (beim Vergleich der Parameter der Infektions- und Normpatienten) wurde der t-test für unverbundene Stichproben angewendet. In der Regel handelt es sich sowohl bei der Varianzanalyse als auch bei den genannten Tests um Mittelwertunterschiede. Bezüglich der Anwendung des t-Tests zwischen zwei Variablen sei darauf hingewiesen, dass neben der Datenart (quantitative oder diskret-verteilte Daten) die Normalverteilung in den Grundgesamtheiten vorausgesetzt wird.

Für alle Vergleiche wurde auch hier eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% vereinbart. Ein t-Wert wird als signifikant betrachtet, wenn die empirische Wahrscheinlichkeit kleiner als die vereinbarte ist, d.h. sie liegt im Bereich $p < 0,05$. Trifft dies zu, dann können die Unterschiede bzw. die Zusammenhänge zwischen den verglichenen Merkmalen nicht als Zufallsprodukte angesehen werden; sie entstammen folglich unterschiedlichen Grundgesamtheiten.

Die Korrelationsanalyse nach Pearson wurde durchgeführt, um einen linearen Zusammenhang zweier Variablen (Parameter) aufzuzeigen. Der Betrag des Korrelationskoeffizienten gibt an, wie eng die Beziehung zwischen x und y ist. Er kann Werte zwischen +1 und -1 annehmen. Ein positives Vorzeichen bedeutet, dass bei Zunahme der x-Werte auch die y-Werte steigen, bei einem negativen Vorzeichen ergeben steigende x-Werte fallende y-Werte. Indem der Korrelationskoeffizient den Wert +1 oder -1 hat, lässt sich y aus x errechnen, ohne dass zufallsbedingte Abweichungen eine Rolle spielen. Bei Werten um Null spielt die postulierte Abhängigkeit zwischen x und y keine Rolle (21). Die Korrelation wurde auf dem Niveau $p = 0,05$ (2-seitig) als signifikant angesehen.

Häufigkeits- bzw. Mittelwertverteilungen wurden in Fehlerbalkendiagrammen und Streudiagrammen graphisch dargestellt. Alle diesbezüglichen Auswertungen erfolgten auf einem Personalcomputer mittels des Programmpaketes SPSS for Windows Version 10.1. Einige wenige graphische Darstellungen entstammen auch dem Programm Excel (Windows '98).

Insgesamt muss erwähnt werden, dass bei dieser Arbeit einer nach Signifikanzen suchenden Statistik nicht zu viel Bedeutung beigemessen werden darf, da es sich um eine retrospektive Studie mit einer sehr kleiner Fallanzahl von 17 Patienten handelt. Bereits wenige „Ausreißer“ können hier über Signifikanz und/oder Nichtsignifikanz entscheiden. Daher sollte auch eine deskriptive Statistik bzw. einfache Beschreibung der Ergebnisse im Vordergrund stehen.

3 Ergebnisse

3.1 Parameter im Verlauf

3.1.1 Hämodynamische Parameter

3.1.1.1 Eigenherzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz blieb im Mittel bei allen Patienten relativ konstant. Im ersten postoperativen Zeitraum (Tag 0-1) lag sie bei einem Mittelwert (\pm Standardfehler) von 103 (\pm 4) Schlägen/min; im zweiten (Tag 2-5) sank sie leicht auf 101 (\pm 5) Schläge/min ab. „Tag 6-14“ zeigte einen weiteren Anstieg auf den maximalen Mittelwert von 105 (\pm 8) Schlägen/min, der aber zwischen „Tag 15-28“ auf den geringsten Mittelwert von 96 (\pm 5) Schlägen/min abfiel.

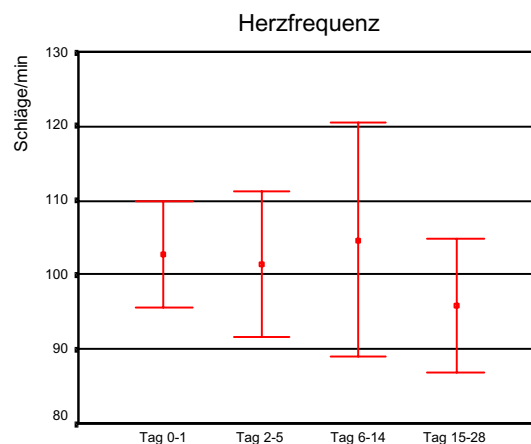


Diagramm 3.1.1.1

3.1.1.2 Systolischer Blutdruck (RR syst)

Insgesamt lag der systolische Blutdruck der implantierten Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraums in einem Bereich zwischen 110-140mmHg. Am niedrigsten war der systolische Blutdruck direkt nach der OP (Tag 0-1) mit 118 (± 5) mmHg und stieg dann zwischen „Tag 2-5“ auf den höchsten Mittelwert mit 134 (± 5) mmHg an. Im dritten Abschnitt (Tag 6-14) sank er auf einen Mittelwert von 121 (± 4), um dann im letzten Beobachtungszeitraum (Tag 15-28) wieder auf 128 (± 5) mmHg anzusteigen.

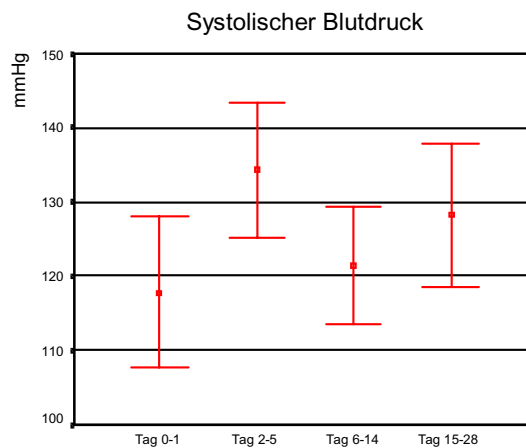


Diagramm 3.1.1.2

3.1.1.3 Diastolischer Blutdruck (RR diast)

Direkt im Anschluss an die Implantation (Tag 0-1) lag der diastolische Blutdruck aller Patienten bei einem errechneten Mittelwert (\pm Standardfehler) von 57 (± 2) mmHg. Innerhalb der nächsten vier Tage (Tag 2-5) stieg er auf 64 (± 3) mmHg an. Zwischen „Tag 6-14“ sank der mittlere Wert der Patienten wieder leicht auf 62 (± 2) mmHg ab, stieg dann aber wieder zum nächsten Intervall hin (Tag 15-28) auf durchschnittlich 71 (± 3) mmHg an. Insgesamt variierten die einzelnen Messwerte der Patienten nach der OP zwischen 40 und 90 mmHg.

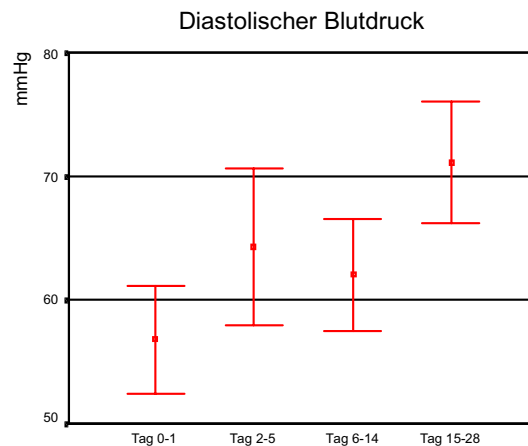


Diagramm 3.1.1.3

3.1.1.4 Zentraler Venendruck (ZVD)

Direkt nach der Operation (Tag 0-1) begann der Zentrale Venendruck aller Patienten mit einem Mittelwert (\pm Standardfehler) von 16 (\pm 1) mmHg. Der mittlere ZVD nahm im zweiten Intervall (Tag 2-5) auf 18 (\pm 2) mmHg zu, fiel zwischen Tag 6-14 auf einen Mittelwert von 15 (\pm 2) mmHg. Zum vierten Beobachtungszeitraum (Tag 15-28) lag er bei 12 (\pm 2) mmHg. Hier muss die breite Streuung der Werte einzelner Patienten erwähnt werden: So gab es z.B. im dritten Intervall einerseits Patienten, die einen ZVD von 8 mmHg und andererseits Patienten, die einen Wert von 30 mmHg aufwiesen.

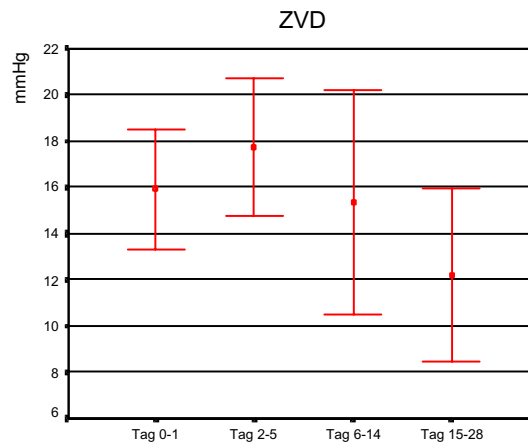


Diagramm 3.1.1.4

3.1.1.5 Katecholamine (Noradrenalin, Dobutamin, Dopamin, Suprarenin)

Zunächst muss erwähnt werden, dass in den ersten 28 Tagen bei keinem Patienten das Katecholamin Dopamin zum Einsatz kam. Der Bedarf an Noradrenalin lag direkt nach der OP (Tag 0-1) im Mittel bei $0,12 (\pm 0,05) \mu\text{g/kg/min}$, sank zum zweiten Intervall hin (Tag 2-5) auf $0,03 (\pm 0,02) \mu\text{g/kg/min}$ ab und erfuhr im dritten Zeitraum (Tag 6-14) noch mal einen Anstieg auf den maximalen Mittelwert von $0,24 (\pm 0,24) \mu\text{g/kg/min}$. Ab „Tag 15-28“ erhielt kein Patient mehr Noradrenalin. Dobutamin wurde nur bis zum fünften postoperativen Tag verwendet. Die mittlere Konzentration zwischen „Tag 0-1“ betrug $2,73 (\pm 1,47) \mu\text{g/kg/min}$ und sank zum Intervall „Tag 2-5“ auf $0,37 (\pm 0,37) \mu\text{g/kg/min}$ ab. Im Anschluss an die Operation (Tag 0-1) wurden die höchsten AdrenalinKonzentrationen verabreicht mit durchschnittlich $0,12 (\pm 0,03) \mu\text{g/kg/min}$. In den nächsten beiden Zeiträumen fiel die Konzentration auf $0,06 (\pm 0,02) \mu\text{g/kg/min}$ und $0,06 (\pm 0,05) \mu\text{g/kg/min}$ ab. Im vierten Intervall (Tag 15-28) wurden nur noch durchschnittlich $0,01 (\pm 0) \mu\text{g/kg/min}$ benötigt.

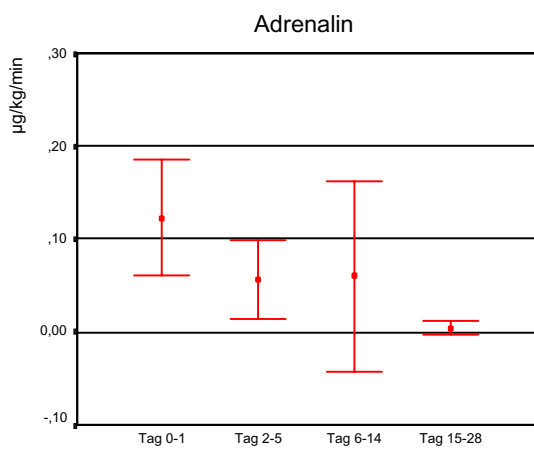
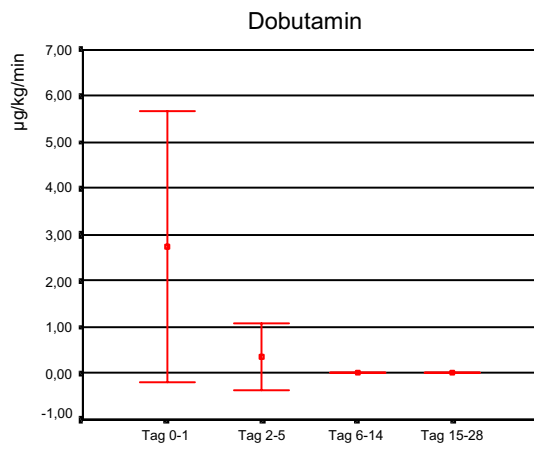
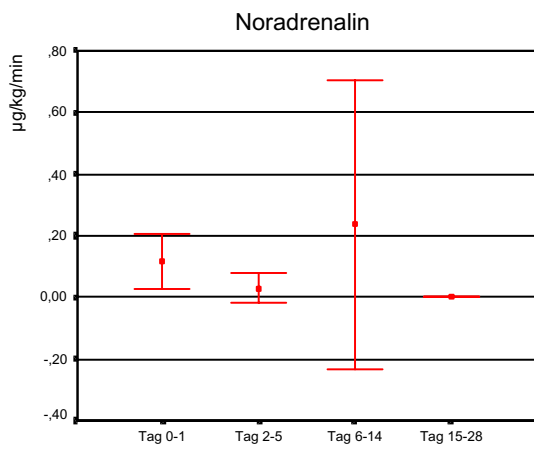


Diagramme 3.1.1.5

3.1.2 Leberfunktionsparameter

3.1.2.1 Bilirubin-gesamt

Im postoperativen Verlauf nahm die Konzentration des Bilirubin-gesamt im Serum der Patienten mit zunehmender Tragedauer des Unterstützungssystems ab. Wurden direkt im Anschluss an die OP (Tag 0-1) 2,4 mg/dl gemessen, lag der Mittelwert im fünften Intervall (Tag 29-56) nur noch bei 0,6 ($\pm 0,09$) mg/dl und im siebten Intervall (Tag 113-224) bei den noch lebenden Patienten bei 0,4 ($\pm 0,05$) mg/dl. Ein Extremwert wurde z.B. im dritten Zeitraum (Tag 6-14) mit einem Maximum von 5,7 mg/dl ermittelt.

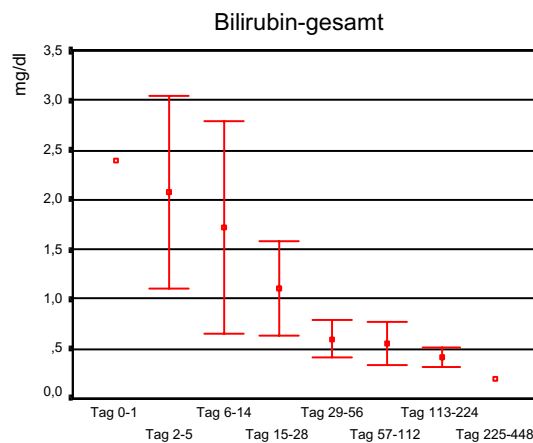


Diagramm 3.1.2.1

3.1.2.2 Aspartataminotransferase (GOT) und Alaninaminotransferase (GPT)

GOT und GPT zeigten einen parallelen postoperativen Verlauf. Direkt nach der Implantation (Tag 0-1) wurde (nur ein Messwert vorhanden) eine GOT von 115 U/l und eine GPT von 56 U/l gemessen. Zwischen „Tag 2-5“ kam es noch einmal zu einem Anstieg der Konzentrationen auf einen Mittelwert von 138 (± 89) U/l für die GOT und 82 (± 40) U/l für die GPT. Ab diesem Zeitpunkt fielen die Konzentrationen beider

Parameter kontinuierlich ab, so dass im siebten Intervall (Tag 113-225) die GOT bei 8 (± 2) U/l und die GPT bei 6 (± 1) U/l lagen.

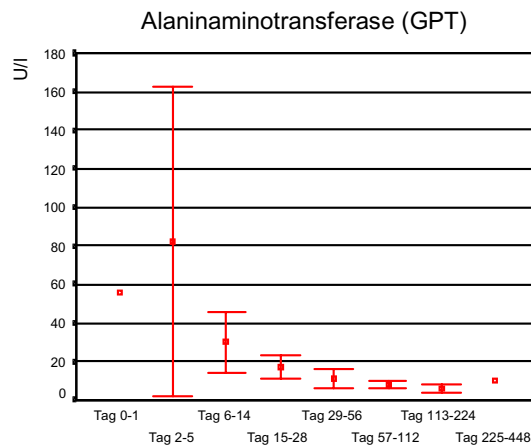
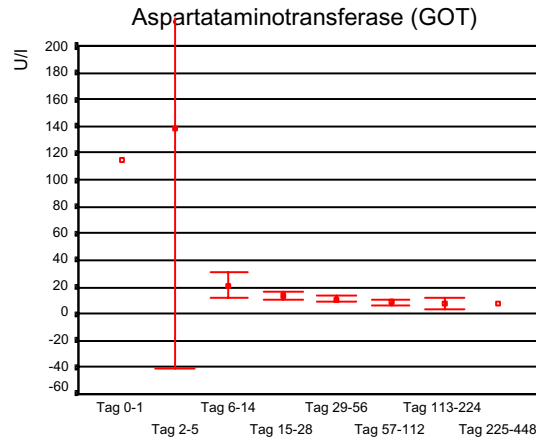


Diagramme 3.1.2.2

3.1.2.3 Pseudocholinesterase (PCHE)

In den ersten vier Wochen nach der Operation lag die durchschnittliche PCHE-Konzentration aller Patienten auf einem Niveau zwischen 2500-2800 (± 200) U/l. Ab „Tag 29-56“ erfuhr die PCHE einen Anstieg auf 3362 (± 508) U/l und stieg von nun an kontinuierlich über das sechste Intervall (Tag 57-112) mit 4318 (± 517) U/l zum siebten Zeitraum (Tag 113-225) auf durchschnittlich 5252 (± 679) U/l an. Der einzige ermittelte Wert zwischen „Tag 225-448“ lag bei 5249 U/l.

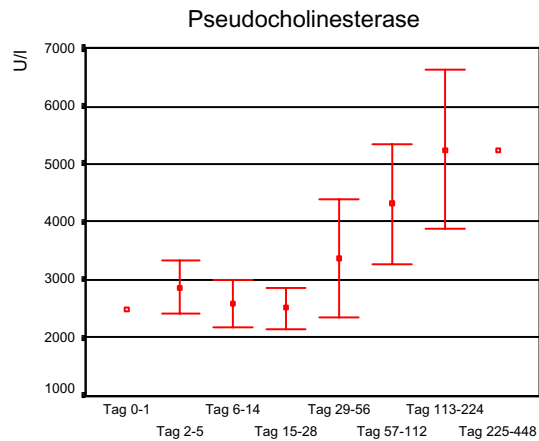


Diagramm 3.1.2.3

3.1.3 Nierenfunktionsparameter

3.1.3.1 Kreatinin

Das Kreatinin im Serum der implantierten Patienten zeigte einen ähnlichen Verlauf wie der Harnstoff.

Direkt nach der OP (Tag 0-1) zeigte sich ein Wert von 0,7 (± 0) mg/dl. Im zweiten Intervall (Tag 2-5) stieg das Kreatinin im Serum der Patienten im Mittel auf 1,2 ($\pm 0,2$) mg/dl an und erreichte zum dritten Zeitraum (Tag 6-14) seinen maximalen Wert von 1,7 ($\pm 0,5$) mg/dl. Zwischen „Tag 6-14“ erschien die höchste Streubreite zwischen den gemessenen Werten mit einem Minimalwert von 0,6 mg/dl und einem Maximalwert von 5,7 mg/dl. Zum vierten Intervall (Tag 15-28) hin fiel das Kreatinin wieder auf 1,1 ($\pm 0,2$) mg/dl ab und pendelte sich bis einschließlich des siebten Intervalls (Tag 113-225) auf Werte zwischen 1,0 und 1,1 mg/dl ein. Zwischen „Tag 225-448“ zeigte wieder der eine Messwert ein höheres Kreatinin mit 2,3 mg/dl.

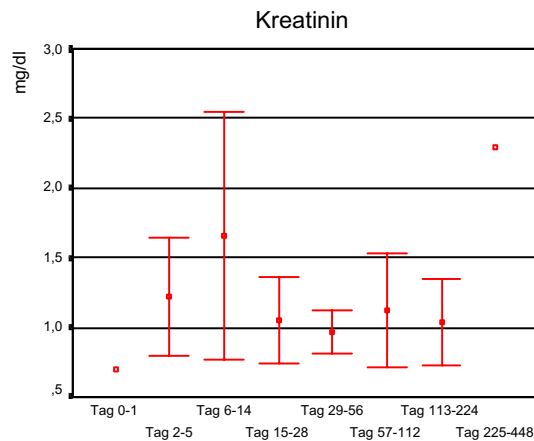


Diagramm 3.1.3.1

3.1.3.2 Harnstoff

Direkt nach der Implantation des Unterstützungssystems betrug der Mittelwert (\pm Standardfehler) der Harnstoffkonzentration im Patientenserum 16 (± 0) mg/dl. Die Harnstoffkonzentration erfuhr über das zweite Intervall (Tag 2-5) mit 42 (± 10) mg/dl einen Anstieg bis hin zum dritten Intervall (Tag 6-14) mit dem höchsten Mittelwert von 45 (± 11) mg/dl und sank dann zwischen „Tag 15-28“ wieder auf 20 (± 5) mg/dl ab. Bis einschließlich des siebten Intervalls (Tag 113-224) pendelte die mittlere Konzentration zwischen 17 und 20 mg/dl. Bei denen im letzten Intervall (Tag 225-448) noch lebenden Patienten fand sich wieder eine höhere Konzentration mit 33 mg/dl.

Insgesamt muss auch hier auf die manchmal hohe Streubreite der Werte hingewiesen werden. So besaß z.B. im dritten Intervall (Tag 6-14), dem Intervall mit der höchsten Konzentration, eine Person eine Harnstoffkonzentration von 8 mg/dl während eine andere 138 mg/dl aufwies.

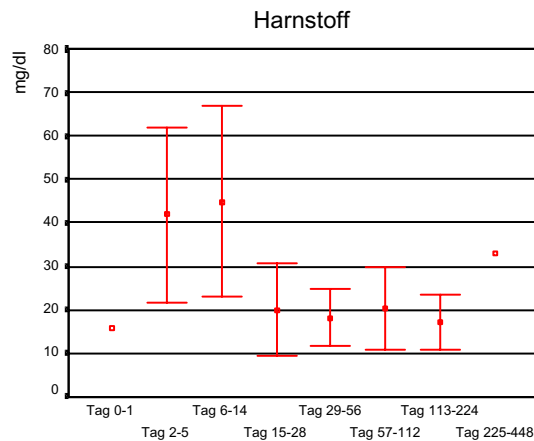


Diagramm 3.1.3.2

3.1.4 Blutungsparameter

3.1.4.1 Blutverlust

Der höchste Blutverlust pro Tag fand sich unmittelbar im Anschluss an die Operation, nahm dann aber im Verlauf der nächsten Tage deutlich ab. Bis zum ersten Tag nach der Implantation (Tag 0-1) verloren die Patienten durchschnittlich 2300 (± 500) ml/Tag. Bereits im zweiten Abschnitt (Tag 2-5) sank die mittlere Blutverlustmenge auf weniger als die Hälfte ab mit 1000 (± 200) ml/Tag. Zwischen „Tag 6-14“ lag der tägliche Blutverlust mit 200 (± 100) ml nur noch bei einem Zehntel des Ausgangswertes und betrug im vierten Intervall (Tag 15-28) noch 100 (± 0) ml/Tag. Abschließend muss wieder die erhebliche Streubreite des Blutverlustes zwischen den einzelnen Patienten erwähnt werden: Z.B. verlor im vierten Intervall ein Patient an einem Tag 7300 ml, während ein anderer Patient keinen Blutverlust mehr hatte.

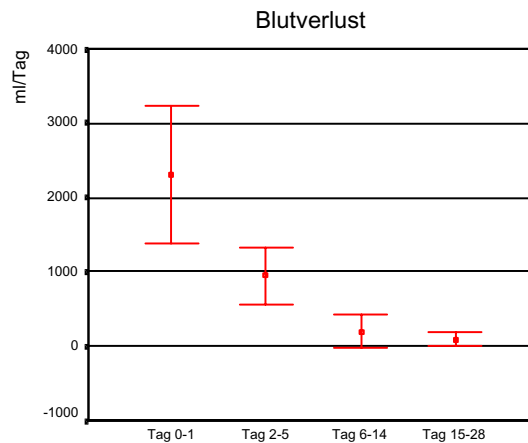


Diagramm 3.1.4.1

3.1.4.2 Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP), Thrombozytenkonzentrate (TK))

Im Anschluss an die Operation (Tag 0-1) erhielten die Patienten im Mittel (\pm Standardfehler) pro Tag 6 (\pm 1) Erythrozytenkonzentrate, 7 (\pm 2) Fresh Frozen Plasma und kein 0 (\pm 0) Thrombozytenkonzentrat. Im weiteren Verlauf nahm der Einsatz der Blutprodukte deutlich ab: Zwischen „Tag 2-5“ wurden nur noch 2 (\pm 0) Eks und 2 (\pm 1) FFPs pro Tag benötigt. Während „Tag 6-14“ kamen durchschnittlich 1 (\pm 0) EK, 1 (\pm 1) FFP zum Einsatz, dagegen wurden im Zeitraum von „Tag 15-28“ keine Blutprodukte mehr verwendet.

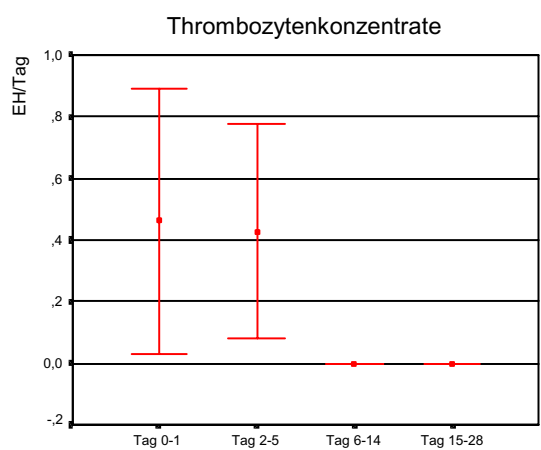
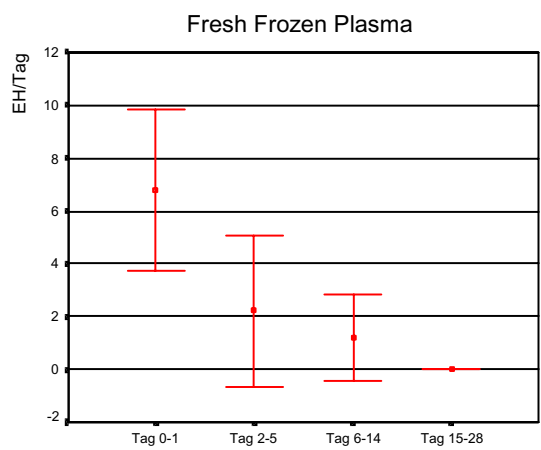
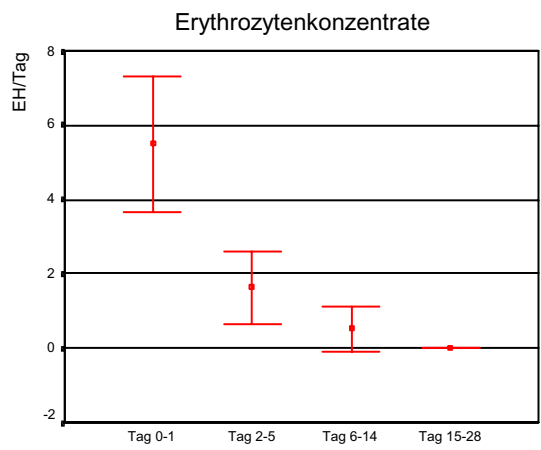


Diagramme 3.1.4.2

3.1.4.3 Heparin

Die postoperative Heparin-gabe erfuhr in den ersten vier Wochen eine stete Zunahme. Während direkt postoperativ (Tag 0-1) durchschnittlich 600 (± 200) IE/24h verabreicht wurden, erhöhte sich diese Menge zwischen „Tag 2-5“ fast auf das zwanzigfache (10700 (± 2000) IE/24h), stieg zwischen „Tag 6-14“ auf 22800 (± 4100) IE/24h und im letzten gemessenen Intervall (Tag 15-28) auf 33200 (± 2100) IE /24h an. Es fällt wiederum eine große Streubreite der einzelnen Konzentrationen besonders in den letzten drei Intervallen auf. Als Beispiel diene „Tag 15-28“: Hier bekam ein Patient kein Heparin, ein anderer hingegen einen Maximalwert von 54000 IE/24h.

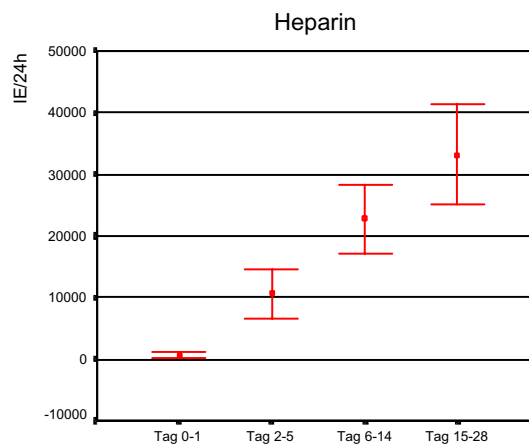


Diagramm 3.1.4.3

3.1.4.4 Acetylsalicylsäure (ASS)

Die ASS-Gabe setzte erst ab dem Intervall „Tag 2-5“ ein. Hier erhielt ein Patient im Mittel 8 (± 8) mg/Tag, im dritten (Tag 6-14) 17 (± 9) mg/Tag und im vierten Intervall (Tag 15-28) 19 (± 11) mg/Tag. Daraus lässt sich auf eine Zunahme der ASS-Gabe mit zunehmender Entfernung vom OP-Tag schließen.

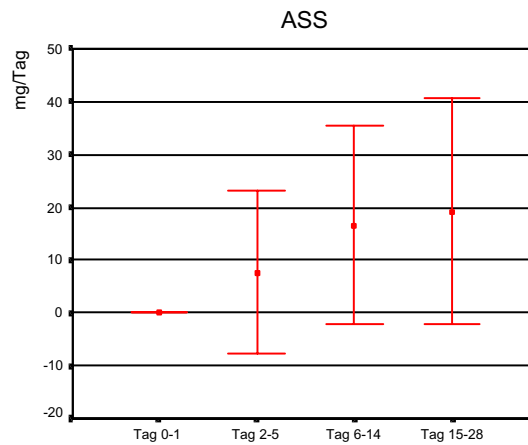


Diagramm 3.1.4.4

3.1.4.5 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Direkt im Anschluss an die Operation (Tag 0-1) besaßen die Patienten durchschnittlich die höchste PTT mit 58 (± 7) Sekunden. Die gemessene PTT fiel bis zum dritten Intervall (Tag 6-14) mit 45 (± 3) Sekunden ab, erfuhr aber dann zwischen „Tag 15-28“ noch einmal einen Anstieg auf 49 (± 4) Sekunden und verkürzte sich bis zum Ende (Tag 225-448) kontinuierlich auf 29 (± 4) Sekunden.

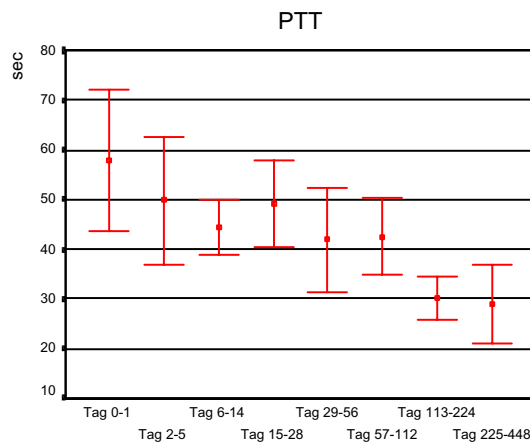


Diagramm 3.1.4.5

3.1.4.6 Thromboplastinzeit (Quick)

Für den Quick-Wert ergab sich im Verlauf ein umgekehrtes Verhältnis wie für die PTT. Nach der Implantation (Tag 0-1) wurde bei den Patienten der niedrigste Quick-Wert mit 68 (± 5) % gemessen. Dieser Wert stieg bis zum vierten Intervall (Tag 15-28) auf 85 (± 4) % an und verblieb für die nächsten drei Zeiträume auf diesem Niveau. Erst zwischen „Tag 113-224“ wiesen die Patienten noch einmal einen höheren Quick-Wert von 99 (± 4) % auf, der dann im Mittel bei den zwei Patienten am Ende (Tag 225-448) auf 76 (± 43) % wieder absank.

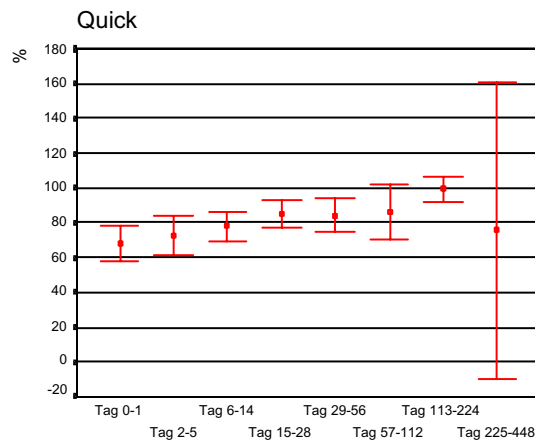


Diagramm 3.1.4.6

3.1.4.7 Erythrozyten

Im Mittel begannen die Patienten nach der Operation mit einer Erythrozytenkonzentration von 3,61 ($\pm 0,28$) Mio./ μ l. Ab „Tag 6-14“ mit 3,82 ($\pm 0,16$) Mio./ μ l stieg sie langsam auf 4,09 ($\pm 0,10$) Mio./ μ l im sechsten Intervall (Tag 57-112) an. Der einzige gemessene Wert im achten Intervall (Tag 225-448) lag bei 3,28 Mio./ μ l.

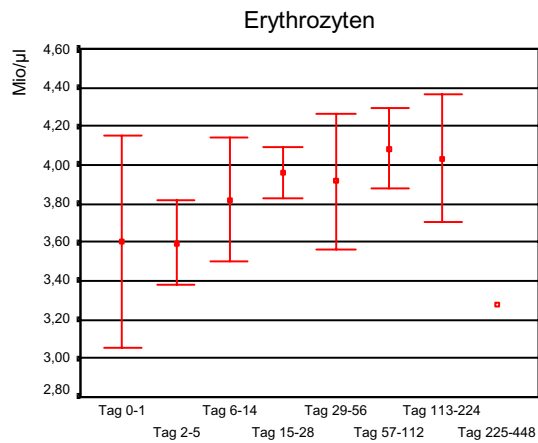


Diagramm 3.1.4.7

3.1.4.8 Thrombozyten

Die Thrombozytenzahlen im Blutplasma der „unterstützten“ Patienten begannen postoperativ (Tag 0-1) mit einer Konzentration von 153 (± 2) Tausend/ μl und sanken zwischen „Tag 2-5“ auf ein Mittel von 105 (± 9) Tausend/ μl ab. Von diesem Zeitpunkt an kam es zu einer kontinuierlichen Zunahme der Konzentration über 284 (± 37) Tausend/ μl im vierten Intervall (Tag 15-28) bis hin zu 428 (± 0) Tausend/ μl im letzten Intervall (Tag 225-448).

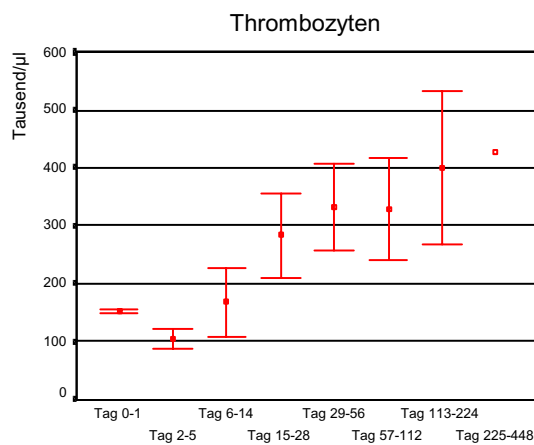


Diagramm 3.1.4.8

3.1.5 Infektionsparameter

3.1.5.1 Temperatur

Das Diagramm 3.1.5.1 zeigt die Entwicklung des Mittelwertes der Temperatur (\pm Standardfehler) aller Patienten nach TCI-Implantation in den entsprechenden Zeitintervallen. Im Mittel wiesen die Patienten direkt nach der Operation (Tag 0-1) eine Temperatur von $37,8 (\pm 0,3)$ °C auf. Zum zweiten Intervall (Tag 2-5) hin stieg der Mittelwert der Temperatur aller Patienten auf einen Wert von $38 (\pm 0,3)$ °C und fiel dann über das dritte (Tag 6-14) bis hin zum vierten Intervall (Tag 15-28) mit $37,7 (\pm 0,4)$ °C und $37,4 (\pm 0,3)$ °C auf eine Temperatur unter das direkt postoperativ gemessene Niveau. Insgesamt fällt eine sehr große Streubreite der gemessenen Temperaturen unter den einzelnen Patienten auf, die z.B. im dritten Intervall (Tag 6-14) fast 4°C ausmachen.

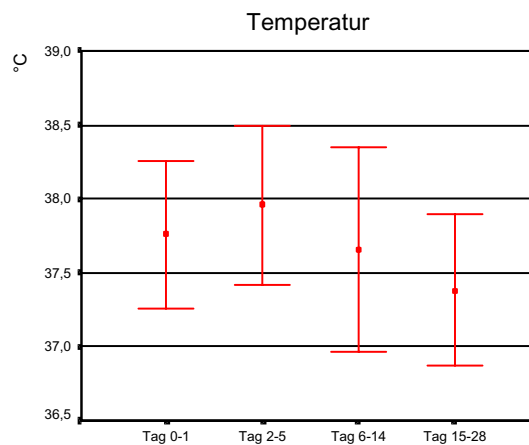


Diagramm 3.1.5.1

3.1.5.2 C-reaktives Protein (CRP)

Im Mittel (\pm Standardfehler) begannen (Tag 0-1) die Patienten mit einer CRP-Konzentration im Serum von 5,8 (\pm 4,4) mg/dl. Im zweiten Intervall (Tag 2-5) kam es zu einem maximalen Anstieg auf 15,1 (\pm 1,8) mg/dl, der zu den folgenden Zeiträumen wieder abfiel auf 14,9 (\pm 3,3), 11,7 (\pm 1,7) und 7,8 (\pm 2,0) mg/dl. Im sechsten Intervall (Tag 29-56) erfuhr der Mittelwert der CRP-Konzentration aller Patienten einen Anstieg auf 8,6 (\pm 2,2) mg/dl, sank dann ab auf 6,7 (\pm 2,2) mg/dl und zuletzt auf 3,7 mg/dl. Insgesamt imponiert eine deutliche Streubreite der Werte einzelner Patienten, so z.B. im sechsten Intervall, wenn bei einem Patienten eine maximale CRP-Konzentration von 27,7 mg/dl und bei einem anderen ein minimaler Wert von 0,8 mg/dl gemessen wurde.

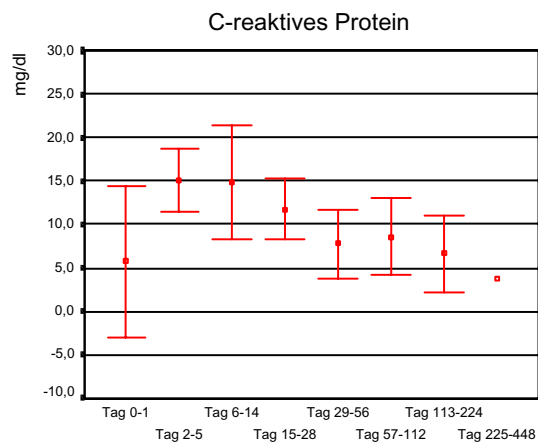


Diagramm 3.1.5.2

3.1.5.3 Interleukin 6

Die „unterstützten“ Patienten hatten im Mittel den höchsten Interleukin 6-Wert mit 348 (\pm 334) pg/ml direkt nach der OP (Tag 0-1). Dieser Mittelwert nahm in den folgenden vier Intervallen kontinuierlich ab und erreichte im fünften Zeitraum (Tag 29-56) ein Niveau von 83 (\pm 25) pg/ml. Dann schien zwischen „Tag 57-112“ die allgemeine

Interleukin 6-Konzentration auf 217 (± 163) pg/ml anzusteigen, fiel dann aber wieder auf 30 (± 11) pg/ml im siebten und achten Intervall ab.

Besonders charakteristisch für das Interleukin 6 war seine deutlich unterschiedliche Konzentration bei einzelnen Patienten: Z.B. besaß ein Patient zwischen „Tag 57-112“ einen gemessenen Interleukin 6-Wert von 2000 pg/ml, während ein anderer nur eine Konzentration von 11 pg/ml aufweisen konnte.

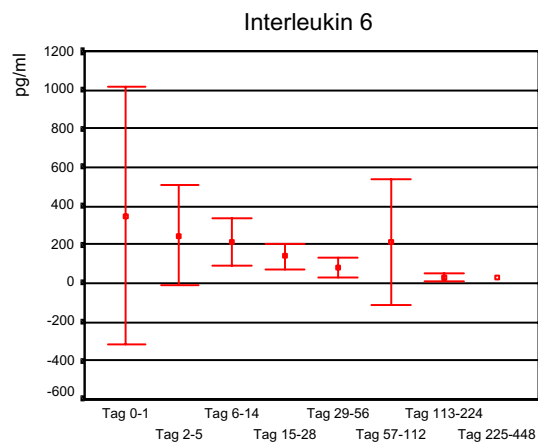


Diagramm 3.1.5.3

3.1.5.4 Leukozyten

Die implantierten Patienten begannen nach der Operation (Tag 0-1) mit einer mittleren Leukozytenkonzentration von 10695 (± 475) / μ l. Im weiteren Verlauf imponierten zwei Konzentrationsspitzen im zweiten Intervall (Tag 2-5) mit 12763 (± 1786) / μ l und im vierten Intervall (Tag 15-28) mit 12612 (± 1457) / μ l. Ab „Tag 29-56“ sank die Leukozytenzahl auf 9318 (± 1039) / μ l ab und verblieb bis einschließlich „Tag 113-225“ auf diesem Niveau. Der einzige nachweisbare Wert eines Patienten im letzten Zeitraum lag bei 12010 Leukozyten / μ l. Insgesamt fällt wieder eine deutliche Streuung einzelner Patientenwerte auf, so gab es einen Patienten im dritten Intervall (Tag 6-14), der eine Leukozytenkonzentration von 25120 / μ l besaß, während ein anderer im gleichen Zeitraum eine Leukozytenzahl aufwies, die weniger als ein Zehntel dieses Maximalwertes ausmachte, nämlich 2120 / μ l.

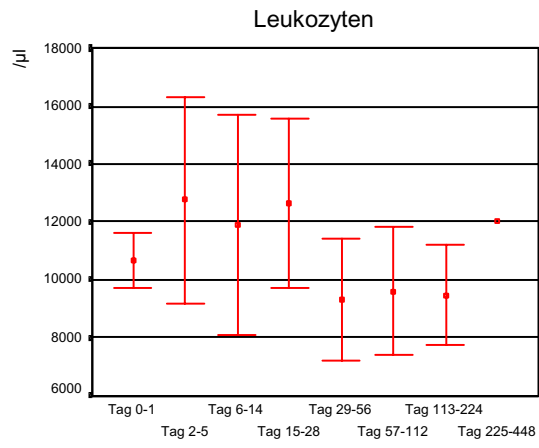


Diagramm 3.1.5.4

3.2 Komplikationen

3.2.1 Blutung / Thromboembolie

3.2.1.1 Häufigkeiten

Das Diagramm 3.2.1.1.1 zeigt die prozentuale Verteilung bzw. auch absolute Verteilung der Patienten bezüglich des Auftretens eines Blutungs- / Embolieevents (=Blutung; Embolie) oder der Symptombefreiheit (=Normal). Im ersten direkt postoperativen Intervall (Tag 0-1) bluteten 71% der Patienten (13 von 17), 12% (2 von 17) erlitten eine Embolie und 17% (3 von 17) blieben komplikationslos. Im zweiten Beobachtungsintervall (Tag 2-5) kam es zu einer deutlichen Umverteilung der Gruppen zugunsten der Normalpatienten, die nun schon 23% (9 von 17) ausmachten. Die Anzahl der Blutungspatienten hatte deutlich abgenommen auf 29% (5 von 17), die Patienten mit einer Embolie waren mit 18% (3 von 17) leicht angestiegen. Im dritten und vierten Intervall (Tag 6-14) und (Tag 15-28) blieben die Verhältnisse ähnlich dem vorausgegangenen Intervall. Ab „Tag 29-56“ wurde nur noch mit einer verringerten Patientenzahl gerechnet. In diesem Zeitraum waren nur noch 13 Patienten vorhanden, die ein Unterstützungssystem besaßen. Mit 46% (6 von 13) stellten Patienten mit Embolien die Hauptgruppe dar, während mittlerweile nur noch 15% (2 von 13) eine Blutung aufwiesen. In den nächsten beiden Intervallen „Tag 57-112“ und „Tag 113-224“ lagen die noch zur Verfügung stehenden Gesamtpatienten bei 13 bzw. neun Patienten. Nur noch 31% (4 von 13) bzw. 22% (2 von 9) der Patienten entwickelten eine Embolie. Während zwischen „Tag 57-112“ noch 15% (2 von 13) bluteten, gab es zwischen Tag 113-224 keine Blutungen mehr. Im letzten Intervall (Tag 225-448) war das Patientengut auf nur noch drei Patienten reduziert, von denen einer eine Blutung aufwies und die anderen beiden embolisierten.

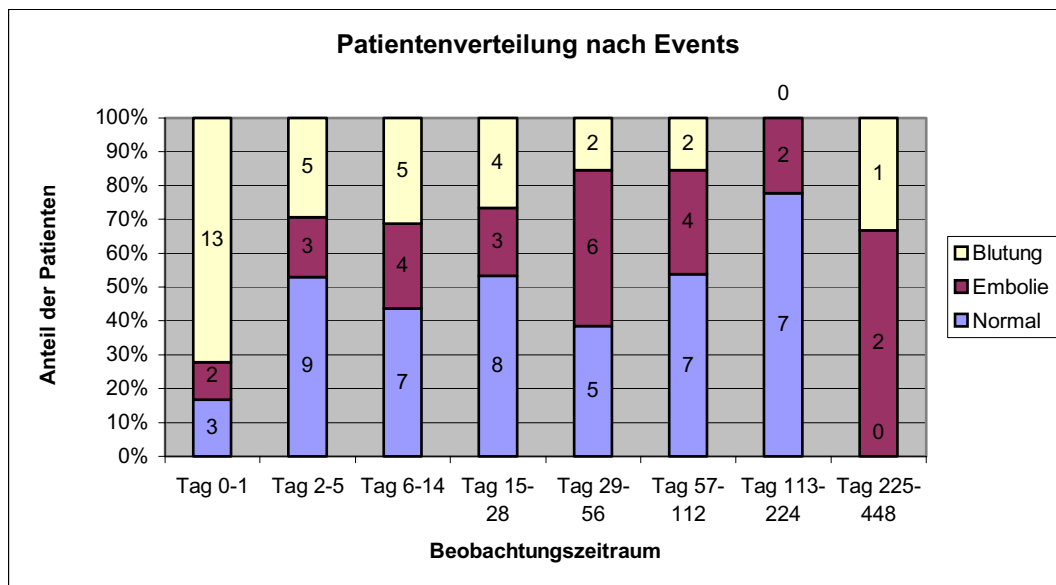


Diagramm 3.2.1.1.1

Da die Beobachtungszeiträume nach hinten hin größer wurden und einzelne Patienten in einem Intervall z.B. mehrere Embolien bzw. Blutungen hatten, erscheint es sinnvoll, die Häufigkeit mit der eine bestimmte Komplikation in einem Intervall auftauchte durch den Quotienten Event/Patient/Tag auszudrücken (siehe Diagramm 3.2.1.1.2). Beispiel: Insgesamt wurden im Zeitraum „Tag 6-14“ vier Embolien gezählt, in diesem Zeitraum besaßen siebzehn Patienten das Unterstützungssystem, der Beobachtungszeitraum umfasste neun Tage: das ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 0,026. Hätte ein Patient eine Embolie pro Tag wäre der Wert eins. Dieser Wert sollte nicht als absoluter Wert gesehen werden, sondern nur im Vergleich zu den anderen Werten stehen. Ein höherer Wert bedeutet dabei, dass in einem bestimmten Intervall es häufiger zu einer Komplikation gekommen ist als in einem anderen Intervall.

Im Diagramm 3.2.1.1.2 wird deutlich, dass die höchste Wahrscheinlichkeit eine Blutung zu erleiden im direkten postoperativen Intervall (Tag 0-1) bestand. Danach nahm die Häufigkeit kontinuierlich ab. Bei „Tag 2-5“ lag der Quotient bei weniger als der Hälfte. Ab „Tag 113-224“ ging er gegen null. Auch die Embolien fanden ihr Häufigkeitsmaximum in der direkten postoperativen Phase mit einem Maximum zwischen „Tag 0-1“. Bis zum vierten Intervall (Tag 15-28) nahm der Quotient

kontinuierlich ab, stieg im Intervall „Tag 29-56“ wieder ca. auf den Wert von „Tag 5-14“ an und fiel dann wieder ab. Insgesamt war bis zum vierten Intervall (Tag 15-28) die Wahrscheinlichkeit eine Blutung zu erhalten wesentlich höher als eine Embolie. Ab „Tag 29-56“ drehte sich dieses Verhältnis um.

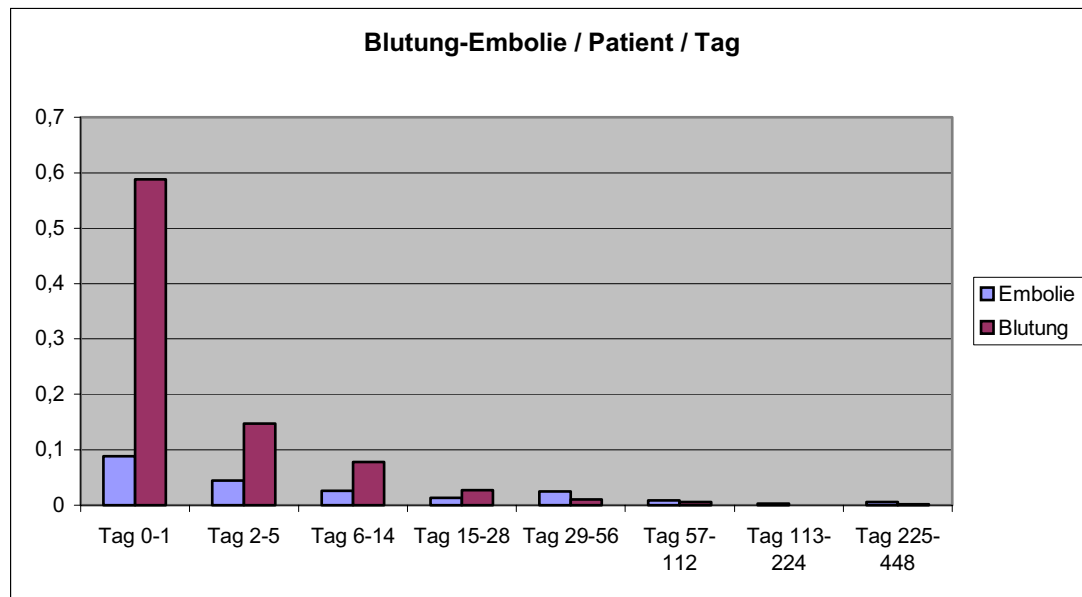


Diagramm 3.2.1.1.2

3.2.1.2 Klassifizierung

3.2.1.2.1 Ort der Embolien

86% der Embolien fanden zentral statt. Nur 14% konnten den peripheren Embolien zugeteilt werden. Weiterhin traten periphere Embolien erst ab dem Intervall „Tag 15-29“ auf.

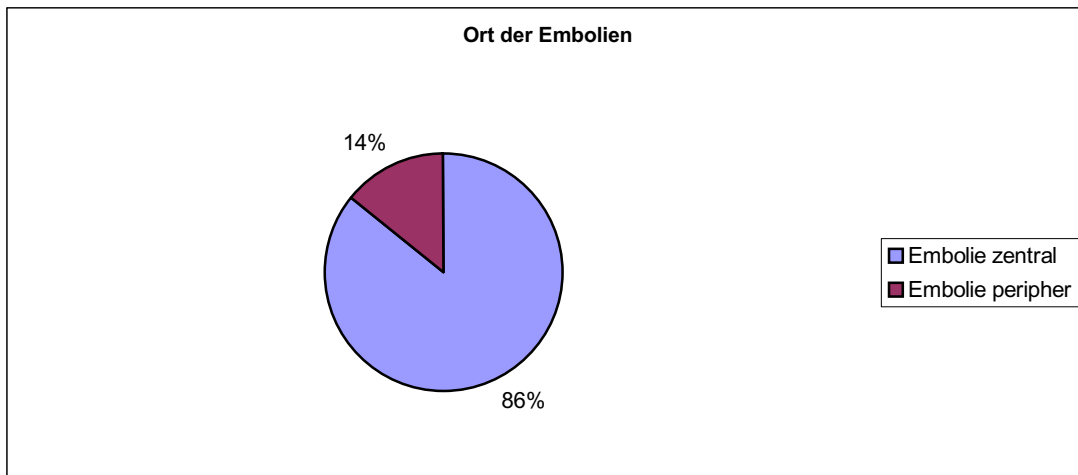


Diagramm 3.2.1.2.1

3.2.1.2.2 Klinische Symptome der zerebralen Embolien

Bei der Verteilung der klinischen Symptomatik bei den zerebralen Embolien muss beachtet werden, dass einige klinische Symptome gleichzeitig auftraten. Das häufigste klinische Erscheinungsbild der zerebralen Embolie war die Halbseitensymptomatik, die mit 53% mehr als die Hälfte der Symptome ausmachte. Okuläre Symptome sowie Sprachstörungen (Aphasie) waren zu ähnlichen Anteilen mit einmal 22% und 25% deutlich seltener.

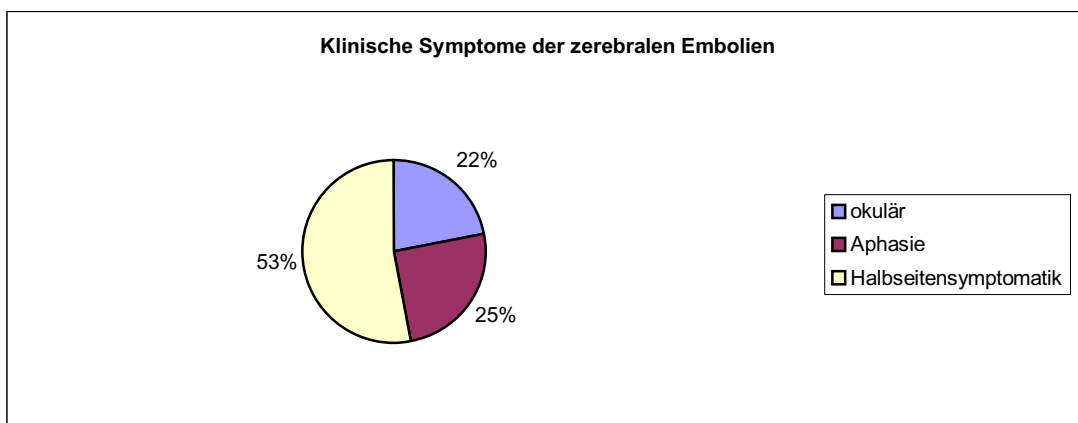


Diagramm 3.2.1.2.2

3.2.1.2.3 Schweregrade der zerebralen Embolien

Am häufigsten traten TIAs mit 73% auf. Die nächststärkere Form des PRIND kam in den restlichen 27% der Embolien vor. Keine zerebrale Embolie führte zu einem dauerhaften Insult.

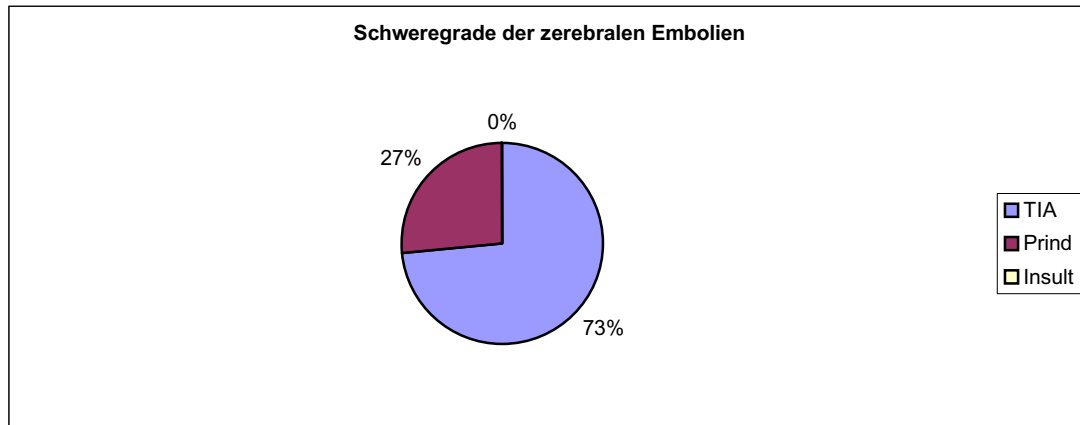


Diagramm 3.2.1.2.3

3.2.1.2.4 Anteil der zerebralen Blutung an den Blutungsevents

Um die schwerwiegende Bedeutung einer zerebralen Blutung für einen Patienten, in unseren Fällen mit letalem Ausgang, zu unterstreichen, wurde sie in ihrer Häufigkeit den anderen allgemeinen Blutungsevents gegenübergestellt. In 4% der Blutungsvorkommnisse handelte es sich um eine zerebrale Blutung. Erstmalig trat sie bei einem Patienten im Beobachtungszeitraum von „Tag 15-28“ auf. Ein zweites Mal bei einem weiteren Patienten zwischen „Tag 225-448“. Als prozentualer Anteil bezüglich der Patientenzahl bedeutet dies, dass 12% der Patienten (2 von 17) eine zerebrale Embolie erlitten.

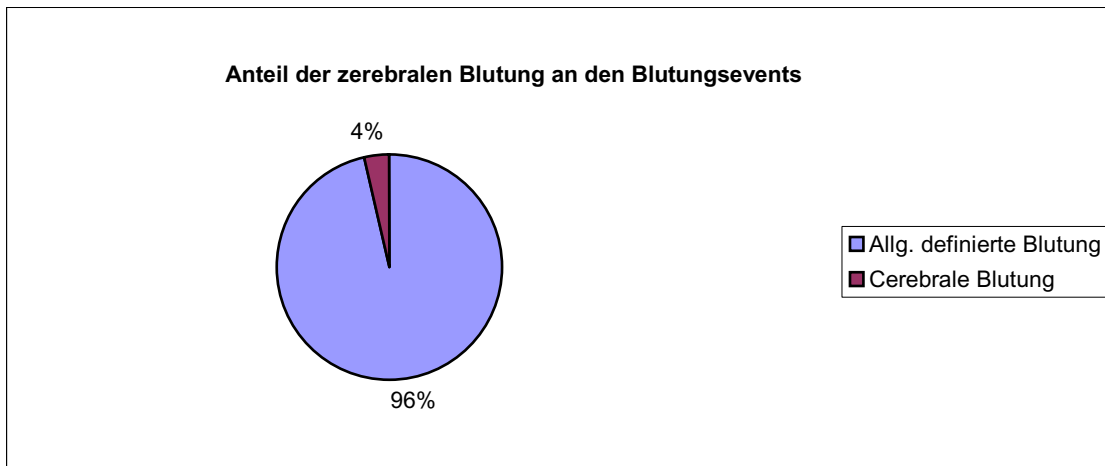


Diagramm 3.2.1.2.2.1

3.2.1.3 Parameter einzelner Gruppen

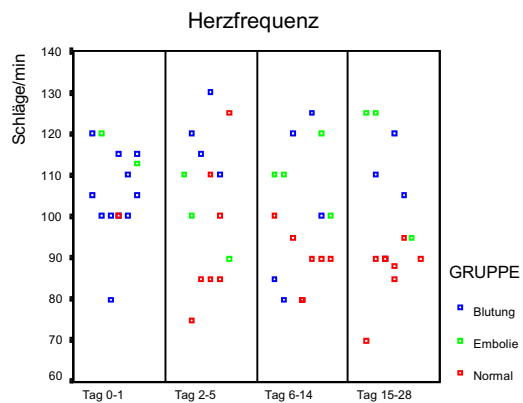
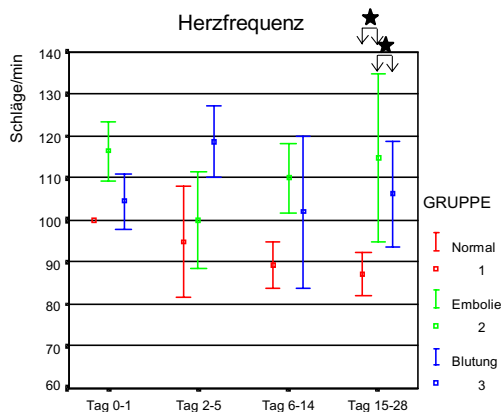
3.2.1.3.1 Hämodynamische Parameter

3.2.1.3.1.1 Eigenherzfrequenz (HF)

Auf den ersten Blick fällt auf, dass sowohl die Gruppe 2 (Patienten, die eine Embolie erlitten) als auch die Gruppe 3 (Patienten, die ein Blutungsereignis hatten) im Mittel eine höhere Herzfrequenz aufwiesen als die Gruppe 1 (Normpatienten, die keine Symptome hatten). Während im ersten, dritten und vierten Intervall die Gruppe 2 die höchsten Werte lieferte, war es im zweiten Intervall die Gruppe 3.

Bis zum ersten Tag nach der OP zeigten Patienten mit einer Embolie den höchsten Mittelwert (\pm Standardfehler) mit 117 (\pm 4) Schlägen/min, gefolgt von den Patienten mit Blutung mit 105 (\pm 3) Schlägen/min und dem einen Normpatienten mit 100 Schlägen/min. Im zweiten Intervall (Tag 2-5) stellte die Gruppe 3 den Spitzenwert mit 119 (\pm 7) Schlägen/min dar; danach kam die Gruppe 2 mit 100 (\pm 6) Schlägen/min und die Gruppe 1 mit 95 (\pm 4) Schlägen/min. Die Tage zwischen „Tag 6-14“ und „Tag 15-28“ ergaben die höchsten Werte für die Gruppe 2 mit 110 (\pm 4) Schlägen/min bzw. 115 (\pm 10) Schlägen/min, dann für die Gruppe 3 mit 102 (\pm 9) Schlägen/min bzw. 106 (\pm 6) Schlägen/min und zum Schluss für die Gruppe 1 mit 90 (\pm 3) Schlägen/min bzw. 87 (\pm 3) Schlägen/min.

Das Streudiagramm unterstreicht die Vermutung, dass sowohl die Patienten mit Blutungen als auch die Patienten mit einer Embolie mit wenigen Ausnahmen eine höhere Herzfrequenz besaßen als die Normvergleichsgruppe. Unterschiede zwischen der Gruppe, die blutete, und der Gruppe, die embolisierte, waren nicht ersichtlich. Lediglich im vierten Intervall (Tag 15-28) konnte eine signifikante Differenz der Herzfrequenz zwischen allen drei Gruppen nachgewiesen werden.



★

signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

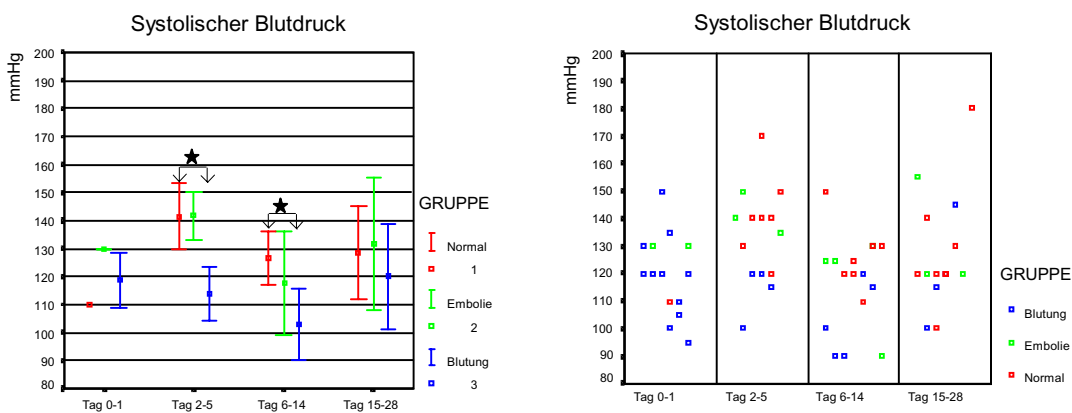
Diagramme 3.2.1.3.1.1

3.2.1.3.1.2 Systolischer Blutdruck (RR syst)

Das Fehlerbalkendiagramm zeigt im Überblick, dass über die einzelnen Zeiträume hinweg die Gruppe 3 (Patienten mit Blutungen) im Mittel (\pm Standardfehler) niedrigere systolische Drücke besaß als die Gruppe 2 (Patienten mit einer Embolie) und 1 (Patienten ohne Komplikation), welche sich ungefähr auf einem Niveau befanden.

Im ersten Abschnitt (Tag 0-1) zeigte allerdings der einzige gemessene Wert der Gruppe 1 den niedrigsten systolischen Blutdruck von 110 mmHg. Die Gruppe der Patienten mit Blutungen hatte hier einen Mittelwert von 119 (± 5) mmHg. Am höchsten mit 130 (± 0) mmHg lagen die zwei Patienten, die eine Embolie erlitten. Den niedrigsten Blutdruck zeigte zwischen „Tag 2-5“ die Gruppe 3 mit 114 (± 5) mmHg. Die Gruppen 1 und 2 lagen mit einem Wert von 142 (± 4) mmHg und 141 (± 6) mmHg fast gleich auf. Das dritte Intervall (Tag 6-14) lieferte für die Patienten mit Blutungskomplikationen den niedrigsten Mittelwert des Abschnitts mit 103 (± 6) mmHg. Der zweithöchste Wert mit 118 (± 9) mmHg gehörte den Patienten, die ein embolisches Geschehen aufwiesen. Den höchsten Blutdruck hatten die Normvergleichspatienten der Gruppe 1 mit 126 (± 5) mmHg. „Tag 15-28“ zeigte folgende Reihenfolge: die Gruppe 3 machte den niedrigeren Mittelwert von 120 (± 9) mmHg aus; Gruppe 1 hatte einen RR syst von 129 (± 8) mmHg, und an der Spitze stand diesmal die Gruppe 2 mit 132 (± 12) mmHg.

Das Streudiagramm mit seiner Darstellung der einzelnen Messwerte lässt ab dem zweiten Intervall eine Dreigliederung der Gruppen erkennen. Die Vergleichsgruppe 1, die die Gruppe mit der größten Streuung innerhalb einer Gruppe bildete (100-180 mmHg), schien insgesamt höhere systolische Drücke zu besitzen, gefolgt von der Gruppe 2 und weiter, mit den niedrigsten Werten vertreten, von der Gruppe 3 mit einem Minimum von 90 und einem Maximum von 150 mmHg. Es zeigten sich in den Zeiträumen „Tag 2-5“ und „Tag 6-14“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einem Blutungsereignis und den Patienten ohne Komplikation.



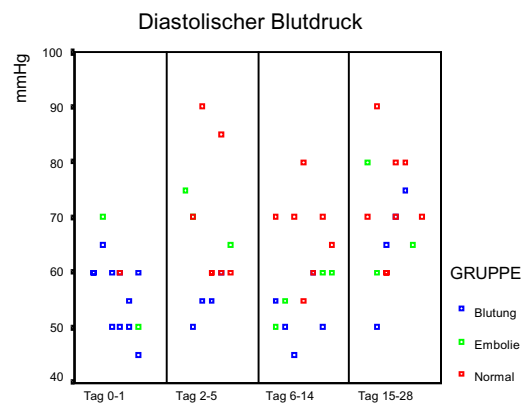
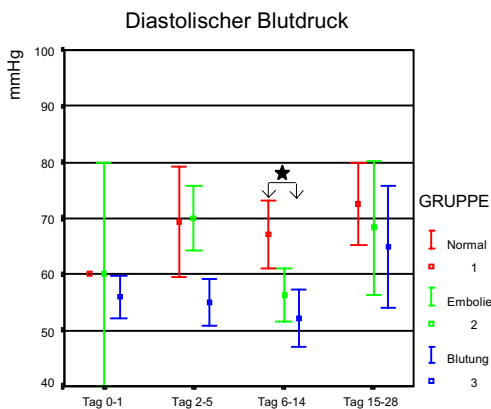
★ signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

Diagramme 3.2.1.3.1.2

3.2.1.3.1.3 Diastolischer Blutdruck (RR diast)

Im ersten Beobachtungsintervall (Tag 0-1) lagen sowohl der eine Patient der Gruppe 1 als auch die beiden Patienten der Gruppe 2 bei einem mittleren diastolischen Blutdruck von $60 (\pm 10)$ mmHg. Die Gruppe 3 zeigte einen Wert von $56 (\pm 2)$ mmHg und lag somit unterhalb. Im zweiten Intervall (Tag 2-5) befanden sich die Mittelwerte der Patienten ohne Komplikation mit $69 (\pm 5)$ mmHg und der Patienten mit einer Embolie mit $70 (\pm 3)$ mmHg wiederum oberhalb der Werte, die die Patienten mit Blutungskomplikationen lieferten mit $55 (\pm 2)$ mmHg. Erst ab dem dritten Zeitraum (Tag 6-14) fällt eine Dreiteilung auf: die Patienten der Gruppe 1 lagen mit einem Blutdruck von $67 (\pm 3)$ mmHg an der Spitze, gefolgt von denen der Gruppe 2 mit $56 (\pm 2)$ mmHg und

schließlich denen der Gruppe 3 mit 52 (± 3) mmHg. Das vierte Intervall (Tag 15-28) bestätigt noch einmal diese Einteilung. Patienten, die zur Vergleichsgruppe 1 gehörten, bildeten den höchsten Mittelwert mit 73 (± 4) mmHg. Die Patienten, die eine Embolie erfuhren, nahmen mit 68 (± 6) mmHg den zweiten Platz ein, und die Patienten, die bluteten, wiesen den geringsten Druck mit 65 (± 5) mmHg auf. Abschließend könnte man aus der Verteilung der Mittelwerte resümieren, dass die Gruppe mit den Blutungskomplikationen insgesamt einen niedrigeren diastolischen Blutdruck besaß als die beiden anderen Gruppen. Im Zeitraum „Tag 6-14“ lagen die diastolischen Blutdrücke der Gruppe 3 statistisch signifikant niedriger als die der Gruppe 1. Dieses Ergebnis wird auch im Streudiagramm bestätigt. Allerdings ist eine zuvor angenommene Dreiteilung der Gruppen nicht mehr zu erkennen: Patienten der Gruppe 2 und 1 wiesen mit Ausnahme vom dritten Intervall (Tag 6-14), hier besaßen Patienten mit einer Embolie einen geringeren diastolischen Blutdruck, eher vergleichbare Werte auf.



★ signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

Diagramme 3.2.1.3.1.3

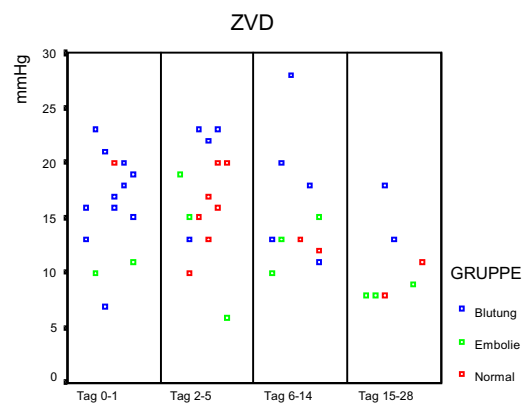
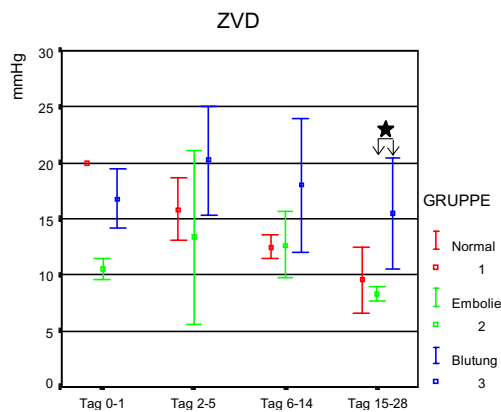
3.2.1.3.1.4 Zentraler Venendruck (ZVD)

In nahezu allen vier Zeiträumen wiesen die Patienten, die bluteten (Gruppe 3), im Mittelwert (\pm Standardfehler) einen höheren ZVD auf als die beiden Vergleichsgruppen. Patienten mit einer Embolie (Gruppe 2) hingegen zeichneten sich im Vergleich durch einen geringeren ZVD aus.

Im Anschluss an die Operation (Tag 0-1) wurde bei der Gruppe 3 ein mittlerer ZVD von 17 (\pm 1) mmHg errechnet. Nur der eine Normpatientenwert der Gruppe 1 lag mit 20 mmHg höher. Die niedrigsten Werte zeigten die beiden Patienten der Gruppe 2 mit 11 (\pm 1) mmHg. Im zweiten Intervall (Tag 2-5) imponierte die Gruppe 3 mit dem höchsten Mittelwert von 20 (\pm 2) mmHg, gefolgt vom Mittelwert der Gruppe 1 mit 16 (\pm 1) mmHg und dem der drei Patienten mit Embolie (Gruppe 2) mit 13 (\pm 4) mmHg.

Der dritte Zeitraum (Tag 6-14) zeigte wiederum den hohen Mittelwert von 18 (\pm 3) mmHg für Patienten mit einer Blutung. Mittelwerte in der Gruppe 1 mit 13 (\pm 1) mmHg und der Gruppe 2 mit 13 (\pm 1) mmHg waren „identisch“. „Tag 15-28“ lieferte ein ähnliches Verhältnis wie der Zeitraum „Tag 2-5“: Patienten der Gruppe 3 hatten den höchsten Mittelwert mit 16 (\pm 3) mmHg, gefolgt vom Mittelwert der Normgruppe 1 mit 10 (\pm 2) mmHg und der Gruppe 2 mit 8 (\pm 0) mmHg.

Das Streudiagramm zeigt noch einmal die Verteilung der einzelnen gemessenen Werte innerhalb der Gruppen. Ein schon durch das Fehlerbalkendiagramm vermittelter Eindruck bestätigt sich auch hier: Patienten mit Blutungskomplikationen hatten insgesamt die höchsten Druckwerte, Patienten mit einer Embolie und Patienten ohne Komplikation erschienen nahezu gleich. Auch beim Zentralen Venendruck fand sich eine hohe Streuung der gemessenen Werte, besonders innerhalb der Gruppe 3: Z.B. variierten hier die im dritten Intervall (Tag 6-14) gemessenen Werte zwischen 11 und 28 mmHg. Es ergab sich nur im vierten Intervall (Tag 15-28) ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die bluteten, und denen, die embolisierten.



★ signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

Diagramme 3.2.1.3.1.4

3.2.1.3.1.5 Katecholamine (Noradrenalin, Dobutamin, Dopamin, Adrenalin)

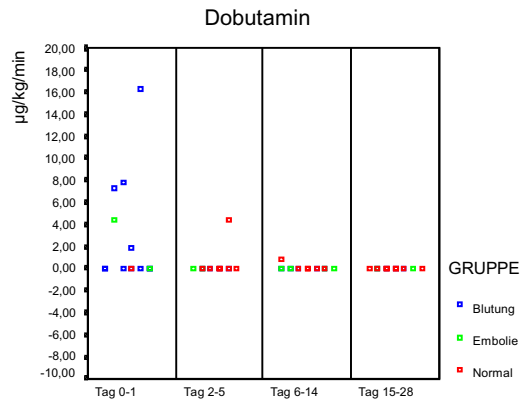
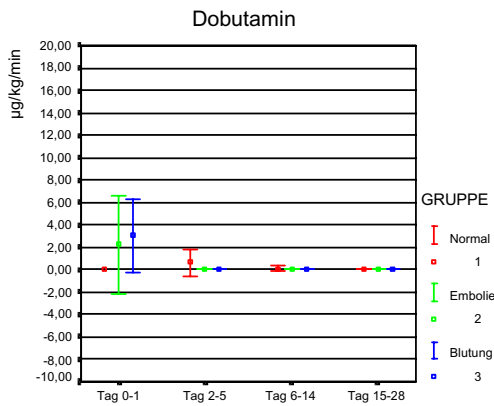
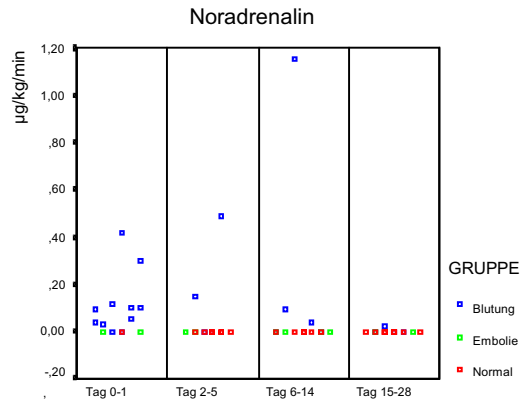
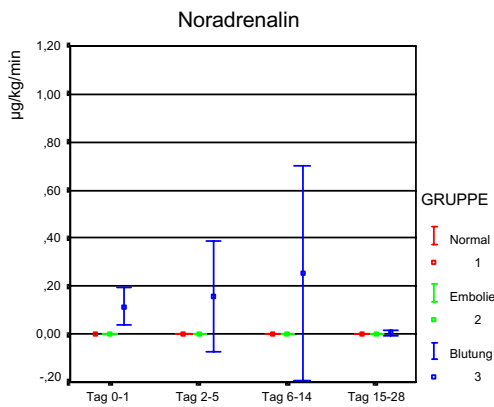
Bezüglich des Noradrenalins fiel auf, dass die Patienten, die eine Blutungskomplikation hatten, als einzige Gruppe Noradrenalin erhielten, mit Streubreiten zwischen einem Minimum von 0 und einem Maximum von $1,15 \mu\text{g/kg/min}$. Zu einem statistischen Signifikanzergebnis reichte dies allerdings nicht aus.

Beim Dobutamin ergab sich zwischen „Tag 0-1“, dass im Mittel mit $3,01 (\pm 1,60) \mu\text{g/kg/min}$ die Patienten der Gruppe 3 mehr als die Patienten der Gruppe 2 mit $2,21 (\pm 2,18) \mu\text{g/kg/min}$ bekamen. Der Patient der Normvergleichsgruppe 1 erhielt zu diesem Zeitpunkt kein Dobutamin. Im Streudiagramm stellte sich eine hohe Spannweite der Medikamentenkonzentration besonders in der Gruppe 3 dar, die sich zwischen einem Minimum von 0 und einem Maximum von $16,29 \mu\text{g/kg/min}$ ausbreitete. In den nächsten beiden Intervallen drehten sich allerdings die Verhältnisse um: Jetzt war die Normpatientengruppe 1 diejenige, die noch Dobutamin erhielt mit $0,69 (\pm 0,63)$ und $1,28 (\pm 0,13) \mu\text{g/kg/min}$. Allerdings muss auch hier betrachtet werden, dass nur einige wenige das Katecholamin erhielten, während die meisten nichts bekamen. Es zeigte sich auch beim Dobutamin keine statistische Signifikanz.

Adrenalin wurde in allen vier Intervallen den Blutungs-Patienten im Mittel in höchster Konzentration verabreicht. Ihre Werte wechselten von $0,16 (\pm 0,04) \mu\text{g/kg/min}$ über $0,83 (\pm 0,68) \mu\text{g/kg/min}$ und $0,10 (\pm 0,06) \mu\text{g/kg/min}$ zu $0,03 (\pm 0,03) \mu\text{g/kg/min}$. Patienten

mit einer Embolie (Gruppe 2) schienen, in Anbetracht des Mittelwertes, mit Ausnahme von „Tag 0-1“, immer jeweils leicht höhere AdrenalinKonzentrationen erhalten zu haben als die Patienten der Gruppe 1. Das Streudiagramm deutet aber eher auf eine ähnliche Verteilung hin. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte auch beim Adrenalin nicht bewiesen werden.

Dopamin fand während des gesamten Zeitraumes bei keinem Patienten Verwendung.



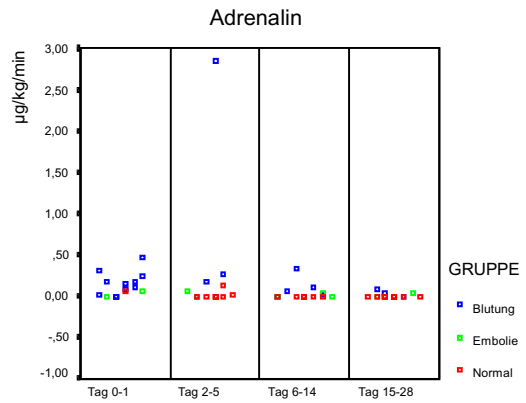
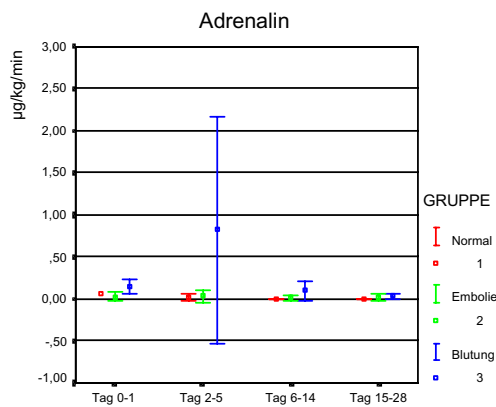


Diagramme 3.2.1.3.1.5

3.2.1.3.2 Leberfunktionsparameter

3.2.1.3.2.1 Bilirubin-gesamt

Zwischen den Gruppen waren keine Unterschiede hinsichtlich der Serumbilirubinkonzentration zu vermerken.

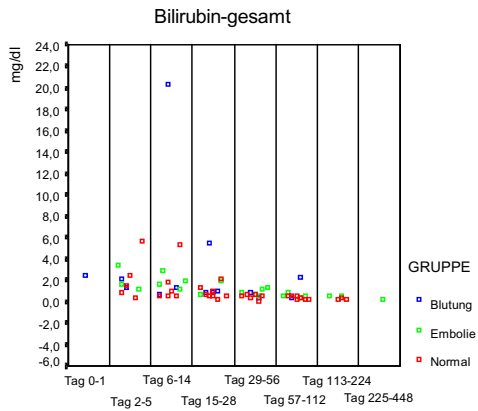
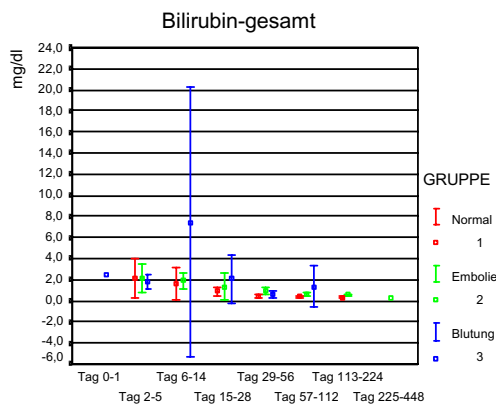


Diagramme 3.2.1.3.2.1

3.2.1.3.2.2 Aspartataminotransferase (GOT) und Alaninaminotransferase (GPT)

Die drei Gruppen unterschieden sich nicht in ihrer Konzentration an GOT und GPT im Serum.

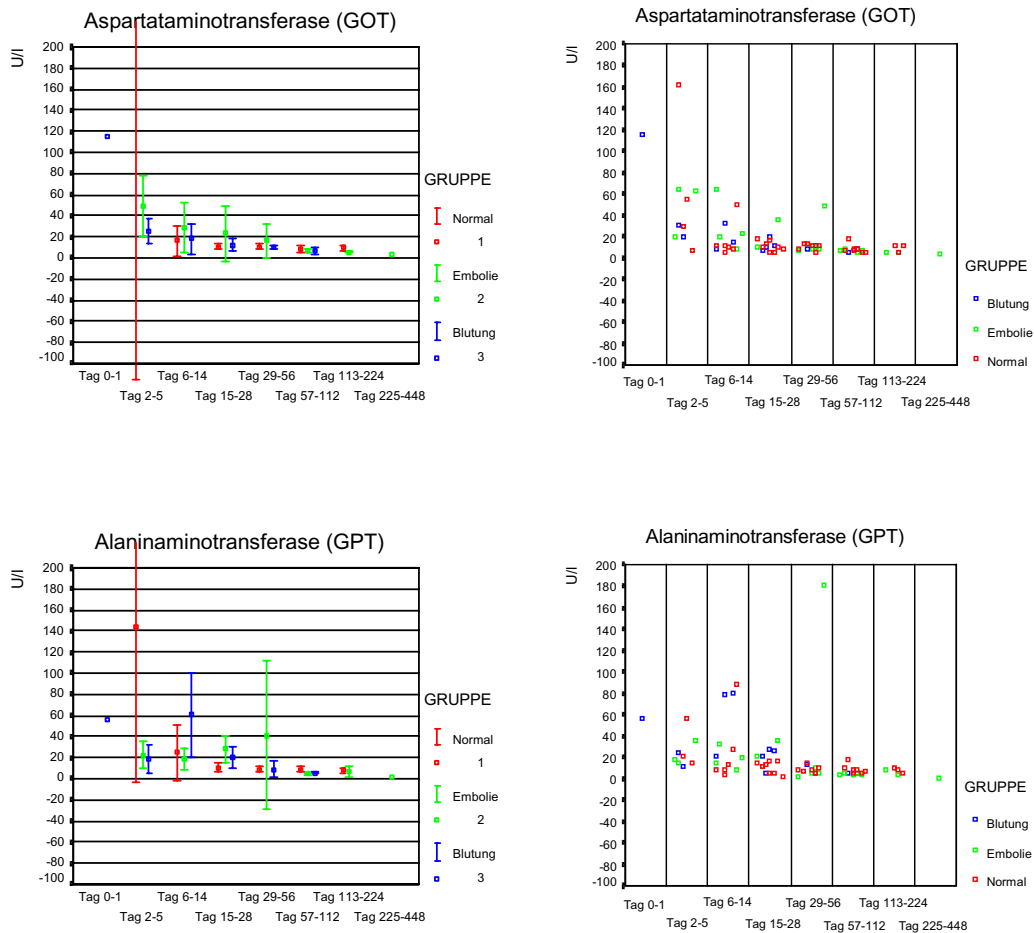
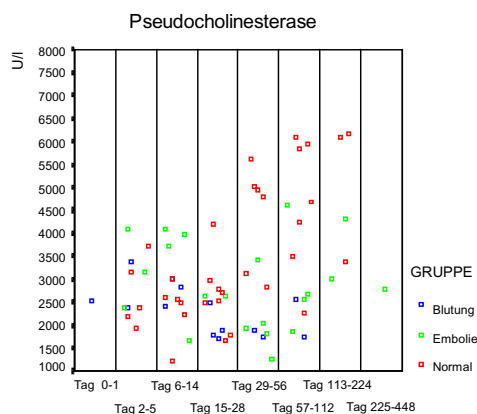
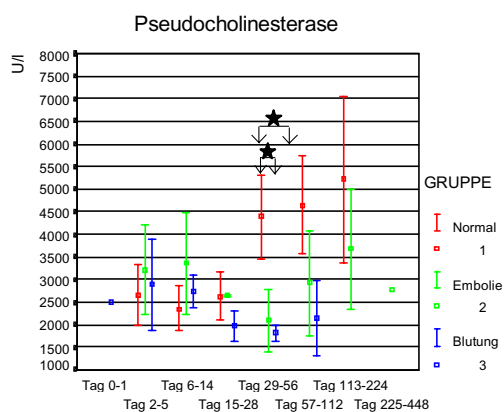


Diagramme 3.2.1.3.2.2

3.2.1.3.2.3 Pseudocholinesterase (PCHE)

Bis zum vierten Intervall (Tag 15-28) besaßen alle drei Gruppen vergleichbare PCHE-Konzentrationen. Ab „Tag 15-28“ ließ sich die Tendenz erkennen, dass Patienten der Gruppe 3 mit einem Mittelwert von 1970 (± 175) U/l weniger PCHE im Serum besaßen als die Patienten der beiden Vergleichsgruppen: Normpatienten der Gruppe 1 hatten durchschnittlich 2641 (± 276) U/l und Patienten mit einer Embolie (Gruppe 2) 2645 (± 2)

U/l im Serum. Diese Vermutung bestätigte sich im fünften Intervall (Tag 29-56): Hier lagen die Patienten der Gruppe 3 mit 1816 (± 85) unterhalb der gemessenen Werte der Gruppe 2 mit 2094 (± 352) U/l und noch deutlicher unterhalb derer der Gruppe 1 mit gemessenen 4392 (± 463) U/l. Dieser Unterschied wurde in der Varianzanalyse als signifikant getestet. Auch im sechsten Zeitraum verblieb dieses Verhältnis: Normpatienten besaßen wieder die höchste Konzentration mit 4657 (± 544) U/l und lagen damit deutlich über den Patienten, die eine Embolie erlitten, mit 2926 (± 587) U/l. Die geringste Konzentration fiel den Patienten mit Blutungen bei 2162 (± 417) U/l zu. Ähnlich fand sich zwischen „Tag 113-224“ ein höherer Mittelwert für die Gruppe 1 von 5216 (± 923) U/l als für die Gruppe 2 mit 3674 (± 658). Werte für die Gruppe 3 existierten zu diesem Zeitpunkt nicht.



★ signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$

Diagramme 3.2.1.3.2.3

3.2.1.3.3 Nierenfunktionsparameter

3.2.1.3.3.1 Kreatinin

Es waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Serumkreatinins zu erkennen. Auch hier sorgten besonders die Patienten der Gruppe 2 und 3 für eine hohe Streuung der Werte, wobei Maximalwerte von 5,7 oder 5,0 mg/dl eindeutig den Patienten mit Embolien oder Blutungen zuzuordnen waren.

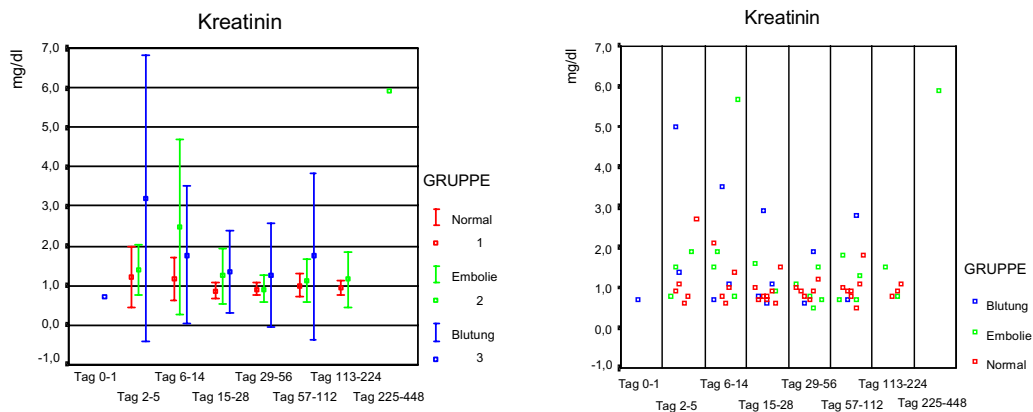


Diagramme 3.2.1.3.3.1

3.2.1.3.3.2 Harnstoff

Anhand des Fehlerbalkendiagramms und auch der statistischen Auswertung konnte zunächst kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Harnstoffkonzentration im Patientenserum festgestellt werden. Besonders Patienten der Gruppen 2 und 3 zeichneten sich durch eine hohe Streuung ihrer Werte aus. Dabei fiel auf, dass extreme Ausreißer, z.B. mit Maximalwerten von 128 bzw. 138 mg/dl, zur Gruppe der Patienten gehörten, die entweder eine Blutung oder eine Embolie erlitten.

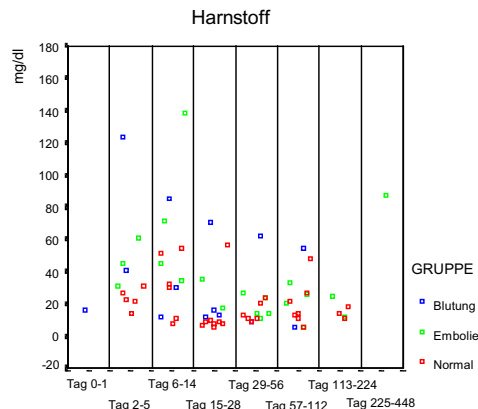
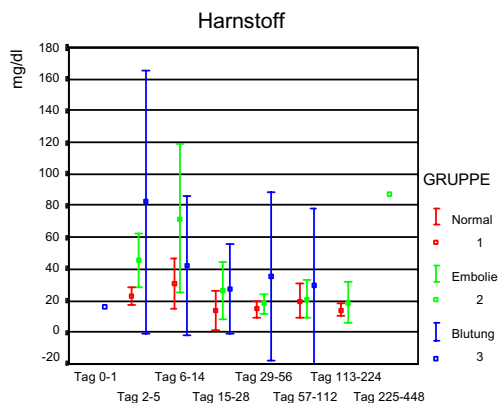


Diagramme 3.2.1.3.3.2

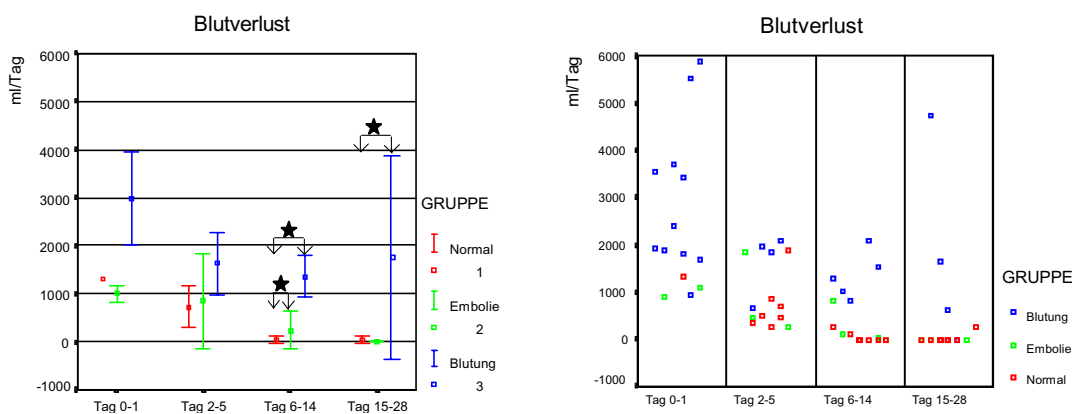
3.2.1.3.4 Blutungsparameter

3.2.1.3.4.1 Blutverlust

Im ersten postoperativen Intervall (Tag 0-1) lag der mittlere Blutverlust der Patienten, die bluteten (Gruppe 3), bei 3000 (± 500) ml/Tag. Die Patienten, die embolisierten (Gruppe 2), verloren durchschnittlich 1000 (± 100) ml/Tag und der eine Patient ohne Komplikation 1300 ml/Tag. Im zweiten Zeitraum (Tag 2-5) lagen die Patienten der Gruppe 3 bei Verlustwerten von 1600 (± 300) ml/Tag, die der Gruppe 2 bei 900 (± 500) ml und die der Normvergleichsgruppe 1 bei 700 (± 200) ml/Tag. Zwischen „Tag 6-14“ verloren die Patienten mit Blutungen noch 1400 (± 200) ml/Tag, die mit Embolien 200 (± 200) und die ohne Event 100 (± 0) ml/Tag. Während im Zeitraum „Tag 15-28“ Gruppe 1 und 2 im Schnitt keinen Blutverlust mehr besaßen, betrug der gemessene Blutverlust der Gruppe 3 im Mittel 1800 (± 1000) ml/Tag.

Auf den ersten Blick wird deutlich, dass die Gruppe mit Blutungskomplikationen immer höhere Mittelwerte des täglichen Blutverlustes lieferte. Zudem erschien diese Gruppe aber auch einer großen Streuung ihrer einzelnen Werte zu unterliegen. So verlor ein Patient dieser Gruppe im ersten Intervall (Tag 0-1) 5890 ml/Tag, ein

anderer nur 940 ml/Tag. Patienten der Gruppe 1 und 2 schienen hier bei vergleichbaren Werten zu liegen. Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Blutverlustes ergaben sich nur im Zeitraum von „Tag 6-14“ und „Tag 15-28“: Im dritten Intervall (Tag 6-14) hatten die Patienten, die ein Blutungsereignis erlitten, einen signifikant höheren Blutverlust als die Patienten der Normgruppe 1; ebenfalls wiesen Patienten mit Embolien (Gruppe 2) einen signifikant höheren Verlust als die Normpatientengruppe auf. Das vierte Intervall (Tag 15-28) zeigte wieder eine signifikant höhere Blutung bei den Patienten der Gruppe 3 gegenüber den Normpatienten der Gruppe 1.



★ signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$

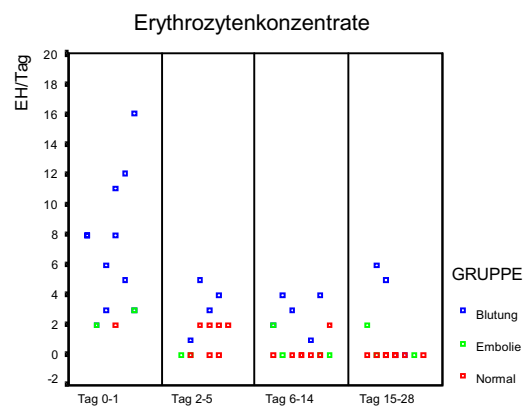
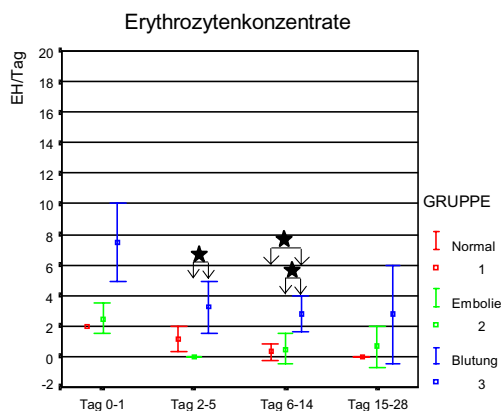
Diagramme 3.2.1.3.4.1

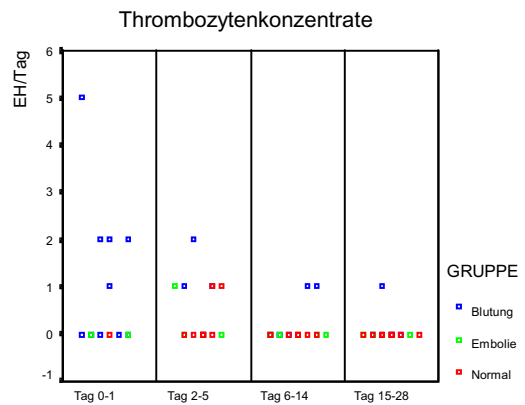
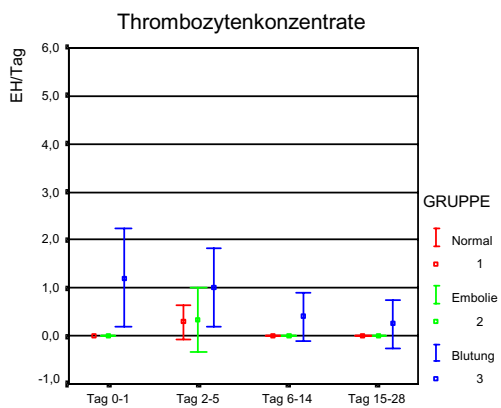
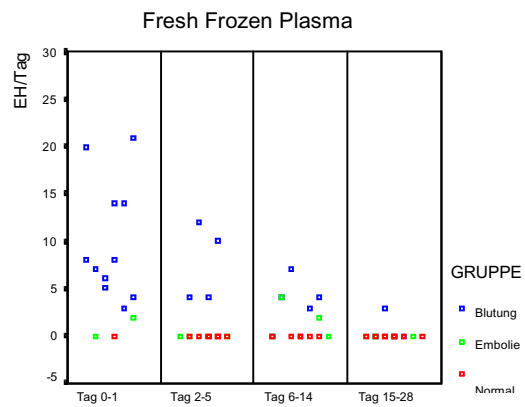
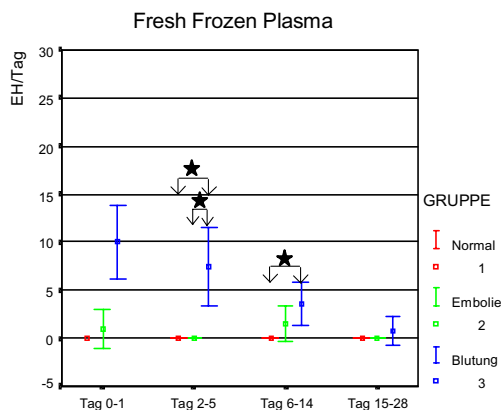
3.2.1.3.4.2 Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP), Thrombozytenkonzentrate (TK))

Wie die einzelnen Diagramme der Blutprodukte zeigen, bekam der Patient der Normgruppe 1 zwischen „Tag 0-1“ lediglich 2 EKs. Die Patienten der Gruppe mit Embolien erhielten im Mittel (\pm Standardfehler) 3 (\pm 1) EKs und 1 (\pm 1) FFP, und die Patienten der Gruppe mit Blutungskomplikationen benötigten die meisten Blutprodukte: 8 (\pm 1) EKs, 10 (\pm 2) FFPs und 1 (\pm 1) TK. Ähnliche Verhältnisse spiegelten sich auch in den folgenden Intervallen wieder: Zwischen „Tag 2-5“

bekamen Patienten der Gruppe 1 noch 1 (± 0) EK, Patienten der zweiten Gruppe keine Blutprodukte mehr und die der dritten Gruppe noch einmal das gesamte Sortiment mit 3 (± 1) EKs, 8 (± 2) FFPs und 1 (± 0) TK. Im Zeitraum von „Tag 6-14“ gab es keine Blutprodukte für die Normpatienten, 1 (± 1) EK und 2 (± 1) FFPs für die Patienten der Gruppe 2 und für die der Gruppe 3 3 (± 1) EKs und 4 (± 1) FFPs. Im Intervall von „Tag 15-28“ erhielten Patienten mit Embolien 1 (± 1) EK und Patienten, die bluteten, im Mittel 3 (± 2) EKs und 1 (± 1) FFP.

Deutlich zeigte sich hier, ebenso wie in den einzelnen Streudiagrammen, dass Patienten, bei denen eine Blutungskomplikation diagnostiziert wurde, trotz einer ausgeprägten Streubreite, die meisten Blutprodukte bekamen. Die anderen beiden Vergleichsgruppen erhielten ab dem zweiten Intervall kaum noch Transfusionen. Die Anwendung des statistischen Signifikanztests ergab bezüglich der Erythrozytenkonzentrate und der Fresh Frozen Plasma -Einheiten eine signifikant höhere Anzahl an Blutprodukten für die Gruppe 3 im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen im zweiten und dritten Intervall. Bei den Thrombozytenkonzentraten gab es keine signifikanten Unterschiede.





★ signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

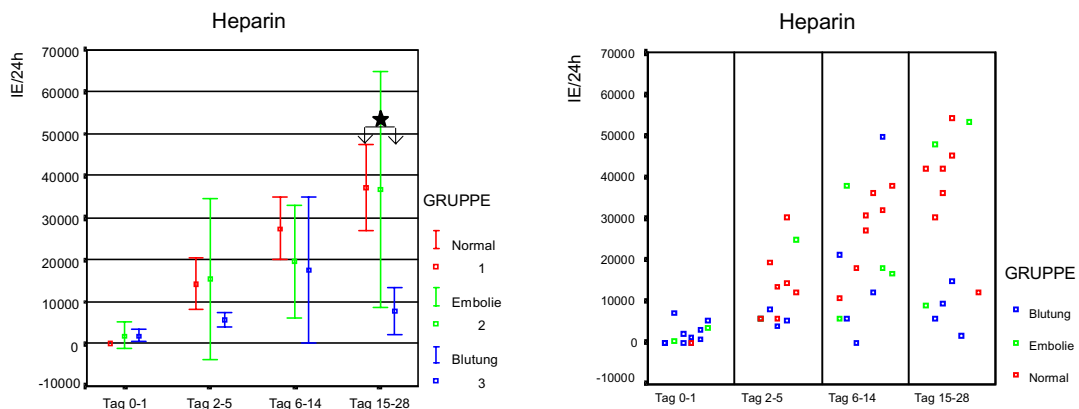
Diagramme 3.2.1.3.4.2

3.2.1.3.4.3 Heparin

Der Vergleich der Heparinkonzentration zwischen den drei Gruppen im vorliegenden Diagramm ergab, dass im Mittel die Gruppe 3 mit den Patienten, die eine Blutungskomplikation hatten, niedrigere Heparinkonzentrationen erhielt als die anderen beiden Gruppen, die sich annähernd auf einem Niveau befanden. Im Zeitraum „Tag 15-28“ konnte dies sogar durch eine statistische Signifikanz belegt werden. Zum Zeitpunkt „Tag 0-1“ bekam allerdings der Patient der Normgruppe

kein Heparin, die Patienten, die embolisierten (Gruppe 2), im Mittel 2100 (± 1600) IE/24h und Patienten der Gruppe 3 2000 (± 800) IE/24h. In den nächsten Tagen verschob sich das Verhältnis aber eindeutiger zur oben gemachten Aussage: Im zweiten Intervall erhielten Patienten der Gruppe 1 14400 (± 3100) IE/24h und die der Gruppe 2 15500 (± 9500) IE/24h, während die Konzentration bei den Patienten der Gruppe 3 bei 5800 (± 900) IE/24h lag. Die durchschnittliche Heparindosis erhöhte sich im dritten Intervall (Tag 6-14) bei den Patienten ohne Komplikation auf 27500 (± 3700), bei den Embolie-Patienten auf 19700 (± 6700) IE/24h und bei denen, die bluteten, auf 17700 (± 2300) IE/24h. Der vierte Zeitraum (Tag 15-28) zeigte ähnliche Konzentrationswerte für die Gruppen 1 und 2 mit jeweils 37300 (± 5100) und 36800 (± 14000) IE/24h. Patienten der Gruppe 3 lagen mit einem Mittelwert von 8000 (± 2800) IE/24h deutlich niedriger.

Das Streudiagramm repräsentiert wieder die einzelnen Konzentrationen und beweist eine bereits schon vermutete erhebliche Streubreite der Werte innerhalb der einzelnen Gruppen, wobei die Größe der Streuung mit zunehmender Tragedauer des Gerätes zuzunehmen schien.



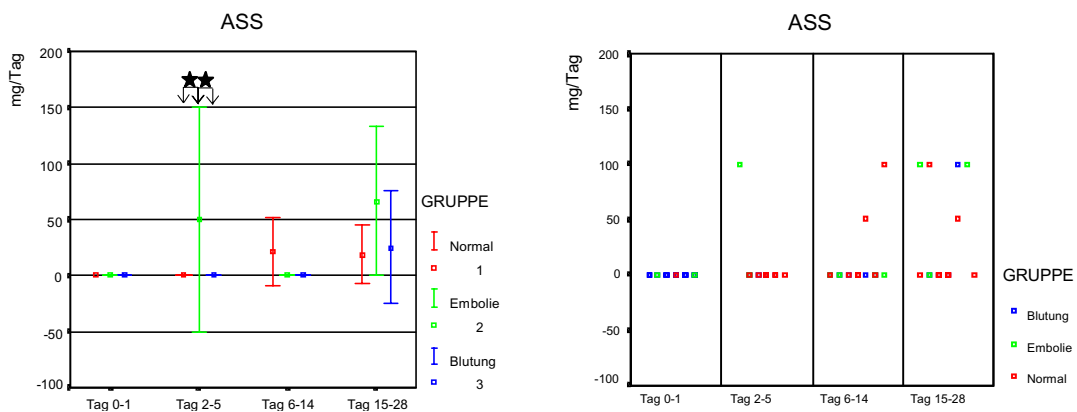
★ signifikanter Unterschied bei p 0,05

Diagramme 3.2.1.3.4.3

3.2.1.3.4.4 Acetylsalicylsäure (ASS)

Im zweiten Intervall erhielten die Patienten der Gruppe 2 erstmalig als einzige ASS mit einem Mittelwert von 50 (± 50) mg/Tag. Dies machte im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen eine statistische Signifikanz aus. Während „Tag 6-14“ erhielten nur die Patienten der Normgruppe 1 ASS mit einem Mittelwert von 21 (± 15) mg/Tag. Im vierten Rahmen (Tag 15-28) bekamen alle drei Gruppen ASS, der Patient mit einer Embolie mit einem Mittel von 67 (± 33) mg/Tag am meisten, gefolgt von den Patienten, die bluteten, mit 25 (± 25) mg/Tag und schließlich den Patienten ohne Komplikation des Gerinnungssystems mit 19 (± 13) mg/Tag.

Das Streudiagramm weist noch einmal darauf hin, dass nur einige Patienten ASS bekamen und das scheinbar unabhängig davon, welcher Gruppe sie angehörten. Patienten, die ASS bekamen, erhielten dies mit einer Konzentration von 100 oder 50 mg/Tag.



★ signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$

Diagramme 3.2.1.3.4.4

3.2.1.3.4.5 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Als einzige Auffälligkeit schienen im zweiten (Tag 2-5) und im dritten Intervall (Tag 6-14) die Patienten der Gruppe 3 eine höhere PTT mit 59 (± 13) und 55 (± 9) Sekunden zu besitzen als die der Gruppe 1 mit 49 (± 9) und 47 (± 5) Sekunden. Patienten der Gruppe 2 zeigten mit 41 (± 2) und 40 (± 2) Sekunden leicht geringere Werte.

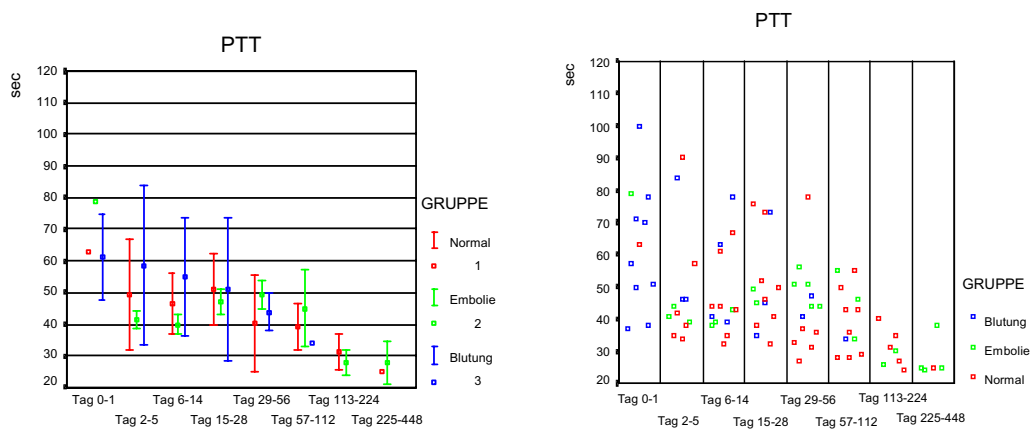


Diagramme 3.2.1.3.4.5

3.2.1.3.4.6 Thromboplastinzeit (Quick)

Im zweiten (Tag 2-5) und dritten Intervall (Tag 6-14) zeigten Patienten der Gruppen 2 bzw. 3 mit 63 (± 8) % und 76 (± 6) % bzw. 58 (± 4) % und 67 (± 7) % einen niedrigeren Quick-Wert als die Normgruppe 1 mit 85 (± 8) % und 83 (± 7) %.

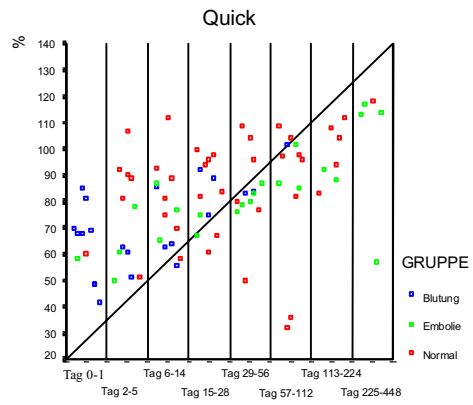
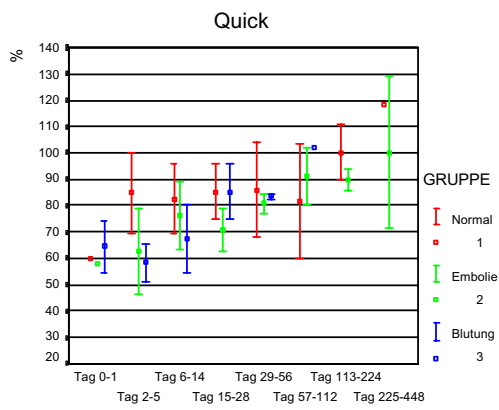


Diagramme 3.2.1.3.4.6

3.2.1.3.4.7 Erythrozyten

Zwischen den Gruppen waren keine Unterschiede hinsichtlich der Erythrozytenkonzentration im Plasma zu vermerken.

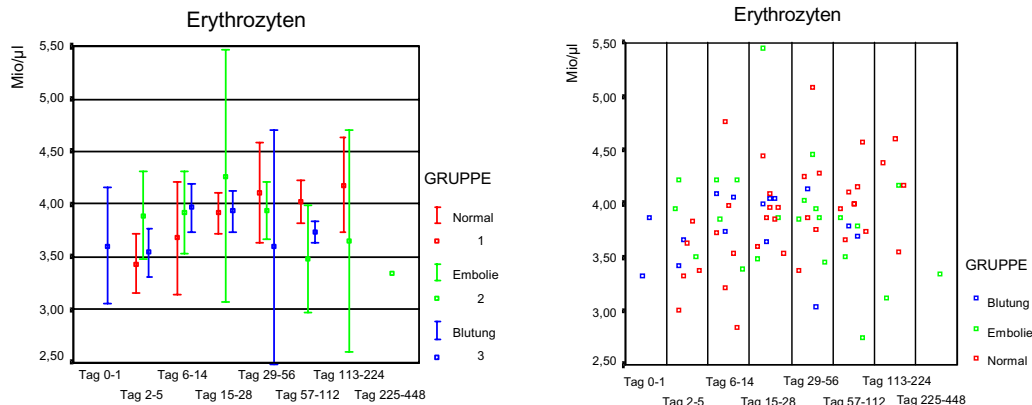


Diagramme 3.2.1.3.4.7

3.2.1.3.4.8 Thrombozyten

Insgesamt lagen die Patienten der Gruppe 3 mit ihren mittleren Thrombozytenzahlen im Plasma immer unterhalb der beiden Vergleichsgruppen. Als Beispiel diene das fünfte Intervall (Tag 29-56): In diesem Zeitraum lag die mittlere Thrombozytenkonzentration im Plasma der Patienten, die eine Blutung erlitten, bei 177 (± 18) Tausend/ μl , die der Normpatienten bei 353 (± 45) Tausend/ μl und die der Patienten mit einer Embolie bei 336 (± 60) Tausend/ μl .

Während bis zum sechsten Zeitraum (Tag 57-112) Patienten aus Gruppe 1 und 2 vergleichbare Thrombozytenzahlen aufwiesen, schienen ab jetzt Patienten, die eine Embolie hatten, höhere Konzentrationen zu besitzen: Z.B. wiesen sie zwischen „Tag 57-112“ einen mittleren Wert von 390 (± 191) Tausend/ μl , die Normpatienten von nur 299 (± 33) Tausend/ μl , auf. Ähnliches ergab sich zwischen „Tag 113-224“, als

Patienten, die eine Embolie erfuhren, 515 (± 149) Tausend/ μl und Patienten der Kontrollgruppe 1 325 (± 74) Tausend/ μl im Plasma aufwiesen.

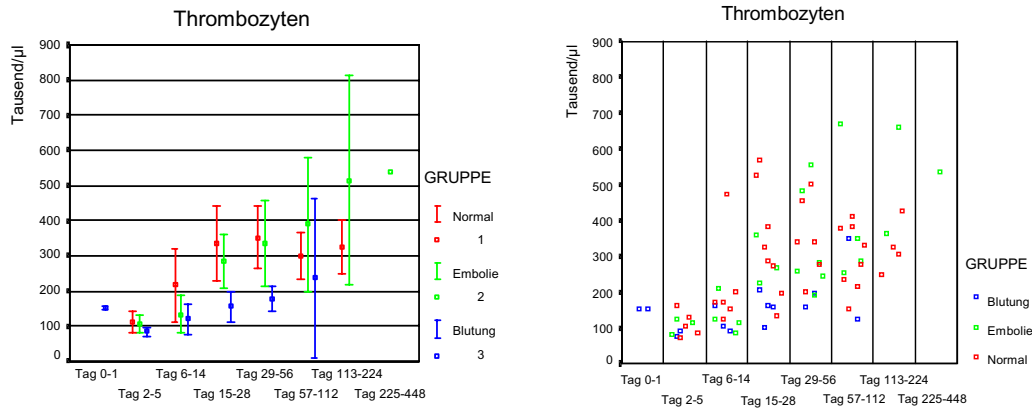


Diagramme 3.2.1.3.4.8

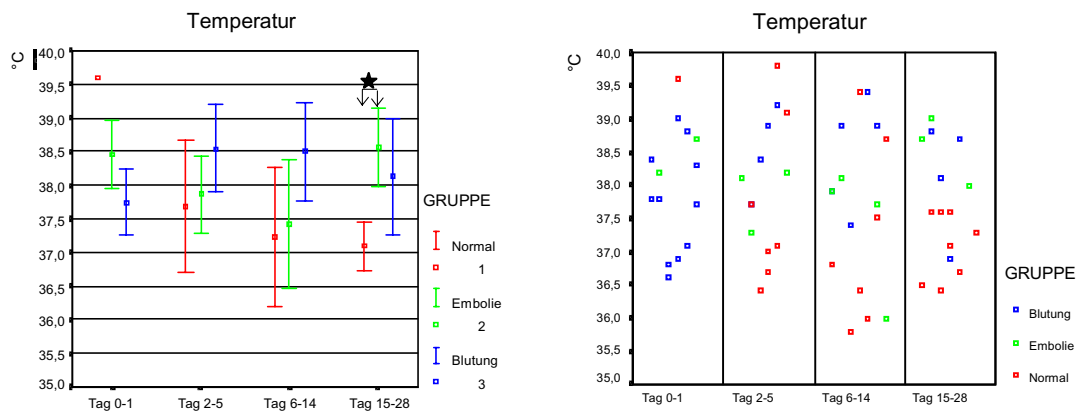
3.2.1.3.5 Infektionsparameter

3.2.1.3.5.1 Temperatur

Das Fehlerbalkendiagramm zeigt die mittlere Temperatur (\pm Standardfehler) der Patienten in einem bestimmten Zeitraum in Abhängigkeit ihrer Gruppenzugehörigkeit. Kurz nach der OP (Tag 0-1) lagen die Patienten mit einer Blutung (Gruppe 3) mit einer Temperatur von $37,8 (\pm 0,3) ^\circ\text{C}$ unterhalb des Wertes der Patienten mit einer Embolie (Gruppe 2) von $38,5 (\pm 0,3) ^\circ\text{C}$ und des einen Normalpatientenwertes (Gruppe 1) von $39,6 ^\circ\text{C}$. Im nächsten Intervall (Tag 2-5) und auch im dritten Intervall (Tag 6-14) lag der Mittelwert der Temperatur der Gruppe 3 mit $38,6 (\pm 0,3) ^\circ\text{C}$ bzw. $38,5 (\pm 0,4) ^\circ\text{C}$ über dem der Gruppe 2 mit $37,9 (\pm 0,3) ^\circ\text{C}$ bzw. $37,4 (\pm 0,5) ^\circ\text{C}$. Die Mittelwerte der Gruppe 2 blieben leicht über den Messungen der Normpatientengruppe 1 mit $37,7 (\pm 0,5) ^\circ\text{C}$ und $37,2 (\pm 0,5) ^\circ\text{C}$ in den entsprechenden Intervallen. Im vierten Beobachtungszeitraum (Tag 15-28) kam es zu

einer Verschiebung der Verhältnisse: Hier besaß die Gruppe 2 den höchsten Temperaturmittelwert mit 38,6 ($\pm 0,3$) °C, gefolgt von den Patienten der Gruppe 3 mit 38,1 ($\pm 0,4$) °C und den Normpatienten der Gruppe 1 mit 37,1 ($\pm 0,2$) °C.

Das Streudiagramm spiegelt die große Spannbreite der gemessenen Temperaturwerte der einzelnen Gruppen wieder. Besonders im zweiten und dritten Intervall fiel eine hohe Streuung der Normpatientenwerte auf. So lag ein Minimumwert eines Normpatienten bei 35,8°C während ein anderer Normpatient eine Temperatur von 39,4°C hatte. Insgesamt vermittelt das Streudiagramm den Eindruck, dass Patienten mit einer Komplikation höhere Temperaturen besaßen als die Vergleichsprobanden. Nur im Intervall „Tag 15-28“ konnte ein signifikanter Temperaturunterschied zwischen Patienten der Gruppe 2 und den Normpatienten der Gruppe 1 vermerkt werden. Das bedeutet, dass Patienten mit einer Embolie im vierten Intervall eine signifikant höhere Temperatur besaßen als die Normpatienten.



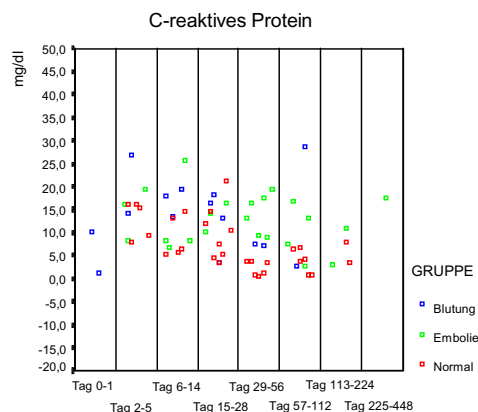
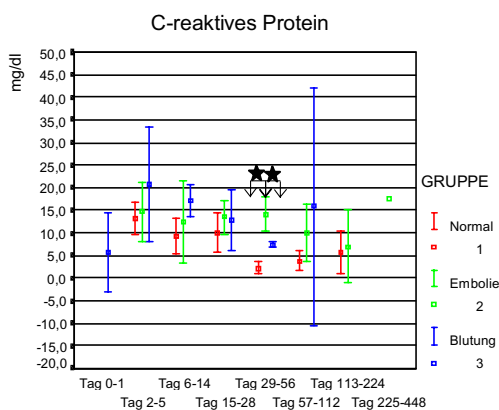
★ signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$

Diagramme 3.2.1.3.5.1

3.2.1.3.5.2 C-reaktives Protein (CRP)

In den ersten vier Wochen (Tag 0-28) wurde der Eindruck vermittelt, dass Patienten mit einer Blutungskomplikation relativ zu den Normpatienten ohne Event und den

Patienten mit einer Embolie eine höhere CRP-Konzentration im Serum besaßen. Als Beispiel diene das dritte Intervall (Tag 6-14): Hier lagen die Probanden der Gruppe 3 mit einem Mittelwert von 17,0 ($\pm 1,8$) mg/dl über den im Streudiagramm nahezu „gleichwertig“ erscheinenden Normpatienten der Gruppe 1 mit 9,2 ($\pm 2,0$) mg/dl und den Patienten der Gruppe 2 mit 12,4 ($\pm 4,5$) mg/dl. Ab dem fünften Intervall (Tag 29-56) erschien eine andere Verteilung: Jetzt wiesen die Patienten der Gruppe 2 mit durchschnittlich 14,2 ($\pm 1,8$) mg/dl die höchste Konzentration auf, gefolgt von den Probanden der Gruppe 3 mit 7,3 ($\pm 0,3$) mg/dl und den Normpatienten der Gruppe 1 mit 2,3 ($\pm 0,6$) mg/dl. Diese Unterschiede waren bei der Varianzanalyse statistisch signifikant. Ein ähnliches Verhältnis beschreibt „Tag 57-112“: Patienten, die eine Embolie erlitten, lagen mit 10,1 ($\pm 3,1$) mg/dl deutlich über den Normpatienten mit 3,8 ($\pm 1,1$) mg/dl.



★

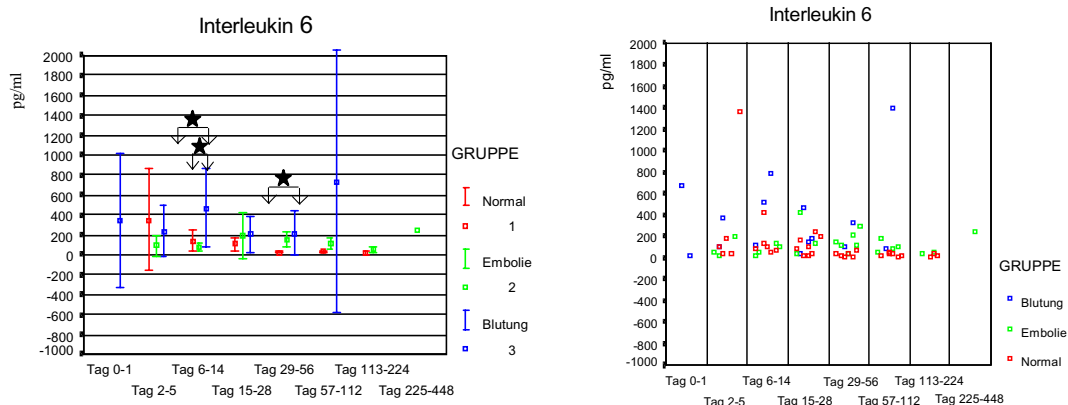
signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

Diagramme 3.2.1.3.5.2

3.2.1.3.5.3 Interleukin 6

Erstmalig fiel zum Zeitpunkt „Tag 6-14“ ein Unterschied zwischen den drei Gruppen auf: Patienten mit einer Blutung besaßen die höchsten Interleukin 6-Werte mit 469 (± 194) pg/ml, Probanden der Gruppe 1 und 2 lagen vergleichbar in ihren Werten mit 144 (± 56) pg/ml und 78 (± 23) pg/ml unterhalb. In diesem Fall hatten die Patienten

der Gruppe 3 statistisch signifikant ein höheres Interleukin 6 als die beiden Vergleichsgruppen. Im folgenden Zeitintervall befanden sich Patienten mit einer Blutungs- oder Emboliekomplikation auf einer ähnlichen Stufe mit jeweils 208 (± 93) pg/ml und 197 (± 117) pg/ml und oberhalb der Normpatienten mit 107 (± 86) pg/ml. Im fünften Zeitraum (Tag 29-56) waren Patienten der Gruppe 3 mit 216 (± 111) pg/ml wieder signifikant oberhalb der „Norm“ (Gruppe 1) mit 29 (± 9) pg/ml; auch die Patienten der Gruppe 2 mit 155 (± 36) pg/ml schienen mit ihren Werten leicht höher zu liegen als die Patienten der Gruppe 1. Ein ähnliches Verhältnis spiegelte sich auch zwischen „Tag 57-112“ wieder: Patienten mit einer Blutung hatten den höchsten Mittelwert von 740 (± 659) pg/ml, gefolgt von den Patienten, die embolisierten mit 110 (± 28) pg/ml und den Patienten ohne Komplikation mit 31 (± 7) pg/ml. Im siebten Intervall (Tag 113-224) lagen Patienten der Gruppe 2 mit 50 (± 12) pg/ml leicht oberhalb der Patienten, die keine Komplikation hatten (23 (± 8) pg/ml).



★ signifikanter Unterschied bei p 0,05

Diagramme

3.2.1.3.5.3

3.2.1.3.5.4 Leukozyten

Im fünften (Tag 29-56) und sechsten Intervall (Tag 57-112) fiel auf, dass Patienten, die eine Komplikation (Blutung oder Embolie) erlitten, im Mittel höhere Leukozytenkonzentrationen besaßen als die komplikationslosen Normpatienten.

Zwischen „Tag 29-56“ bedeutete das im Mittelwert 10223 (± 2133) / μl für die Patienten der Gruppe 3, 13223 (± 1716) / μl für die Patienten der Gruppe 2 und 8640 (± 1893) / μl für die Normpatienten (Gruppe 1). Zwischen „Tag 57-112“ lagen die Zahlen für die Gruppe 3 bei 11740 (± 1950) / μl , für die Gruppe 2 bei 12218 (± 2020) / μl und für die Normpatienten bei 7941 (± 866) / μl . Ein Unterschied bezüglich der Leukozyten zwischen den Gruppen 2 und 3 lag nicht vor.

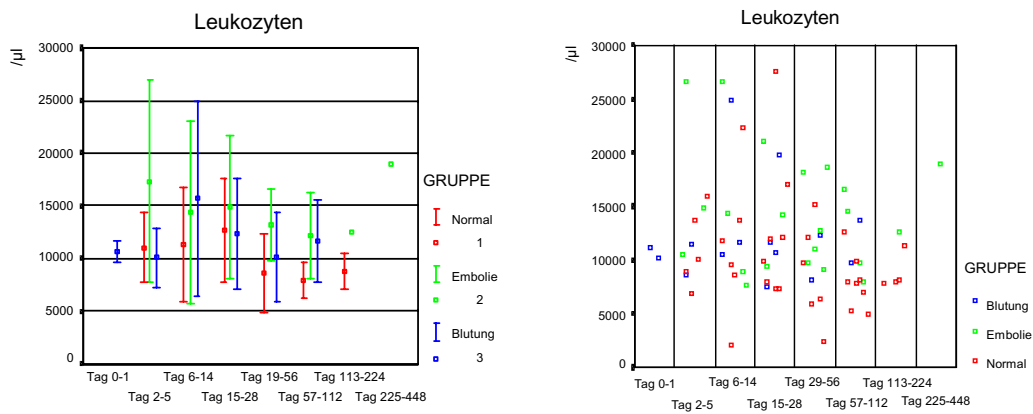


Diagramme 3.2.1.3.5.4

3.2.1.4 Korrelationen der Parameter

3.2.1.4.1 Häodynamische Parameter

In den ersten vier Wochen nach der Implantation ergaben sich statistisch signifikante Korrelationen unter den häodynamischen Parametern. So gingen z.B. hohe Zentrale Venendrucke mit hohen Eigenherzfrequenzen, niedrigen Blutdrücken und einem hohen Bedarf an Katecholaminen (insbesondere Noradrenalin und Adrenalin) einher. Lineare Zusammenhänge konnten auch zu Leber- und Nierenfunktionsparametern bewiesen werden. Mit steigendem Zentralen Venendruck, steigender Eigenherzfrequenz oder erhöhtem Katecholaminbedarf fanden sich höhere Bilirubinkonzentrationen im Serum. Bei fallendem systolischen Blutdruck oder erhöhter Katecholaminmedikation hatten Patienten höhere Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Serum.

Gleichzeitig erlitten Patienten mit einem höheren Zentralen Venendruck, höherer Eigenherzfrequenz, niedrigeren Blutdrücken und einem höheren Katecholaminbedarf einen stärkeren Blutverlust und besaßen geringere Thrombozytenzahlen im Plasma. Zudem bekamen sie mehr Blutprodukte bei gleichzeitig eingeschränkter Antikoagulation mit Heparin.

Patienten mit den genannten häodynamischen Voraussetzungen zeigten weiterhin eine Korrelation zu Infektionsparametern mit einem Anstieg der Temperatur und einer höheren Konzentrationen an Interleukin 6 und C-reaktivem Protein.

3.2.1.4.2 Leberfunktionsparameter

Statistisch signifikante Zusammenhänge ergaben sich in den ersten vier Wochen auch zwischen den Leberfunktionsparametern. So fielen hohe GPT-Konzentrationen mit hohen GOT- und Bilirubinkonzentrationen zusammen. Weiterhin korrelierten Leberfunktionsparameter mit häodynamischen Parametern. Bei einer hohen

Bilirubinkonzentration im Serum fanden sich gleichzeitig ein hoher Zentraler Venendruck, eine hohe Eigenherzfrequenz und eine hohe Dosierung an Katecholaminen bei den Patienten. Ebenfalls zeigten Patienten mit höheren Bilirubinwerten höhere Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Serum. Ein hoher Bilirubinwert im Serum ging einher mit einer größeren Anzahl an Blutprodukten und einer längeren PTT. Patienten mit erhöhten GPT-Werten hatten gleichzeitig einen geringeren Quick-Wert.

Insgesamt standen erhöhte Konzentrationen der genannten Leberparametern in Zusammenhang mit höheren Konzentrationen an Interleukin 6 und C-reaktivem Protein im Serum und einer höheren Leukozytenzahl im Plasma.

3.2.1.4.3 Nierenfunktionsparameter

Die beiden Nierenfunktionsparameter korrelierten in den ersten vier Wochen statistisch signifikant miteinander. Hohe Harnstoffkonzentrationen im Serum fielen mit hohen Kreatininkonzentrationen zusammen. Hohe Konzentrationen an Nierenfunktionsparametern gingen weiterhin mit niedrigen systolischen Blutdrücken und einer höheren NoradrenalinKonzentration einher. Patienten mit höheren Harnstoff- oder Kreatininkonzentration im Serum zeigten z.T. höhere Bilirubinwerte. Diese Patienten charakterisierten sich außerdem durch einen erhöhten Bedarf an Blutprodukten (FFP, TK) und einer geringeren Erythrozytenzahl im Blutplasma.

Eine Korrelation zu Infektionsparametern ergab sich nur beim Interleukin 6: Höhere Harnstoffkonzentrationen im Serum fielen mit höheren Interleukin 6 –Konzentrationen zusammen.

3.2.1.4.4 Blutungsparameter

Bei den Blutungsparametern konnten in den ersten vier Wochen Korrelationen als statistisch signifikant charakterisiert werden. Ein hoher Blutverlust ging mit einem hohen Bedarf an Blutprodukten und einem geringeren Quick-Wert einher. Patienten mit hohem Blutverlust bzw. hohem Bedarf an Blutprodukten hatten in der Regel niedrigere Blutdrücke bei hoher Herzfrequenz und hohem Zentralen Venendruck. Diese Patienten benötigten auch mehr Katecholamine. Ein Zusammenhang mit den Leberfunktionsparametern wurde ersichtlich, weil Patienten, die mehr Blutprodukte bekamen, eine höhere Bilirubinkonzentration im Serum besaßen. Eine höhere PTT ging einher mit höheren GOT- und Bilirubinwerten im Serum. Ebenfalls wiesen diese Patienten höhere Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen auf.

Patienten, die mehr bluteten und mehr Konzentrate bekamen, zeigten höhere Interleukin 6 –Werte, höhere Temperaturen, höheres C-reaktives Protein und mehr Leukozyten im Blutplasma.

3.2.1.4.5 Infektionsparameter

3.2.2 Infektionsparameter zeigten in den ersten vier Wochen nach der OP signifikante Korrelationen. So ging bei den Patienten ein höheres Interleukin 6 mit einer höheren CRP-Konzentration im Serum und einer höheren Körpertemperatur einher. Weiterhin besaßen Patienten mit hohem Interleukin 6, C-reaktivem Protein und höherer Temperatur eine höhere Eigenherzfrequenz, einen hohen Zentralen Venendruck und eine höheren Katecholaminbedarf. Bei hohen Infektionswerten stiegen Leberfunktionswerte wie GOT, GPT, Bilirubin an, während die Pseudocholinesterase abfiel. Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen waren dabei auch höher. Gleichzeitig zeigten diese Patienten einen höheren Blutverlust, einen niedrigeren Quickwert und benötigten mehr Blutprodukte.

3.2.3 LVAD-bedingte Infektion

3.2.3.1 Häufigkeiten

Das Diagramm 3.2.2.1.1 zeigt die prozentuale bzw. absolute Verteilung der Patienten bezüglich des Auftretens einer „systembezogenen“ Infektion oder entsprechender Symptomfreiheit (=Normal).

Insgesamt traten keine Infektionen in den ersten beiden Beobachtungszeiträumen bis Tag 5 auf. Im letzten Intervall (Tag 225-448) waren bei den noch lebenden drei Patienten ebenfalls keine Infektionen zu vermerken. Im dritten postoperativen Intervall (Tag 6-14) erlitten 29% der Patienten (5 von 17) eine Infektion, 71% (zwölf Patienten) blieben komplikationslos. Während des vierten Beobachtungsintervalls (Tag 15-28) nahm die Anzahl der Patienten mit einer systembedingten Infektion auf 13% (2 von 15) ab. Ab „Tag 29-56“ musste mit einer verringerten Patientenzahl gerechnet werden. In diesem Zeitraum waren nur noch 13 Patienten vorhanden, die ein Unterstützungssystem trugen. Mit 23% (3 von 13) nahm der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Infektion zu. Diese Tendenz setzte sich auch zwischen „Tag 57-112“ fort, als 31% (4 von 13) eine Infektion bekamen. Im siebten Intervall (Tag 113-224) sank die Zahl der zur Verfügung stehenden Gesamtpatienten auf neun ab, von denen 22% (2 von 9) eine Infektion aufwiesen.

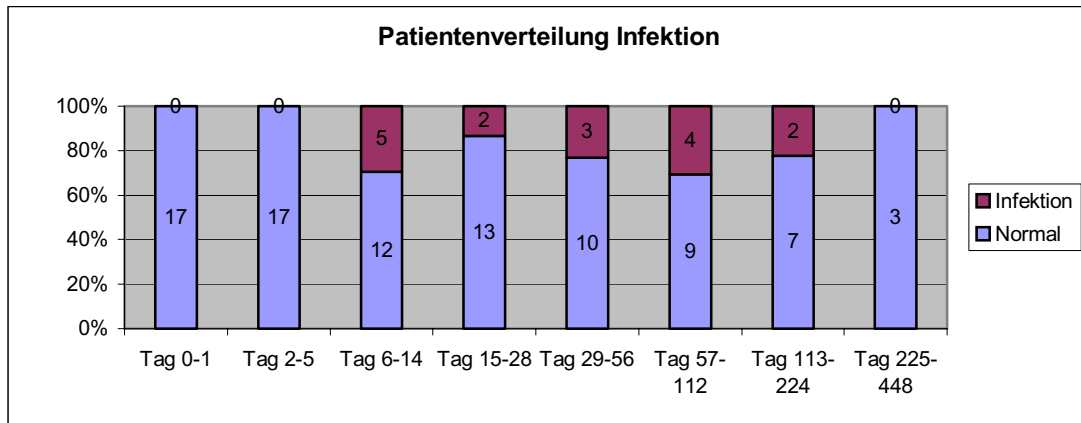


Diagramm 3.2.2.1.1

Da die Beobachtungszeiträume mit fortschreitender Zeit größer wurden und einzelne Patienten in einem Intervall eventuell mehrere Infektionen hatten, erscheint es auch hier sinnvoll, die Häufigkeit, mit der die Komplikation in einem Intervall auftauchte, durch den Quotienten Event/Patient/Tag auszudrücken. Die aus diesem Quotienten resultierenden Zahlen sollten auch hier nicht als absolute Werte gesehen werden, sondern nur im Vergleich zu den anderen Werten stehen. Ein höherer Wert bedeutet dabei, dass es in einem bestimmten Zeitraum häufiger zu der Komplikation gekommen ist als in einem anderen Zeitraum.

Im Diagramm 3.2.2.1.2 wird deutlich, dass das höchste Risiko, eine Infektion zu erleiden, im dritten postoperativen Intervall (Tag 6-14) bestand. Danach nahm zwischen „Tag 15-28“ die Häufigkeit um mehr als die Hälfte ab und verringerte sich mit zunehmender Tragedauer des Systems immer weiter. Die geringste Wahrscheinlichkeit eine Infektion zu bekommen, hatten Patienten im ersten postoperativen Intervall (Tag 0-5) und im letzten Beobachtungszeitraum (Tag 225-448).

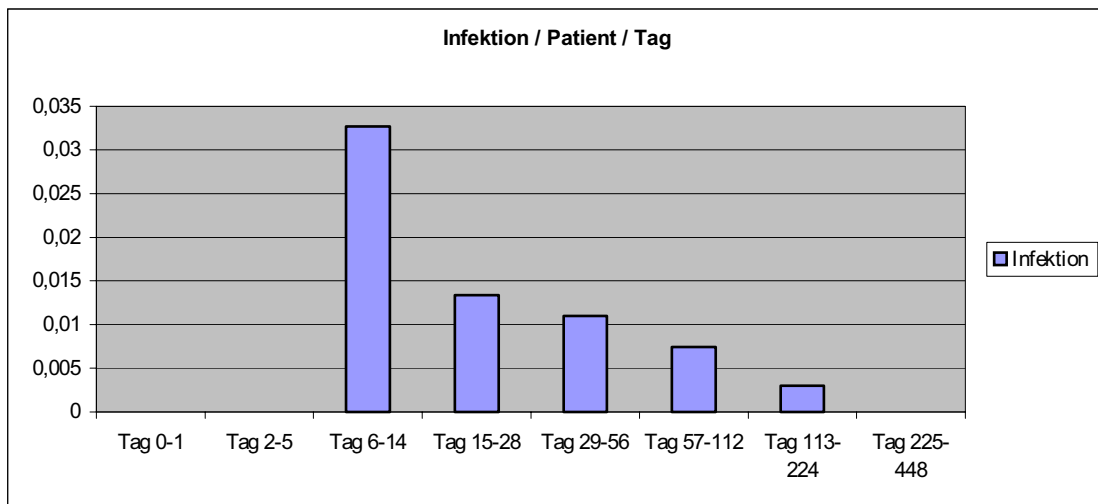


Diagramm 3.2.2.1.2

3.2.3.2 Einteilung der LVAD-bedingten Infektionen

Mit 64% waren Steuerkabel - / Wundinfektionen die häufigsten Infektionsformen, gefolgt von den Tascheninfektionen, die 27% der Gesamtinfektionen ausmachten. Nur 9% der Infektionen führten zu einer Sepsis.

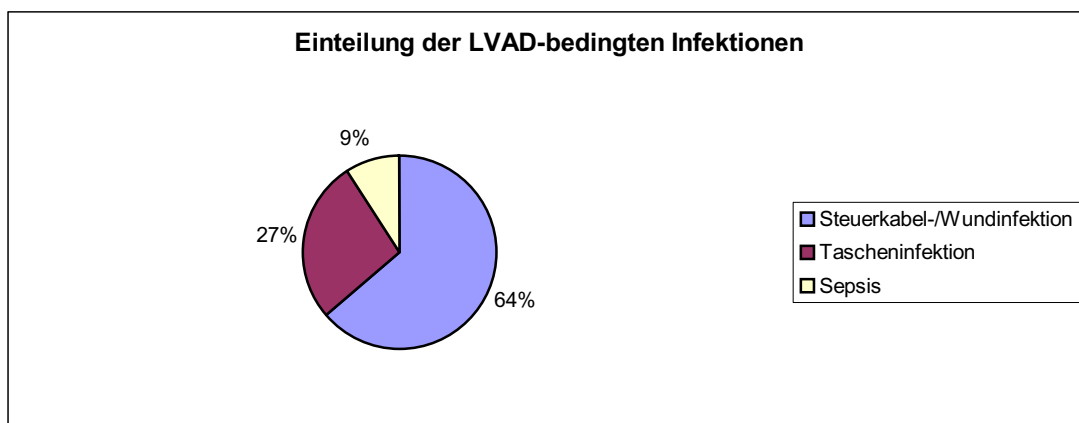


Diagramm 3.2.2.2

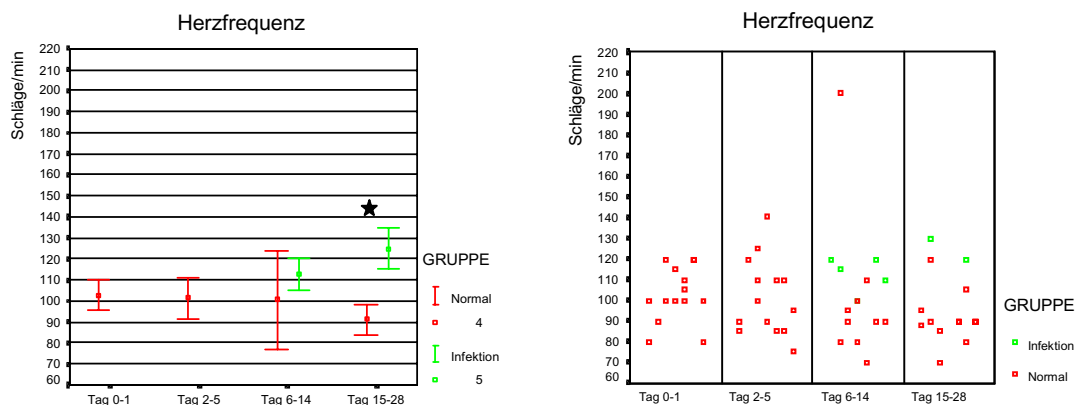
3.2.3.2 Parameter einzelner Gruppen

3.2.3.2.1 Hämodynamische Parameter

3.2.3.2.1.1 Eigenherzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz lag bei den Patienten, die eine Infektion erlitten, im Mittel (\pm Standardfehler) höher.

Während zwischen „Tag 6-14“ die mittlere Herzfrequenz der Patienten mit Infektion (Gruppe 5) 113 (\pm 4) Schläge/min betrug, zeigten die Normpatienten (Gruppe 4) eine Frequenz von 101 (\pm 12) Schlägen/min. Im Intervall „Tag 15-28“ wurde bei den Patienten der Gruppe 5 eine HF von 125 (\pm 5) Schlägen/min und bei den Normpatienten der Gruppe 4 von 91 (\pm 4) Schlägen/min notiert. Dieser Unterschied konnte mit Hilfe des t-Tests als signifikant getestet werden.

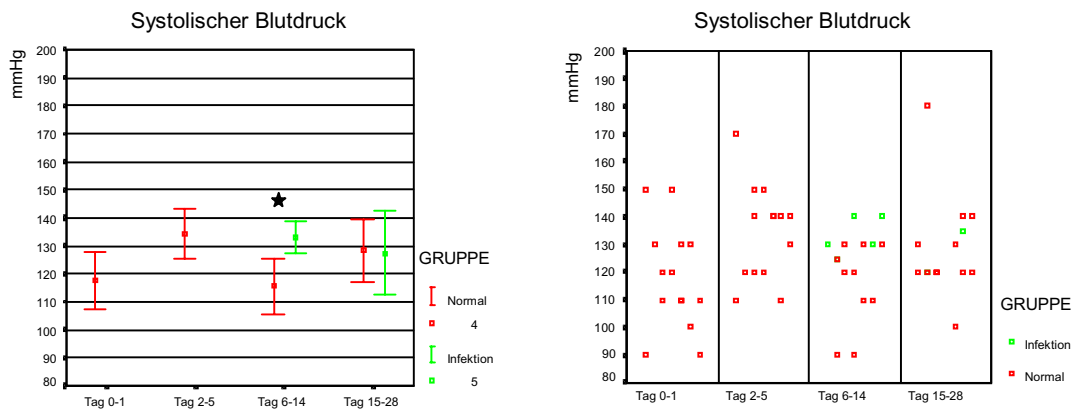


★ signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$

Diagramme 3.2.2.3.1.1

3.2.3.2.1.2 Systolischer Blutdruck (RR syst)

Im Intervall „Tag 6-14“ zeigten die Patienten mit Infektion (Gruppe 5) mit durchschnittlich 133 (± 3) mmHg einen statistisch signifikant höheren systolischen Blutdruck als die Normvergleichsgruppe 4 mit 116 (± 5) mmHg. Gemessene systolische Drücke im Zeitraum „Tag 15-28“ ließen keinen Unterschied zwischen den Gruppen erkennen.



★ signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

Diagramme 3.2.2.3.1.2

3.2.3.2.1.3 Diastolischer Blutdruck (RR diast)

Beide Gruppen zeigten in beiden Intervallen vergleichbare diastolische Blutdrücke.

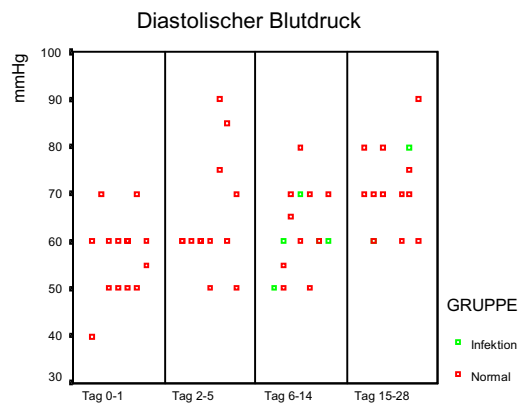
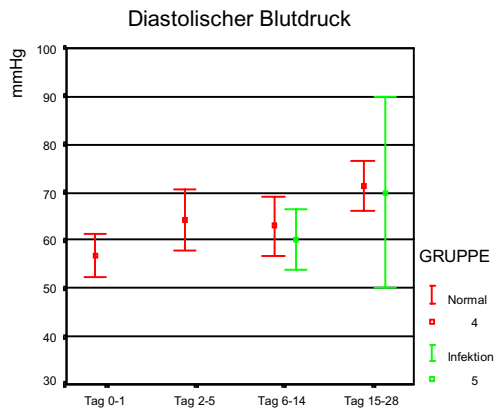


Diagramme 3.2.2.3.1.3

3.2.3.2.1.4 Zentraler Venendruck (ZVD)

Bezüglich des ZVD waren in beiden Beobachtungszeiträumen keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen.

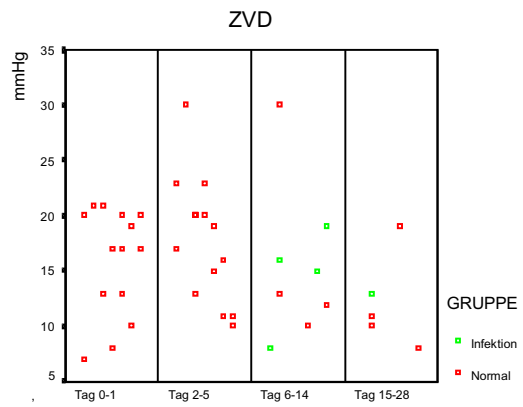
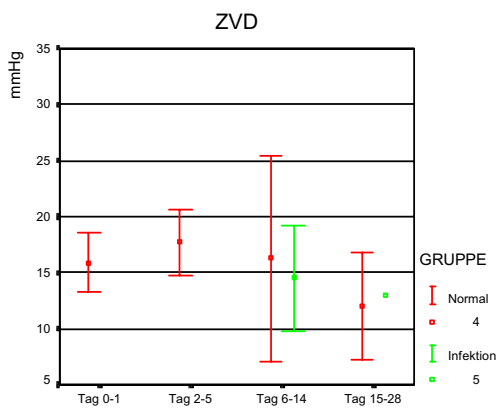
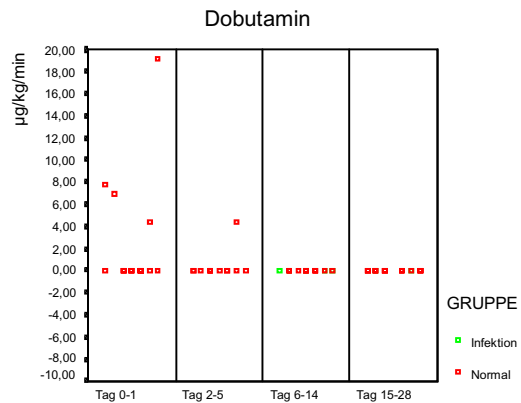
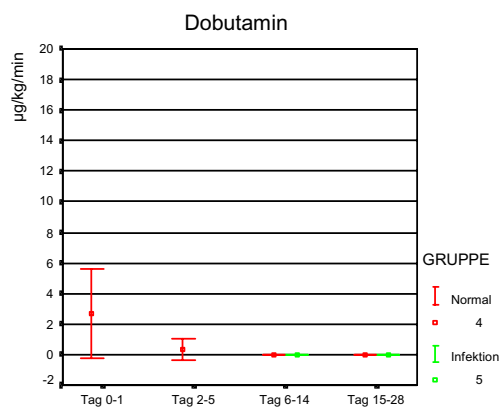
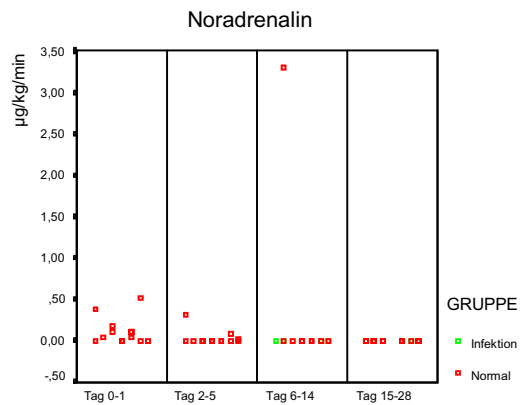
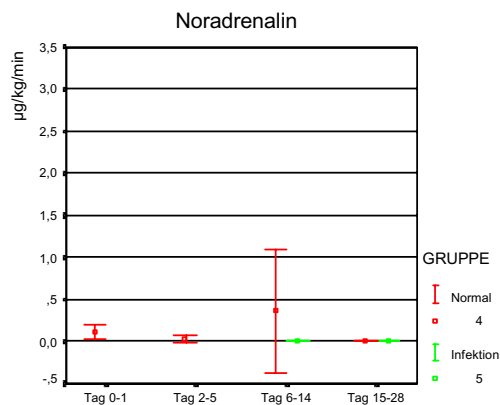
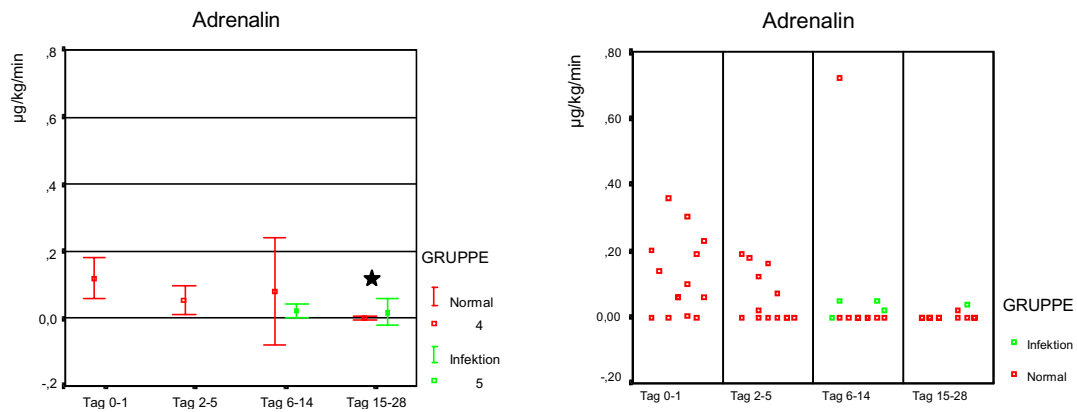


Diagramme 3.2.2.3.1.4

3.2.3.2.1.5 Katecholamine (Noradrenalin, Dobutamin, Dopamin, Adrenalin)

Bei der Katecholaminmedikation mit Noradrenalin und Dobutamin konnte kein unterschiedliches medikamentöses Management festgestellt werden. Lediglich beim Adrenalin wurde eine unterschiedliche Dosierung vermerkt. Abgesehen von einem Ausreißer unter den Normpatienten schienen die Patienten, die eine Infektion hatten, vermehrt Adrenalin zu bedürfen. Im Zeitraum „Tag 15-28“ lag die durchschnittliche Medikation bei einem Patienten mit Infektion bei $0,02 (\pm 0,02) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, bei einem Patienten der Normgruppe abgerundet bei $0 (\pm 0) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Zu diesem Zeitpunkt bekamen Patienten, die eine Infektion erlitten, statistisch signifikant mehr Adrenalin.





★ signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

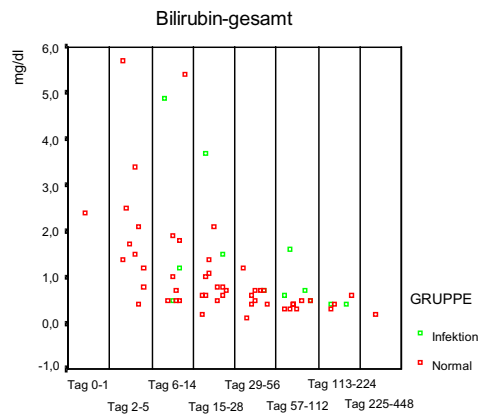
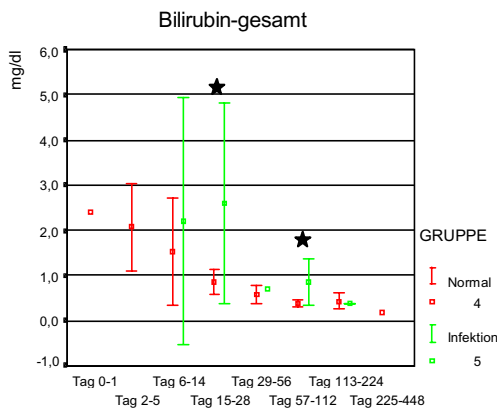
Diagramme 3.2.2.3.1.5

3.2.3.2.1 Leberfunktionsparameter

3.2.3.2.1.1 Bilirubin-gesamt

Insgesamt schienen die Patienten, die eine Infektion bekamen, eine höhere Bilirubinkonzentration im Serum zu besitzen. Es zeigte sich aber auch eine deutliche Streuung der Werte besonders in der Normpatientengruppe.

Als statistisch signifikant stellte sich dieser Unterschied im vierten Beobachtungsintervall (Tag 15-28) und in sechsten Zeitraum (Tag 57-112) dar: Zwischen „Tag 15-28“ lag die mittlere Bilirubinkonzentration im Serum bei den Patienten mit Infektion bei $2,6 (\pm 1,1)$ mg/dl und bei den Normpatienten bei $0,9 (\pm 0,1)$ mg/dl. Zwischen „Tag 57-112“ hatte ein Patient mit Infektion eine durchschnittliche Konzentration von $0,9 (\pm 0,3)$ mg/dl, der Patient ohne Infektion von $0,4 (\pm 0)$ mg/dl.



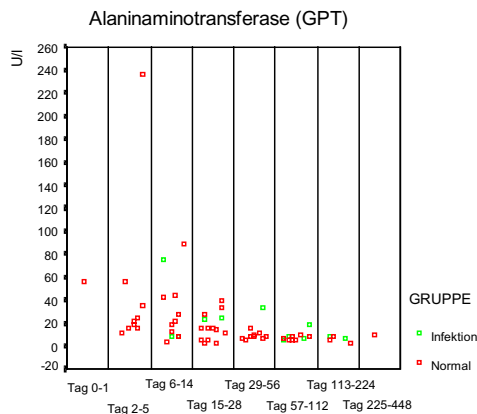
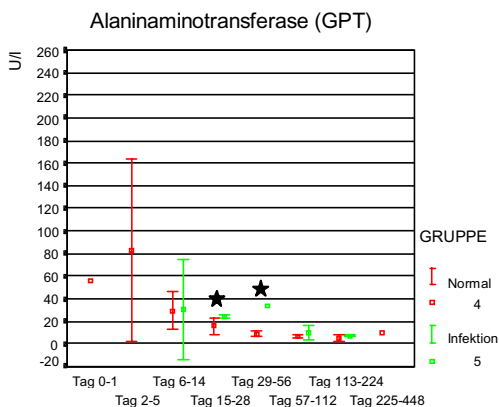
★ signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$

Diagramme 3.2.2.3.2.1

3.2.3.2.1.2 Alaninaminotransferase (GPT)

Bei der GPT zeigten Patienten der Gruppe 5 (Patienten mit Infektion) höhere Serumkonzentrationen.

Als Beispiel sollen Beobachtungszeitraum vier (Tag 15-28) und fünf (Tag 29-56) dienen, in denen dieser Unterschied als statistisch signifikant getestet werden konnte. Zwischen „Tag 15-28“ wiesen Patienten, die eine Infektion bekamen, eine durchschnittliche GPT-Konzentration von $24 (\pm 1)$ U/l auf, Patienten ohne Infektion (Gruppe 4) nur $16 (\pm 4)$ U/l. Ein ähnliches Verhältnis ergab sich im Zeitraum „Tag 29-56“: Der einzige gemessene Wert bei Infektion lag bei 33 U/l. Der Mittelwert, der bei den Patienten ohne Komplikation gemessen wurde, lag bei $9 (\pm 1)$ U/l.

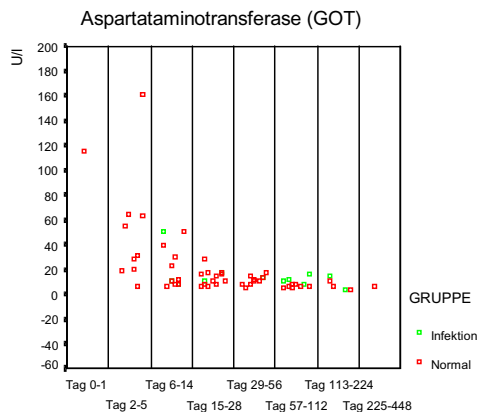
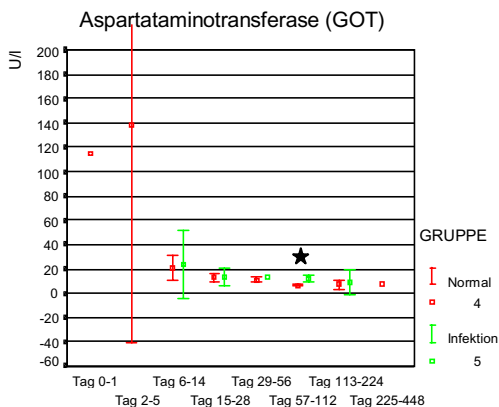


★ signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$

Diagramme 3.2.2.3.2.2

3.2.3.2.1.3 Aspartataminotransferase (GOT)

Auch im Vergleich der GOT-Konzentrationen zeigten Patienten mit Infektion geringfügig höhere Werte. Im Zeitraum „Tag 57-112“ ergab sich dabei ein signifikantes Ergebnis, als Patienten der Gruppe 5 eine mittlere Konzentration von $12 (\pm 2)$ U/l und Normpatienten der Gruppe 4 eine Konzentration von $7 (\pm 0)$ U/l besaßen.



★ signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$

Diagramme 3.2.2.3.2.3

3.2.3.2.1.4 Pseudocholinesterase (PCHE)

Bei der Pseudocholinesterase konnte keine eindeutige Größenverteilung auf die beiden Gruppen vorgenommen werden. Auftretende Unterschiede, die einmal höhere, einmal niedrigere Werte für die Patienten mit Infektion lieferten, schienen eher zufällig zu sein.

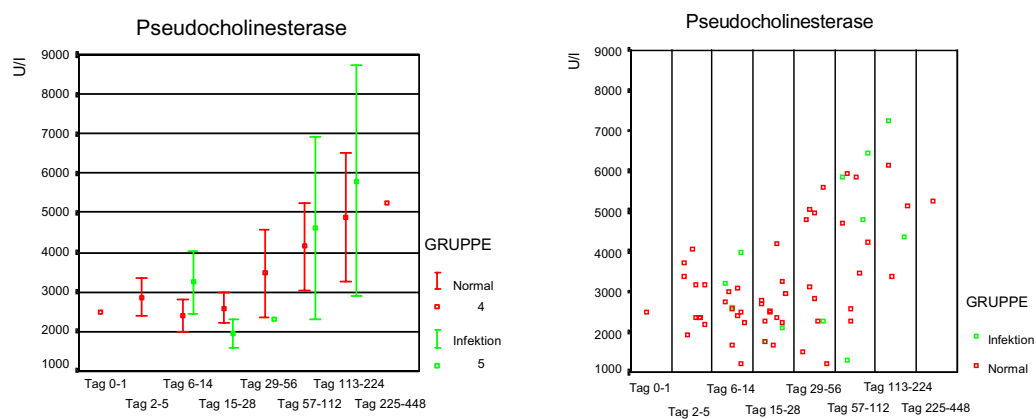


Diagramme 3.2.2.3.2.4

3.2.3.2.2 Nierenfunktionsparameter

3.2.3.2.2.1 Kreatinin

Bezüglich des Kreatinins konnten über den gesamten Beobachtungszeitraum keine Unterschiede zwischen der Gruppe 5 (Patienten mit Infektion) und der Gruppe 4 (Normpatienten) festgestellt werden.

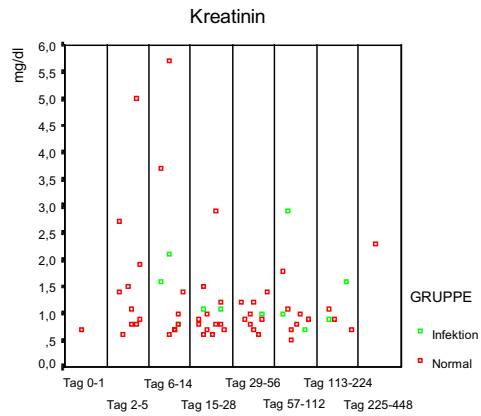
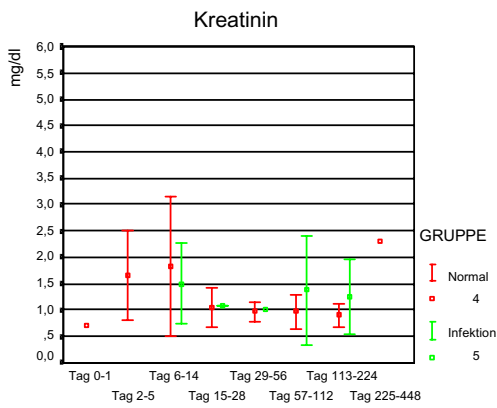


Diagramme 3.2.2.3.3.1

3.2.3.2.2.2 Harnstoff

Ähnlich wie beim Kreatinin unterschieden sich beide Gruppen in keinem Zeitraum in ihrer Harnstoffkonzentration im Serum.

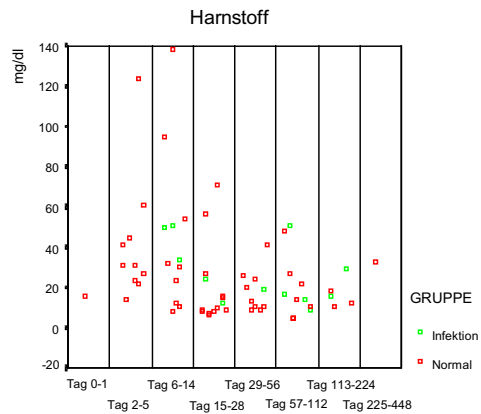
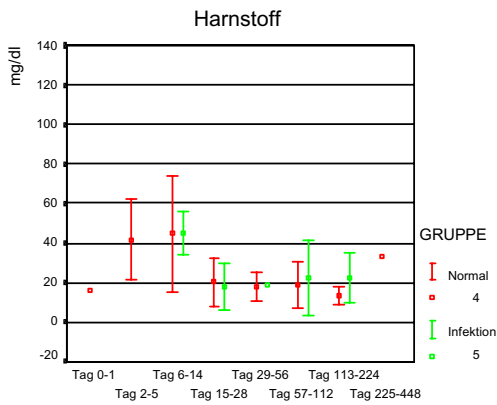
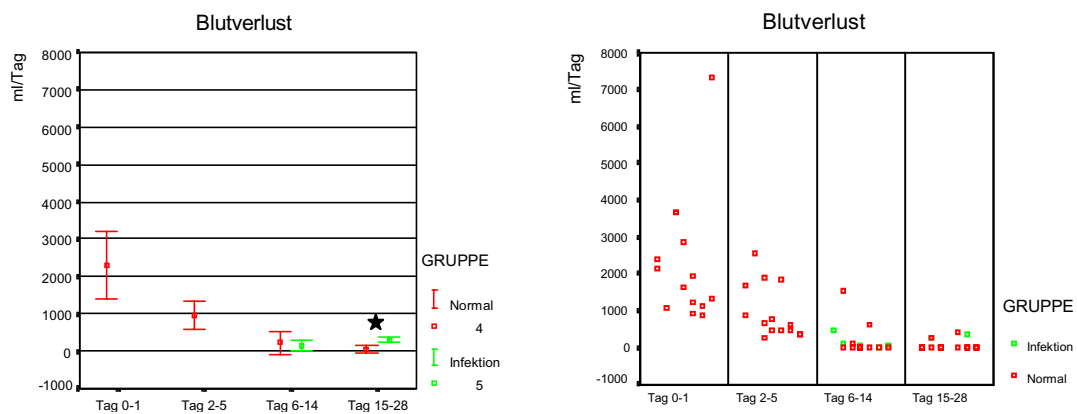


Diagramme 3.2.2.3.3.2

3.2.3.2.3 Blutungsparameter

3.2.3.2.3.1 Blutverlust

Im Intervall „Tag 15-28“ zeigten die Patienten mit Infektion mit 300 (± 50) ml/Tag einen höheren Blutverlust als die Normgruppe mit durchschnittlich 100 (± 50) ml/Tag. Diese Differenz war statistisch signifikant. Im vorherigen Zeitraum (Tag 6-14) waren beide Gruppen im Blutverlust vergleichbar.



★ signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$

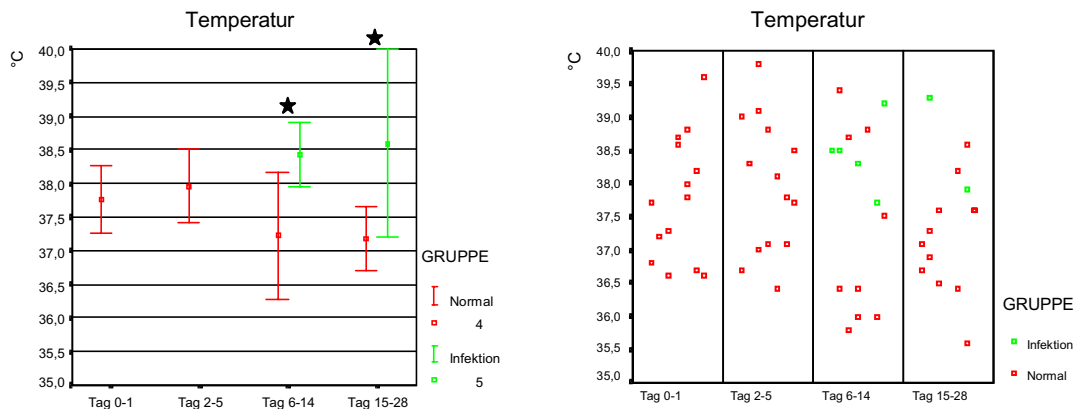
Diagramme 3.2.2.3.4.1

3.2.3.2.4 Infektionsparameter

3.2.3.2.4.1 Temperatur

Insgesamt besaßen die Patienten der Gruppe 5 in beiden Beobachtungszeiträumen eine durchschnittlich höhere Temperatur als die Normvergleichsgruppe 4.

Im Zeitraum „Tag 6-14“ wiesen die Patienten mit Infektion eine mittlere Temperatur von $38,4 (\pm 0,5)$ °C auf, die Patienten ohne Infektion von $37,2 (\pm 1,4)$ °C. Zwischen „Tag 15-28“ lagen Infekttemperaturen bei $38,6 (\pm 1,0)$ °C und Normwerte bei $37,2 (\pm 0,8)$ °C. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ließen sich mit Hilfe des t-Tests als statistisch signifikant charakterisieren.

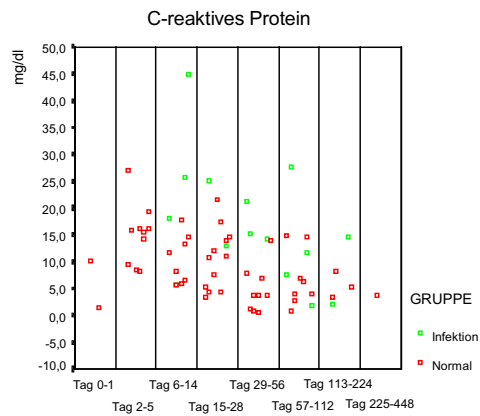
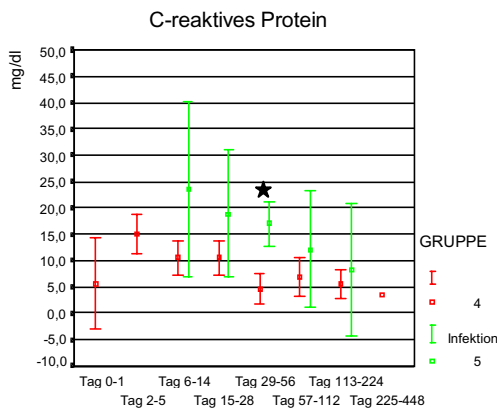


★ signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$

Diagramme 3.2.2.3.5.1

3.2.3.2.4.2 C-reaktives Protein (CRP)

Insgesamt lieferten Patienten der Gruppe 5 höhere Konzentrationen an C-reaktivem Protein. Dieses ließ sich im Intervall „Tag 29-56“ durch den t-Test als signifikant bestätigen. Hier zeigten Patienten mit einer Infektion eine durchschnittliche Konzentration von $17,0 (\pm 2,2)$ mg/dl, Patienten ohne Infektion von $4,7 (\pm 1,4)$ mg/dl. Auffällig ist eine erhebliche Streuung der CRP-Werte besonders innerhalb der Gruppe 5: So besaß z.B. zwischen „Tag 6-14“ ein Patient, der eine Infektion erlitt, eine Serumkonzentration von 3 mg/dl, ein anderer Patient der Gruppe eine von 46 mg/dl.



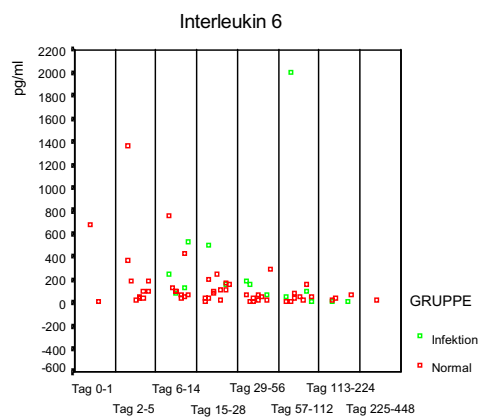
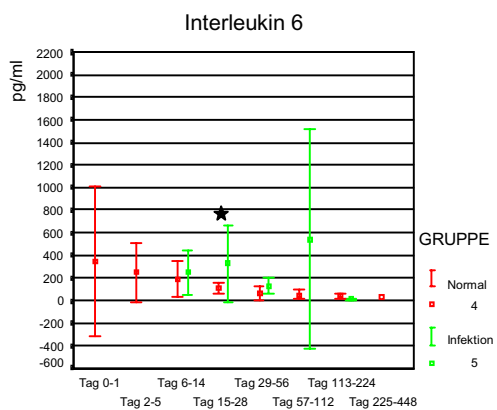
★ signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

Diagramme 3.2.2.3.5.2

3.2.3.2.4.3 Interleukin 6

In den Intervallen drei bis sechs bildeten die gemessenen Interleukin 6 - Konzentrationen der Patienten mit Infektion höhere Mittelwerte als die der Patienten ohne Infektion.

Im Beobachtungszeitraum „Tag 15-28“ ergab sich eine signifikant höhere Interleukin 6 -Konzentration für die Patienten der Gruppe 5 mit $328 (\pm 171)$ pg/ml im Vergleich zur Normgruppe 4 mit mittleren $109 (\pm 22)$ pg/ml.

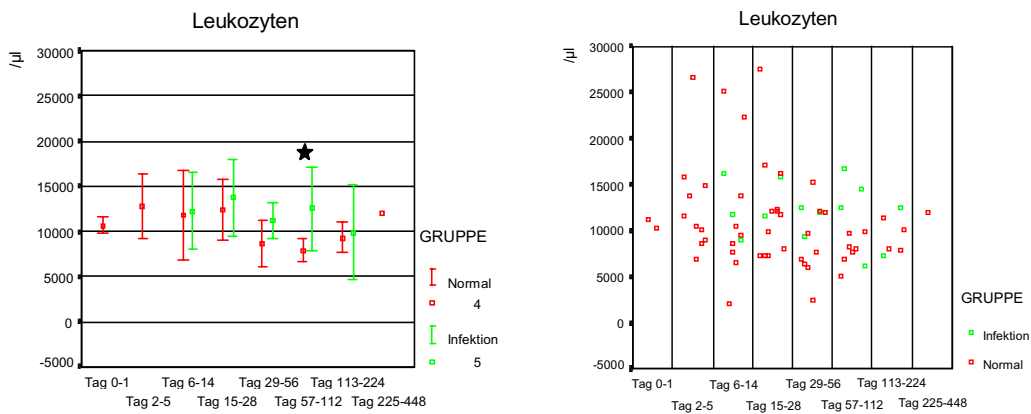


★ signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

Diagramme 3.2.2.3.5.3

3.2.3.2.4.4 Leukozyten

Trotz erheblicher Streuung einzelner Werte zeigt das Fehlerbalkendiagramm, dass Patienten mit einer Infektion höhere mittlere Leukozytenzahlen im Plasma besaßen. Dieses zeigte sich statistisch signifikant im sechsten Intervall (Tag 57-112): Die durchschnittliche Konzentration der Leukozyten bei den Patienten der Gruppe 5 betrug 12500 (± 2300) / μ l, die der Gruppe 4 7900 (± 600) / μ l.



★ signifikanter Unterschied bei $p = 0,05$

Diagramme 3.2.2.3.5.4

3.2.2.4 Korrelationen der Parameter

3.2.2.4.1 Hämodynamische Parameter

In den ersten vier Wochen nach der Implantation ergaben sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den hämodynamischen Parametern. So gingen hohe Zentrale Venendrucke mit hohen Eigenherzfrequenzen, niedrigen Blutdrücken und einem hohen Bedarf an Katecholaminen (insbesondere Noradrenalin und Adrenalin) einher.

Korrelationen konnten auch zu Leber- und Nierenfunktionsparametern bewiesen werden. Mit steigender Eigenherzfrequenz fanden sich steigende Bilirubinkonzentrationen. Mit fallendem systolischen Blutdruck und steigendem Zentralen Venendruck fanden sich steigende Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen in Serum.

Patienten mit höherem Zentralen Venendruck, höheren Eigenherzfrequenzen, niedrigerem diastolischen Blutdruck und höherem Katecholaminbedarf hatten einen höheren Blutverlust und bekamen mehr Blutprodukte. Gleichzeitig bestanden ein verringerter Quick-Wert und eine verringerte Antikoagulation mit Heparin.

Patienten mit den genannten hämodynamischen Voraussetzungen zeigten zudem eine Korrelation zu Infektionsparametern mit höherer Temperatur und einer höheren Konzentration an Interleukin 6 und C-reaktivem Protein im Serum.

3.2.2.4.2 Leberfunktionsparameter

Leberfunktionsparameter korrelierten statistisch signifikant in den ersten vier Wochen nach der OP. So fielen hohe GPT-Konzentrationen mit hohen GOT- und Bilirubinkonzentrationen zusammen. Bei einer hohen Bilirubinkonzentration in Serum fanden sich beim Patienten auch hohe Eigenherzfrequenzen. Patienten mit erhöhten GOT-Konzentrationen besaßen ebenfalls höhere Kreatininkonzentrationen im Serum.

Eine Korrelation zu Blutungsparametern konnte nicht festgestellt werden. Erhöhtes Bilirubin, GOT, GPT und niedrige PCHE gingen einher mit höherer Temperatur, höherem Interleukin 6 und C-reaktivem Protein und höheren Leukozytenzahlen.

3.2.2.4.3 Nierenfunktionsparameter

Nierenfunktionsparameter zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang in den ersten vier Wochen nach der OP. Steigende Harnstoffkonzentrationen fielen mit steigenden Kreatininkonzentrationen zusammen. Eine hohe Kreatininkonzentration im Serum ging einher mit einem niedrigeren systolischen Blutdruck und einem hohen Zentralen Venendruck. Diese Patienten zeigten auch höhere GOT-Werte. Weiterhin charakterisierten sich Patienten mit höheren Harnstoff- oder Kreatininkonzentrationen im Serum durch einen erhöhten Blutverlust.

Eine Korrelation zu Infektionsparametern ergab sich beim Interleukin 6. Ein Anstieg der Kreatininkonzentration fiel zusammen mit einem Anstieg an Interleukin 6 im Serum.

3.2.2.4.4 Blutungsparameter

Bei den Blutungsparametern konnten in den ersten vier Wochen Korrelationen als statistisch signifikant charakterisiert werden. Ein hoher Blutverlust ging mit einem hohen Bedarf an Blutprodukten und einem geringeren Quick-Wert einher. Gleichzeitig wurde eine erhöhte PTT bestimmt. Patienten mit hohem Blutverlust bzw. hohem Bedarf an Blutprodukten hatten in der Regel niedrigere Blutdrücke bei hoher Eigenherzfrequenz und hohem Zentralen Venendruck. Diese Patienten benötigten auch mehr Katecholamine. Ein Zusammenhang mit den Leberfunktionsparametern wurde nicht ersichtlich. Ebenfalls konnten bei diesen Patienten höhere Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen nachgewiesen werden.

Patienten, die mehr bluteten und mehr Konzentrate bekamen, zeigten höhere Interleukin 6 –Werte, höheres C-reaktives Protein im Serum und mehr Leukozyten im Blutplasma.

3.2.2.4.5 Infektionsparameter

Infektionsparameter zeigten in den ersten vier Wochen nach der OP signifikante Korrelationen. So ging bei den Patienten ein höheres Interleukin 6 mit einer höheren CRP-Konzentration im Serum und einer höheren Körpertemperatur einher. Weiterhin besaßen Patienten mit hohem Interleukin 6, C-reaktivem Protein und höherer Temperatur eine höhere Eigenherzfrequenz, einen hohen Zentralen Venendruck und einen höheren Katecholaminbedarf. Bei hohen Infektionswerten stiegen Leberfunktionswerte wie GOT, GPT, Bilirubin an, während die Pseudocholinesterase abfiel. Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen waren dabei ebenfalls erhöht. Gleichzeitig besaßen diese Patienten einen höheren Blutverlust, einen niedrigeren Quickwert und benötigten mehr Blutprodukte.

3.3 TCI-Unterstützung im Laufe der Zeit

3.3.1 Allgemeines

Der gesamte Beobachtungszeitraum der TCI-Linksherzunterstützung wurde in zwei Intervalle eingeteilt: Das erste Intervall umfasste die Jahre 1996 und 1997, das zweite die Jahre 1998 bis 2000.

Im Zeitraum 1996/1997 erhielten neun Patienten ein TCI-Linksherzunterstützungssystem, zwischen 1998 und 2000 waren es acht Patienten. Beide Patientengruppen brachten vergleichbare Ausgangssituationen mit: So besaß die Gruppe 96/97 im Mittel (\pm Standardfehler) ein NYHA IV -Stadium seit 2 (\pm 1) Monaten, die Gruppe 98-00 dieses Stadium seit 5 (\pm 2) Monaten. Der LVEDD (Links-Ventrikuläre-Enddiastolische Durchmesser) betrug 1996/1997 69 (\pm 3) mm, 1998-2000 71 (\pm 5) mm. Sowohl 1996/1997 als auch 1998-2000 besaßen die Patienten im Schnitt eine LVAD-Urgency Grad 2. Die durchschnittliche Tragedauer lag 1996/1997 bei 128 (\pm 41) Tagen, 1998-2000 betrug sie 158 (\pm 42) Tage. 1996/1997 wurden 33% der Patienten (3 von 9) anschließend transplantiert, 67% (6 von 9) verstarben während der Unterstützung. 1998-2000 konnten 63% der Patienten (5 von 8) einer Herztransplantation zugeführt werden, nur 37% (3 von 8) verstarben vorher.

3.3.2 Blutung / Thromboembolie

Das Diagramm 3.3.2 zeigt die Häufigkeit, ausgedrückt durch den Quotienten Anzahl der Event/Patient/Tag, mit der eine Blutung oder Embolie in den entsprechenden Intervallen (Tag 0-448) in beiden Beobachtungszeiträumen 1996/1997 und 1998-2000 auftraten.

Es wird deutlich, dass sowohl 96/97 als auch 98-00, die höchste Wahrscheinlichkeit eine Blutung zu erleiden in der ersten postoperativen Phase (Tag 0-1) bestand.

1996/1997 nahm anschließend diese Häufigkeit kontinuierlich um jeweils mehr als die Hälfte ab und ging ab „Tag 57-112“ gegen null. Während 1998-2000 die Häufigkeit der Blutungen zwischen „Tag 2-5“ geringfügig unter der Rate von 96/97 lag, befand sie sich in den nächsten beiden Intervallen oberhalb. Ab Tag 29 gingen in beiden Zeiträumen die Blutungen gegen null. Auch die Embolien fanden 96/97 und auch 98-00 ihr Häufigkeitsmaximum im ersten postoperativen Intervall (Tag 0-1). 1996/1997 nahm der Quotient bis zum vierten Intervall (Tag 15-28) kontinuierlich ab, stieg im Intervall „Tag 29-56“ wieder leicht an, fiel dann in den nächsten Intervallen in Richtung null ab. 1998-2000 lag die Emboliehäufigkeit mit einem fast nur halb so großen Wert bis „Tag 28“ unterhalb der von 96/97. Sie stieg dann aber ab „Tag 29-56“ an und lag dabei leicht über der von 96/97 und blieb auch im folgenden Intervall „Tag 29-56“ auf diesem Niveau stehen. Ab „Tag 57-112“ fielen Embolien in beiden Zeiträumen Richtung null ab.

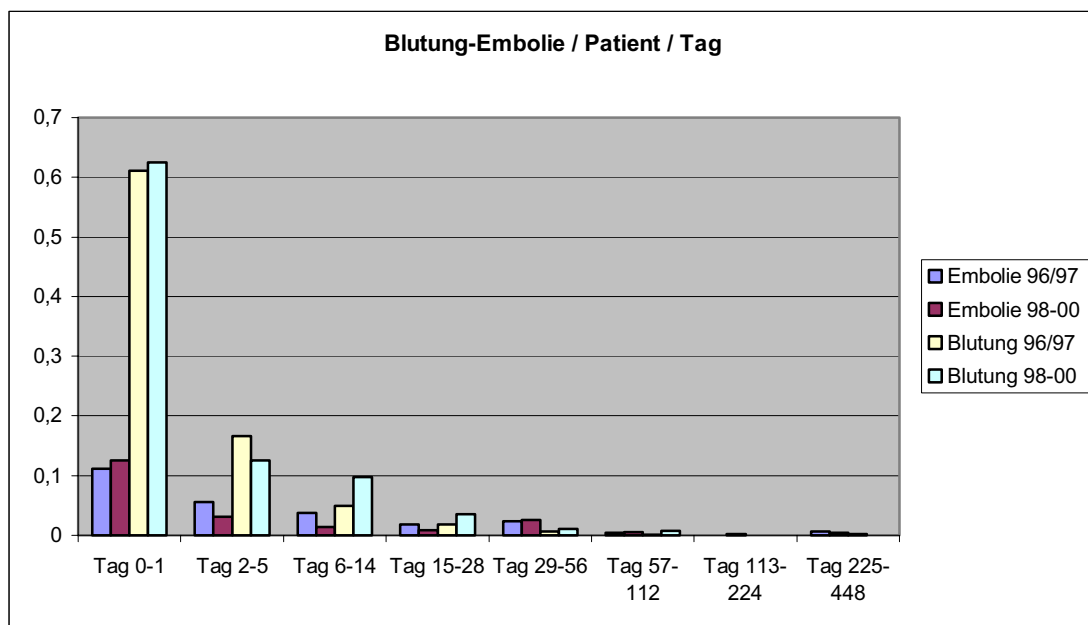


Diagramm 3.3.2

3.3.3 LVAD-bedingte Infektion

Bis zum „Tag 5“ waren in beiden Beobachtungsabschnitten keine Infektionen zu beobachten.

1996/1997 lag das höchste Risiko eine Infektion zu erleiden im Intervall „Tag 6-14“. Bis zum Zeitraum „Tag 57-112“ nahm die Häufigkeit deutlich und kontinuierlich fast jeweils um die Hälfte ab. In den letzten beiden Intervallen (Tag 113-448) wurden 1996/1997 keine Infektionen vermerkt. 1998-2000 lag das Häufigkeitsmaximum für die Infektion ebenfalls im dritten Intervall (Tag 6-14), allerdings lag sie hier bei etwa einem Drittel des Wertes von 1996/1997. Zwischen „Tag 15-28“ traten keine Infektionen auf. Erst ab „Tag 29-56“ waren Infektionen zu verzeichnen, die wieder bei ca. einem Drittel des Wertes von 96/97 lagen. Dafür blieb diese Häufigkeit in den nächsten beiden Intervallen „Tag 57-224“ auf diesem Niveau bestehen und überragte damit das Auftreten einer Infektion in den Jahren 96/97 in diesen Intervallen.

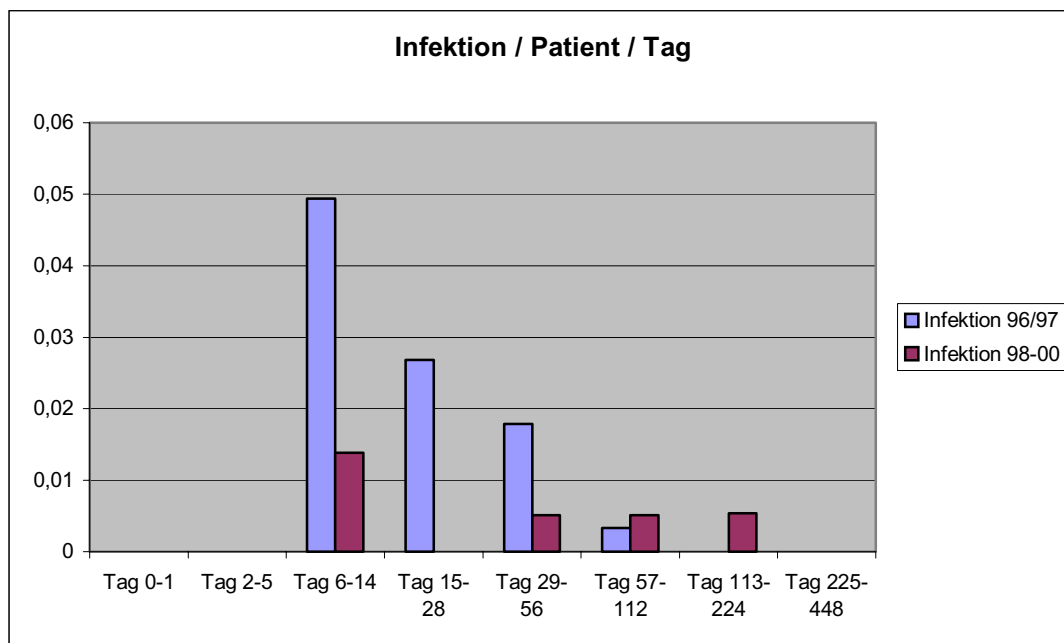


Diagramm 3.3.3

3.3.4 Unterschiede im Behandlungsregime

3.3.4.1 Beatmungsdauer postoperativ

Die Beatmungsdauer war im Mittel (\pm Standardfehler) in beiden Gruppen 1996/1997 mit 18 (\pm 6) Tagen und 1998-2000 mit 17 (\pm 7) Tagen ähnlich.

3.3.4.2 Differenzierte Therapie mit vasoaktiven Substanzen

In der Dauer der vasoaktiven Unterstützung konnte keine unterschiedliche Behandlungsstrategie über die Jahre ermittelt werden. Mit 10 (\pm 3) Tagen für 96/97 und 14 (\pm 6) Tagen für 98-00 wurden Patienten vergleichbar lange vasoaktiv behandelt. Bezüglich der Katecholamine Noradrenalin und Dobutamin schien die Tendenz bestanden zu haben, in den Jahren 98-00 bis zum dritten Intervall „Tag 0-14“ eher höhere Dosierungen zu verabreichen.

3.3.4.3 Heparin

Beide Gruppen unterschieden sich im Verlauf in ihrer Heparindosierung nicht.

3.3.4.4 Stationsdauer

1996/1997 waren die Patienten durchschnittlich 23 (\pm 24) Tage nach der Implantation auf der Intensivtherapiestation und 10 (\pm 7) Tage auf der Intensivobservationsstation. Insgesamt wurden 44% der Patienten (4 von 9) auf die Normalstation verlegt. Diese vier wurden später in die ambulante Betreuung nach Hause entlassen. 1998-2000 wurden die Patienten durchschnittlich nur 8 (\pm 9) Tage auf der Intensivtherapiestation betreut, dafür aber 27 (\pm 38) Tage auf der Intensivobservationsstation. In diesem

Zeitraum konnten 63% der Patienten (5 von 8) auf die Normalstation verlegt werden und von diesen vier nach Hause entlassen werden.

4 Diskussion

Die Aufgabe dieser Studie lag in der Analyse klinischer Daten und Komplikationen, die bei Patienten nach TCI HeartMate-Implantation auftraten.

Im Gegensatz zu vielen bisherigen Veröffentlichungen wurden nicht nur die Häufigkeit und der Zeitpunkt bestimmter Komplikationen und eine allgemeine postoperative Entwicklung diagnostischer Parameter aufgezeigt, sondern eine Reihe einfacher klinischer und laborchemischer Parameter zum Zeitpunkt einer dieser Komplikationen erfasst und mit entsprechenden Normwerten der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt keine Komplikationen aufwiesen, verglichen. Die Intention dieser Arbeit bestand darin, signifikante Unterschiede und Korrelationen klinischer und laborchemischer Daten der betroffenen Patienten zu demonstrieren, um so durch das Vorhandensein eines klinischen und laborchemischen Zustandes auf ein erhöhtes Risiko einer Komplikationsentstehung zu schließen und ein frühzeitiges Intervenieren zu ermöglichen bzw. neue Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Studien muss darauf hingewiesen werden, dass andere Ergebnisse allein durch unterschiedliche Definition und unterschiedliche Diagnostik der Events zustande kommen können.

4.1 Blutung / Thromboembolie

Die postoperative Blutung stellte in dieser Studie die häufigste Komplikation nach TCI-Implantation dar. In den ersten beiden Tagen nach der OP bluteten 71% (13 von 17) der Patienten. Die höchste Wahrscheinlichkeit eine Blutung zu erleiden, lag im

ersten postoperativen Intervall (Tag 0-1). Danach nahm die Häufigkeit ab und ging gegen null (Diagramm 3.2.1.1.1 (S. 51) und Diagramm 3.2.1.1.2 (S. 52)).

Laut Kormos et al. (31) resultierten frühe Blutungskomplikationen nach Implantation des TCI-Unterstützungssystems aus der Vollheparinisierung und dem großen Wundgebiet. Insbesondere bei Postkardiotomiepatienten mit langer HLM-Dauer wäre das Gerinnungssystem derangiert und eine suffiziente Hämostase nur schwierig zu erzielen.

In Münster wird aufgrund des hohen Blutungsrisikos die Lehrmeinung vertreten, die Heparinisierung zunächst nach dem operativen Eingriff zur Reduzierung der frühen postoperativen Blutung zu verzögern. Nachdem keine klinisch bedeutungsvolle Blutung mehr vorhanden ist, wird mit einer Low-dose Heparinisierung (PTT ~50-60 Sekunden) begonnen. Erst nach Entfernung der Drainagen wird die Vollheparinisierung (PTT ~60-90 Sekunden) eingesetzt (56). Die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse korrelieren mit Erkenntnissen anderer Untersuchungen:

In einer ähnlich aufgebauten Studie in Münster über das Novacor N100 von 1993-2000 von Asfour et al. wurden 60 Patienten untersucht. Auch in dieser Studie stellte die Blutung die häufigste frühe postoperative Komplikation dar. In den ersten beiden Tagen nach der Implantation bluteten ca. 80% (48 von 60) der Patienten. Ebenso nahm danach die Häufigkeit einer auftretenden Blutung deutlich ab.

Auch Koul et al. (33) sahen in ihrer Studie über sechzehn Patienten in der Blutung die häufigste frühe postoperative Komplikation nach TCI-Implantation.

In einer Multicenterstudie von Frazier et al. (17) wurden TCI-implantierte Patienten in sieben klinischen Zentren für 324 Tage beobachtet. Alle 34 Patienten hatten Blutungen, wobei keine zeitliche Unterscheidung zum Zeitpunkt des Auftretens der Blutung gemacht wurde. In 39% der Fälle handelte es sich um Blutungen, die eine anschließende OP nötig machten. In unserer Studie gehörte eine notwendige Rethorakotomie - neben anderen Voraussetzungen (Kapitel 2.2.1.2 (S. 23)) - zur Definition einer Blutung. Bei wie viel Prozent der Blutungen tatsächlich eine Rethorakotomie mit Hämatomausräumung nötig war, wurde nicht eruiert.

Prinzipiell als schwer einzustufen ist die zerebrale Blutung, die in der Regel zu einem permanenten neurologischen Defizit führt. Bei dieser Untersuchung handelte es sich

in 4% der Blutungsereignisse um eine zerebrale Blutung. Sie trat erstmalig bei einem Patienten im Zeitraum „Tag 15-28“ auf und ein zweites Mal bei einem weiteren Patienten zwischen „Tag 225-448“. Als prozentualer Anteil bezüglich der Patientenzahl bedeutet dies, dass 12% (2 von 17) der Patienten, eine zerebrale Blutung erlitten und auch daran verstarben. Dieser vergleichsweise hohe Prozentsatz stellt diese Blutungsform als ernst zunehmende Komplikation dar.

In einer Studie über das Novacor -Unterstützungssystem von Di Bella et al. (11) kam es viermal bei 36 Patienten zu einer zerebralen Blutung.

Die gleichzeitig in Münster erfolgte Studie über das Novacor-System von Asfour et al. lieferte einen Anteil der zerebralen Blutung von 1% an den allgemeinen Blutungen.

Erklärungsansätze für die relativ hohe Inzidenz zerebraler Blutungen bei den TCI-implantierten Patienten werden heute in der Arbeitsweise des TCI-Systems gesucht: das Aufeinanderschnellen der Endplatten führt zu sehr schnellem Auspressen von Blut in den Kreislauf, auch gegen einen hohen peripheren Widerstand. Man vermutet, dass es dabei eher zur Ruptur eines intrazerebralen Gefäßes kommen kann.

Die Komplikation einer Thromboembolie trat in dieser Untersuchung wesentlich seltener auf als die Blutung. Maximale Anzahlen der Betroffenen wurden mit 46% (6 von 13) zwischen „Tag 29-56“, mit 31% (4 von 13) zwischen „Tag 57-112“ und mit 22% (2 von 9) im Zeitraum von „Tag 113-224“ erreicht (Diagramm 3.2.1.1.1 (S. 51)). Nimmt man aber nun den Häufigkeitsquotienten mit dem die Embolie in den einzelnen Zeiträumen pro Patient pro Tag auftauchte, so fand sich ein Häufigkeitsmaximum genau wie bei der Komplikation der Blutung in der ersten postoperativen Phase „Tag 0-1“. Bis zum vierten Intervall (Tag 15-28) nahm der Wahrscheinlichkeitsquotient kontinuierlich ab, stieg noch mal zwischen „Tag 29-56“ an und fiel schließlich wieder ab (Diagramm 3.2.1.1.2 (S. 52)).

Im Vergleich mit dem Blutungsrisiko ergab sich allerdings für die Patienten in den ersten vier Wochen ein höheres Risiko, eine Blutung zu erleiden als eine Embolie. Ab diesem Zeitraum dreht sich die Verhältnisse um. Die Tatsache aber, dass die Embolien ihre größte relative Häufigkeit auch in der postoperativen Frühphase hatten, führt zu der Annahme, dass eine Verzögerung der Vollheparinisierung nach der OP

auch das Risiko bergen könnte, in dieser Phase eine Embolie zu erleiden. Trotzdem wird durch das zahlenmäßig seltene Auftreten von Embolien in den ersten vier Wochen unser angewendetes Management (s.o.) bestätigt.

Auch Schmid et al. (61) waren in ihrer Studie über Novacor-Linksherzunterstützungssysteme der Meinung, embolische Events treten nach Implantation auf, wenn es schwierig ist, eine Balance in der Einstellung der Antikoagulation zu finden. Die Mehrheit ihrer embolischen Events (43%) traten im Intervall von Tag 30 bis Tag 100 auf, 36% erschienen in den ersten 30 Tagen, nach 100 Tagen nur noch 21%.

In anderen Studien mit dem TCI HeartMate waren Emboliekomplikationen deutlich seltener. Bei Sun et al. (67) erlitten insgesamt 7% (7 von 95) der Patienten ein thromboembolisches Event.

Bei Koul et al. (33) bekamen 13% (2 von 16) der Patienten eine Embolie.

Im Vergleich der Ergebnisse einer gleichzeitig ablaufenden Studie über das Novacor N100 Unterstützungssystem von Asfour et al. mit denen des TCI HeartMate zeigten beide Systeme im Verlauf ähnliche Verhältnisse im Auftreten embolischer Komplikationen.

Die häufigste Embolieform war nach TCI-Implantation die zerebrale Embolie. In dieser Studie manifestierten sich 86% der nachgewiesenen Embolien zerebral, nur 14% peripher. In über der Hälfte aller Fälle tauchte die Halbseitensymptomatik mit 53% als führendes klinisches Bild auf. Okuläre Symptome und Aphasie machten nur einen Anteil von 20% aus. Die häufigsten klinischen Manifestationen waren kurze TIAs (Transitorische Ischämische Attacken) mit 73%. PRINDs (Prolongierte Reversible Neurologische Defizite) kamen mit 27% vor. Keine der zerebralen Embolien führte zu einem dauerhaften Insult. Bei den Novacor-Embolien fanden 82% der Embolien zentral, 18% peripher statt. Häufigstes klinisches Symptom einer zerebralen Embolie war mit 38% die Halbseitensymptomatik gefolgt von okulären Symptomen und Aphasie mit jeweils 31%. Die häufigsten klinischen Manifestationen waren kurze TIAs in 57% der Fälle. 37% der Embolien führten zum Erscheinungsbild eines PRIND und 6% führten sogar zu einem dauerhaften Insult.

Abschließend kann vermerkt werden, dass Patienten mit einem Novacor-System in Münster zwar nicht mehr Embolien hatten, wenn aber welche auftraten, waren diese in der Regel schwerwiegender.

El-Banayosy et al. (2) fanden in ihrer Studie heraus, dass neurologische Komplikationen signifikant häufiger bei dem Novacor System auftauchten als bei dem TCI HeartMate System.

In der Multicenter-Studie von Frazier et al. (17) und auch in Untersuchungen von Burton et al. (5) konnte sogar bei keinem der Patienten mit einem TCI-Gerät ein thromboembolisches Ereignis verzeichnet werden.

Das geringere Risiko einer Thrombenentstehung wurde beim TCI-System in seiner, im Gegensatz zu anderen Systemen, inneren Auskleidung des Gehäuses durch eine sog. Pseudointima gesehen. Diese sollte nach Graham et al. (19) eine Bildung von Blutgerinnseln reduzieren. Dieses führte zu dem Konsens, dass die Thromboembolie kein wirkliches Problem mehr für die Unterstützungszeit mit einem TCI-System darstellt. Dieser Schluss widerspricht den Ergebnissen unserer Studie, denn bei den siebzehn Patienten mit einer TCI-Unterstützung stellte neben der Blutung auch die Thromboembolie immer noch eine präsenzte Komplikation dar.

Gründe für das Persistieren dieser Komplikationen nach Implantation wurden in unserer Studie in signifikanten Unterschieden klinischer und laborchemischer Parameter zwischen betroffenen Patienten und denen ohne Komplikation gesucht.

So könnte man aus der hämodynamischen Situation der Komplikationspatienten schließen, dass die Patienten eine Blutung oder auch Embolie erlitten, deren Kreislauf nicht stabil war. Diese Patienten befanden sich offensichtlich in einem noch allgemein reduzierten Zustand nach der OP. Eine Entlastung durch das Unterstützungssystem war noch nicht sichtbar. Der Kreislauf ebenso wie die Hämostase arbeiteten insuffizient. Daher traten vielleicht auch die meisten Komplikationen in der ersten postoperativen Phase auf, wenn sich das Organ-Kreislaufsystem nach der großen OP erst langsam durch das Unterstützungssystem und entsprechende Katecholamingaben wieder erholen musste, dies jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht geschehen war. So hatten Patienten, die bluteten oder embolisierten, eine höhere Eigenherzfrequenz als die Vergleichsgruppe ohne

Komplikation (Diagramme 3.2.1.3.1.1 (S.57)). Zum Zeitpunkt des Auftretens einer Blutung oder einer Thromboembolie waren die Patienten mit durchschnittlich mehr als 100 Schlägen/min tachykard. Eine Steigerung der Eigenherzfrequenz kann hier als Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des koronaren Blutflusses bei noch herzinsuffizienten Patienten gewertet werden. Desweiteren besaßen Patienten mit Blutungen niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte als die beiden anderen Gruppen, was als typisches Zeichen einer bestehenden Hypovolämie, durch bereits vorangegangene große Blutverluste, angesehen werden kann (Diagramme 3.2.1.3.1.2 (S. 58) und Diagramme 3.2.1.3.1.3 (S. 59)).

Insgesamt war bei allen Patienten eine Abnahme des Zentralen Venendrucks im postoperativen Verlauf zu beobachten (Diagramm 3.1.1.4 (S.33)). Der rechte Ventrikel schien sich trotz alleiniger Linksherzunterstützung zu erholen. Allerdings lagen die Werte nach 4 Wochen im Mittel bei den Patienten noch nicht im Normbereich, der bei 2 bis 5 mmHg anzusetzen ist (36). In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die bluteten, einen höheren Zentralen Venendruck besaßen als die Vergleichspatienten (Diagramme 3.2.1.3.1.4 (S. 61)). Wiederum stellten sich Patienten mit Blutungen als die „kreislaufinstabilere“ Gruppe dar. Die Auswurfleistung des rechten Ventrikels war offensichtlich noch nicht ausreichend. Zum anderen könnte sich hier durch den hohen ZVD das Zeichen einer Hypervolämie - durch Volumenüberladungen - bei den Patienten mit Blutungen manifestieren und vielleicht als mögliche Ursache für die erhöhte Blutungsneigung gesehen werden. Patienten, die embolisierten, zeigten dagegen im Vergleich zu den Patienten ohne Embolie leicht geringere ZVD-Werte, die aber, besonders im frühen postoperativen Stadium, ebenfalls leicht oberhalb des Normbereiches lagen. Eventuell spiegelt sich hier die Patientengruppe wieder, die sich am schnellsten in ihrer Herzleistung erholt hat. Patienten mit einer Embolie schienen sich, dem ZVD nach zu schließen, auch durch ein geringeres Blutvolumen auszuzeichnen, was zu dem Schluss verleiten könnte, dass bei ihnen durch Flüssigkeitsverlust und Exsikkose eine höhere Gefahr der Thrombenbildung bestand. Vielleicht liegt eine mögliche Erklärung in einer früheren erhöhten Blutungsneigung. Ein Nachweis dafür konnte allerdings nicht erbracht werden.

Katecholamine wurden bei implantierten Patienten zur Unterstützung des rechten Ventrikels gegeben, da durch das LVAD zunächst nur der linke Ventrikel unterstützt wird. Insgesamt erhielten Patienten die höchsten Dosen im nahen Anschluss an die OP (Diagramme 3.1.1.5 (S. 34)). Nach 28 Tagen war nahezu kein Patient mehr katecholaminpflichtig, was die allgemeine Regeneration des Kreislaufsystems widerspiegelt. Auffallend war, dass nur die Blutungspatienten als einzige Gruppe Noradrenalin und insgesamt am meisten Adrenalin erhielten. Das drückt wiederum ihre allgemeine Organ- und Kreislaufinsuffizienz aus. Bezüglich des Dobutamins konnten keine unterschiedlichen Behandlungsregime zwischen den Gruppen vermerkt werden (Diagramme 3.1.1.6 (S.62/63)).

In diesem Zusammenhang muss auch auf die ermittelte Korrelation der hämodynamischen Parameter (insbesondere des ZVD und der Katecholamine) zur Leberfunktion erwähnt werden (hohe Zentrale Venendrucke und hoher Katecholaminbedarf fielen mit hohen Bilirubinkonzentrationen im Serum zusammen). Der Zentrale Venendruck und der Katecholaminbedarf spiegeln die Funktion des rechten Ventrikels wieder. Der ZVD sinkt mit steigender Auswurfleistung des rechten Ventrikels und je mehr der rechte Ventrikel arbeiten kann, umso weniger Katecholamine müssen verabreicht werden. Durch eine Rechtsherzinsuffizienz aber kann es zu einer Leberstauung mit folgender kongestiver Hepatomegalie kommen. Die Leber wird in ihrer Funktion eingeschränkt und von dieser Einschränkung ist dann auch die Produktion von Gerinnungsparametern betroffen, denn die meisten Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren sowie ihre Inhibitoren werden in der Leber synthetisiert. Störungen der Leberfunktion gehen daher relativ häufig mit Hämostaseveränderungen einher (20).

So konnte im postoperativen Verlauf mit längerer Linksherzunterstützung, parallel zur langsamen Wiederherstellung einer ausgeglichenen hämodynamischen Situation mit Abnahme des ZVD und des Katecholaminbedarfs, eine „Normalisierung“ im Bereich der Leberparameter nachgewiesen werden. Bilirubin, das als Abbauprodukt des Häm einen wichtigen Abbauschritt in der Leber durchläuft, ist ein Parameter der Leberfunktion. Mit zunehmender Tragedauer des Systems zeigte sich so eine sinkende Bilirubin-Gesamt-Konzentration in Serum der Patienten (Diagramm 3.1.2.1

(S. 35)). Ab dem dritten Intervall „Tag 5-14“ lagen die Werte im Normbereich von ≤ 1 mg/dl (50). Die Erholung der Leberfunktion wird deutlich.

Entsprechendes fanden Frazier et al. (17): Durch das Linksherzunterstützungssystem konnte eine signifikante Besserung der Leberfunktion festgestellt werden. Gesamt-Bilirubin-Werte konnten während der Unterstützung um ca. 60% reduziert werden. Nach einem signifikanten kurzen Anstieg nach der Operation fielen sie ab Tag 50 auf Normwerte ab.

Ähnliche Verläufe konnten für die Aspartataminotransferase (GOT) und Alaninaminotransferase (GPT) vermerkt werden (Diagramme 3.1.2.2 (S. 36)). Die Pseudocholinesterase ist ein Enzym, das in der Leber synthetisiert wird und somit auch wieder einen direkten Parameter der Leberfunktion darstellt. In den ersten vier Wochen nach LVAD-Implantation lag ihre Konzentration unterhalb des Normbereichs von 4000-11000 U/l (20). Erst ab dem fünften Intervall schien sich die Leber in ihrer Syntheseleistung zu erholen (Diagramm 3.1.2.3 (S. 37)). Dabei fiel wiederum auf, dass Patienten, die bluteten, durchschnittlich eine geringere PCHE-Konzentration hatten, was offensichtlich einer schlechteren Syntheseleistung der Leber entsprach. Interessanterweise lagen hier auch Patienten mit einer Embolie mit ihrer Konzentration leicht unterhalb der Vergleichsgruppe ohne Komplikation (Diagramme 3.2.1.3.2.3 (S. 65)). Ein kausaler Zusammenhang konnte noch nicht eruiert werden. Beim Quick-Wert (Thromboplastinzeit), dem direkten Maßstab der Gerinnungsfaktorenproduktion der Leber, lagen die Werte vergleichbar mit den oben genannten Leberfunktionsparametern nach ca. vier Wochen im Normbereich zwischen 70-125% (Diagramm 3.1.4.6 (S. 44)). Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen waren nicht ersichtlich.

Zur Darstellung der Nieren- und Ausscheidungsfunktion wurde das Serumkreatinin und der Serumharnstoff bestimmt. Eine Erhöhung beider Parameter ist ein Zeichen eines durch niedrigen arteriellen Perfusionsdruck verursachten prärenalen Nierenversagens (56). Beim Harnstoff zeigten alle Patienten während der gesamten Beobachtungsphase Normwerte von 10-50 mg/dl (12) (Diagramm 3.1.3.2 (S. 39)) und eine „normale“ Kreatininkonzentration von 0,6-1,36 mg/dl (12) (Diagramm 3.1.3.1 (S. 38)), was auf eine rasche Regeneration der Nierenfunktion schließen ließ.

Auch Untersuchungen von Frazier et al. (17) zeigten, dass sich die Nierenfunktion nach Implantation verbesserte, allerdings weniger offensichtlich als die Leberfunktion. Burton et al. (5) konnten eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion anhand der Kreatininwerte ermitteln.

Zwischen den Gruppen konnten keine Unterschiede bezüglich des Serumkreatinins und Serumharnstoffs festgestellt werden, so dass der Niere bei der Ursachenforschung einer Blutung oder Embolie weniger Beachtung geschenkt wurde. In der Untersuchung des angewandten Antikoagulationsmanagements fiel auf, dass die Patienten mit Blutungen zum Zeitpunkt ihrer Blutung überraschenderweise deutlich weniger Heparin-IE bekamen als die anderen beiden Gruppen (Diagramme 3.2.1.3.4.3 (S. 71)). Man könnte diese nun zuerst paradox erscheinende Tatsache durch eine frühzeitige Intervention der Behandler erklären, die bei ersten Anzeichen einer Blutung die Heparinkonzentration deutlich reduzierten. Bei der Acetylsalicylsäure konnte kein einheitliches Behandlungsregime erkannt werden. ASS-Gaben erfolgten sporadisch (Diagramm 3.2.1.3.4.4 (S.72)).

Dagegen konnten hochdosierte Plättchenaggregationshemmer wie ASS in einer Studie von Schmid et al. (62) das Vorkommen von Thromboembolien bei Novacor-Patienten verringern. In einer weiteren Studie über 38 Novacor-Patienten von Schmid et al. (61) sollten inadäquate Antikoagulation mit Heparin und Phenprocoumon eine führende Rolle bei der Entstehung von Thromboembolien gespielt haben, da eine PTT von weniger als 60 Sekunden oder ein INR mit weniger als 2,5 in 48% der Thromboemboliefälle nachgewiesen werden konnte. Entgegen der Erkenntnisse von Schmid et al. (60, 61), dass Thromboembolien heutzutage meist Folge einer inadäquaten Antikoagulation seien, konnten in dieser Studie keine offensichtlichen Unterschiede in der Antikoagulation unter den 17 TCI-Patienten, die entweder bluteten, embolisierten, oder keine Komplikation hatten, erfasst werden. Vergleiche der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT) als Laborparameter zur Überwachung der Heparintherapie ergaben keine differenten Werte (Diagramme 3.2.1.3.4.5 (S. 73)). Diese Tatsache könnte zu der Annahme führen, dass Thromboembolien beim TCI-System im Gegensatz zu anderen Systemen, wie z.B. dem Novacor, nicht nur in Abhängigkeit der Antikoagulation entstehen. Eine Ursache für die in unserer Studie nachgewiesenen Embolien könnte vielleicht in der Arbeitsweise des TCI liegen, bei

der durch das Aufeinanderschnellen der Endplatten das Blut sehr schnell auch gegen einen hohen peripheren Widerstand in den Kreislauf gepresst wird. Möglicherweise kommt es dabei zu Verwirbelungen, die das Risiko einer Thrombenentstehung erhöhen.

Auch konnten Di Bella et al. (11) in ihrer Untersuchung von 36 Novacor-Patienten keine Korrelation zwischen cerebrovaskulären Events und Koagulationsparametern, unterschiedlichen Antikoagulationsprotokollen, Konzentrationen an Plättchenaggregationshemmern oder Implantationsmethoden finden.

Thrombozyten spielen eine zentrale Rolle in der zellulären Blutgerinnung. Einige Tage nach der OP sanken bei den Patienten dieser Studie die Thrombozytenzahlen auf durchschnittlich ca. 100 Tausend/ μl ab und lagen damit unterhalb des Normbereiches von 150 000-400 000/ μl . Verantwortlich dafür waren wahrscheinlich die erheblichen Blutverluste in der ersten postoperativen Phase oder vielleicht eine direkte Schädigung der Thrombozyten durch das TCI-Gerät. Nach den ersten fünf Tagen erholten sich die Thrombozytenzahlen wieder und lagen dann im Normbereich (Diagramm 3.1.4.8 (S. 45)) (50).

Koul et al. (33) fanden in ihrer Studie heraus, dass die Thrombozytenzahlen im Plasma ihrer 16 Patienten nach Implantation knapp unterhalb des Normwertes verblieben. Jeevanandam et al. (27) bewiesen, dass Patienten mit einem HeartMate durch ihre leicht erhöhte intravaskuläre Koagulationsaktivität konstant einen höheren Verbrauch an Blutplättchen hatten.

Patienten mit Blutungen hatten im Vergleich zu den Patienten, die embolisierten oder keine Komplikation hatten, verringerte Thrombozytenzahlen, die aber immer noch knapp oberhalb des Normbereiches lagen (Diagramme 3.2.1.3.4.8 (S. 75)). Für die niedrigeren Thrombozytenzahlen könnten unter anderem schon vorausgegangene starke Blutungen, Infektion oder Sepsis mit einer folgenden Verbrauchskoagulopathie verantwortlich gewesen sein oder z.B. medikamentös-toxisch heparininduzierte Thrombopenien. Emboliepatienten hingegen wiesen höhere Zahlen als die Normpatienten auf, die sich z.T. über den Normwerten befanden. Thrombozytosen, d.h. reaktive vorübergehende Vermehrungen der Thrombozytenzahlen im Blut, treten z.B. auch nach größeren Blutverlusten nach der OP, bei Entzündungen oder Thrombozytolyse durch das TCI-Gerät auf.

In der Analyse der Infektionsparameter konnte ein Zusammenhang zwischen den Komplikationen Blutung / Thromboembolie und vorherrschenden Infektionscharakteristika nachgewiesen werden. Liegt eine schwere Infektion oder Sepsis vor, kann es im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie zu schweren Störungen im Blutgerinnungssystem kommen. Andererseits können auch Blutungen zur Produktion einer Reihe von Infektionsparametern führen. Bei Patienten mit Blutung muss beachtet werden, dass sie die Patientengruppe darstellen, die nach Meinung einiger Autoren (22, 61) eine relativ schlechte Prognose aufweisen, da Blutungen häufig erneute Eingriffe nach sich ziehen, die zu neuen Komplikationen wie Infektion oder Thromboembolien führen können. Bei Blutungen wurden häufig Revisionen notwendig, was durch das ständig neue Setzen einer OP-Wunde oder eines OP-Traumas die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Infektion erhöhte. Als Beispiel diene ein Patient, der sich in der frühen postoperativen Phase am häufigsten, nämlich sechs mal, einer Rethorakotomie unterziehen musste. Dieser Patient hatte in den darauffolgenden Wochen häufiger mit Infektionen zu kämpfen als Patienten, die keine oder nur eine Revision benötigt hatten.

Sowohl Patienten mit Blutungen als auch Patienten mit Embolien wiesen höhere Temperaturwerte auf als die Patienten ohne Komplikation (Diagramme 3.2.1.3.5.1 (S.76)). Hier könnte sich die oben vermutete Verbindung zwischen Hämostasestörungen und dem Vorliegen von Infektionsreaktionen bestätigen. Bei Patienten, die bluteten, könnten große Hämatome oder Transfusionen mit körperfremden Eiweißen entsprechende Pyrogene aktiviert haben, die dann zur sog. Sollwertverstellung der Körpertemperatur im Hypothalamus führten. Andererseits könnte es, eher hypothetisch gesehen, bei hohen Temperaturen zu einem großen Flüssigkeitsverlust mit anschließender Exsikkose gekommen sein, was wiederum eine Thrombenentstehung begünstigt haben könnte. Dieser Zusammenhang der Entzündungsreaktionen mit Störungen der Hämostase zeigt sich auch in folgenden Parametern. Beim C-reaktiven Protein wurde in den ersten vier Wochen der Eindruck vermittelt, dass Patienten mit Blutungen relativ zu den Normpatienten höhere CRP-Konzentrationen besaßen. Nach den ersten vier Wochen ergab sich das Bild, dass Patienten mit einer Embolie insgesamt die höchsten CRP-Konzentrationen aufwiesen (Diagramme 3.2.1.3.5.2 (S. 77)). Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Bestimmung

des Interleukin 6. Wie erwartet hatten Patienten mit Blutungen erhöhte Interleukin 6 - Werte, was durch oben bereits genannte Aspekte begründet werden kann (Diagramme 3.2.1.3.5.3 (S. 79)). Bezüglich der Leukozyten wiesen die Patienten mit einer Komplikation wie der Blutung oder Thromboembolie höhere Zahlen als die Normvergleichsgruppe auf (Diagramme 3.2.1.3.5.4 (S.78)).

4.2 LVAD-bedingte Infektion

Infektionen stellen in der LVAD-Implantation immer noch ein ernst zunehmendes Problem dar. Eine systembedingte Infektion bestand in dieser Studie, wenn neben positiven Kulturen an der Blutpumpe, Erhöhung der weißen Blutkörperchen, Notwendigkeit der antimikrobiellen Behandlung und Fieber die Diagnose eines behandelnden Arztes im Krankenblatt vermerkt wurde.

TCI-implantierte Patienten hatten das höchste Risiko eine Infektion zu erleiden im postoperativen Intervall „Tag 6-14“. In diesem Zeitraum wiesen 30% (5 von 17) der Patienten eine klinisch manifeste LVAD-bedingte Infektion auf. Anschließend nahm die Häufigkeit mit zunehmender Tragedauer des Systems ab (Diagramm 3.2.2.1.1 (S. 84)). Im Vergleich zu den Komplikationen Blutung und Thromboembolie lag die Infektion mit ihrer Häufigkeit unter dem Niveau der Blutung und ca. auf einer Häufigkeitsstufe mit den Embolien (Diagramm 3.2.2.1.2 (S. 85) und Diagramm 3.2.1.1.2 (S. 52)). In dieser Studie zeigte sich, dass erst nach ca. 1 Woche Infektionsreaktionen klinisch manifest wurden.

Die Austrittsstelle des Steuerkabels als Erregereintrittspforte stellte sich als besonders anfällig heraus und bedurfte einer besonders intensiven Pflege mit täglichem Verbandswechsel. Mit 64% waren die Steuerkabel - / Wundinfektionen die häufigsten Infektionsformen. In 27% der Fälle kam es zu einer Tascheninfektion. Nur 9% aller Infektionen führten zu einer Sepsis.

In der ähnlich aufgebauten Studie von Asfour et al. über 60 Novacor-Patienten in Münster ergab sich die größte Häufigkeit auftretender Infektionen für den Zeitraum „Tag 2-5“. Zu diesem Zeitpunkt hatten 5% (3 von 60) der Patienten eine entsprechende Infektion. Insgesamt schienen Patienten mit einem Novacor-System weniger anfällig für Infektionen zu sein als die TCI-Patienten, deren Häufigkeitsrate durchschnittlich die der Novacor-Patienten um das zwei- bis dreifache überstieg. Beim Novacor waren 49% aller Infektionen auf das Steuerkabel beschränkt, in 38% der Fälle kam es zu einer Tascheninfektion, in 13% zu einer Sepsis. Der Vergleich

mit anderen Studien stellt sich relativ schwierig dar, da häufig unterschiedliche Definitionen für die Komplikationen verwendet wurden.

Auch Untersuchungen von Banayosy et al. (2) ergaben, dass unter den implantierbaren Systemen das HeartMate anfälliger für eine Infektion zu sein scheint als das Novacor. Eine mögliche Ursache dafür sieht man heute in der Arbeitsweise des TCI-Systems. Durch die Rotationsbewegung der Pumpe kommt es zu einer stärkeren Interaktion des Pumpgehäuses mit dem umliegenden Gewebe und dabei zu einer erhöhten Sekretion, die wiederum ein erhöhtes Infektionsrisiko darstellt.

In einer Multicenterstudie von Frazier et al. (17) erfuhren 25% (9 von 34) der Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 324 Tagen eine über das System vermittelte Infektion. Eine Infektion wurde in beiden Studien definiert durch das Vorliegen eines positiven Kulturnachweises auf der Pumpe, erhöhter Leukozytenzahl (>12000 /ml) und Fieber ($>38,5$ °C) in Kombination mit einer erforderlichen antimikrobiellen Therapie.

Sun et al. (67) fanden insgesamt bei 54% (51 von 95) ihrer Patienten eine Infektion. Von diesen waren wiederum 27% systembezogen, deren Mehrheit wieder Steuercabelinfektionen waren.

Nach Tjan et al. (69) waren Infektionen durch Systemkontaminationen und Bakteriämien ernste Komplikationen nach Implantation eines Langzeitunterstützungssystems. In ihrer Studie hatten 4,5% (3 von 66) der Patienten schwere Wundkomplikationen mit Nekrosen der abdominalen und thorakalen Wand. Bei Springer et al. (65) tauchten bei 14% der Patienten systembedingte Infektionen auf. Eine Infektion äußerte sich ebenfalls in Fieber über 38°C , Leukozytenzahlen über $12\ 000$ /ml und einer notwendigen antimikrobiellen Therapie.

Nach McCarthy et al. (38, 39) erlitt tatsächlich jeder dritte Patient eine chronische Besiedlung des Unterstützungssystems, die sich jedoch durch Antibiotikagabe beherrschen ließ, chirurgische Interventionen (z.B. Verlagerung der Kabelaustrittsstelle) waren selten. Prophylaktische Antibiotikaprotokolle waren dabei uneinheitlich (23).

In Münster wird die perioperativ begonnene Antibiose bis zur Entfernung der Thoraxdrainagen fortgesetzt. Die Austrittsstelle des Steuercabels bekommt eine intensive Pflege mit täglichem Verbandswechsel. Eine entsprechende Fixierung mit

Pflastern soll Zug und Unruhe im Bereich der Wunde vermeiden. Die relativ geringe Inzidenz der Infektionen in Münster im Vergleich zu anderen Zentren bestätigt dieses Management.

Sun et al. (67) therapierten ihre Steuerkabelinfektionen anfänglich mit parenteraler und anschließend oraler Antibiotikagabe. Lokalanthibiotika wurden direkt dem Steuerkabel aufgebracht. Tascheninfektionen wurden mit Drainage und Verschluss durch Muskellappen, unterstützt durch systemische Antibiotikagaben, behandelt. Sie sahen in Modifikationen des Steuerkabels bzw. in den total implantierbaren LVAD-Systemen eine Zukunft.

El-Banayosy et al. (3) glaubten, dass ein präoperatives Screening für *Staphylococcus aureus* und entsprechende Prophylaxe, Stabilisierung des Steuerkabels und das Festhalten an bestimmten Behandlungsstrategien diese Komplikation in den Griff bekommen könnten.

Nach Holmann et al. (25) blieben eine optimale OP-Technik zusammen mit optimaler Wundpflege, angepasster prophylaktischer Antibiotikagabe und Vermeidung von Infektion durch „indwelling“ Katheter die praktischen Mittel, das Risiko einer LVAD-bedingten Infektion zu verringern.

Nach Tjan et al. (69) waren in der Regel auch schwere Infektionen durch entsprechende Maßnahmen in den Griff zu bekommen. Nach ihnen könnten diese Patienten auch ohne Einschränkung einer Herztransplantation unterzogen werden.

In unserer Ursachenforschung zeigten Patienten mit und ohne Infektion signifikant unterschiedliche klinische und laborchemische Parameter. Patienten mit einer nachgewiesenen Infektion hatten insgesamt höhere Eigenherzfrequenzen und einen höheren systolischen Blutdruck (Diagramm 3.2.2.3.1.1 (S.86) und Diagramm 3.2.2.3.1.2 (S.87)). Der Anstieg dieser hämodynamischen Parameter erschien typisch für das Vorliegen eines Entzündungsprozesses. Die Kräfte des Körpers wurden mobilisiert, den entsprechenden Auslöser bzw. Erreger zu bekämpfen.

Die Leber schien eine eher untergeordnete Rolle bei der Infektion zu spielen. Unterschiedliche Verteilungen bei den Leberparametern waren zwischen Infektionspatienten und den Normpatienten nicht aufzuzeigen.

Zwischen den beiden Vergleichsgruppen konnten keine unterschiedlichen Serumkreatinin- oder Serumharnstoffkonzentrationen nachgewiesen werden, so dass auch der Niere bei der Untersuchung der Ursache der Infektion weniger Beachtung geschenkt wurde.

Patienten mit einer Infektion zeigten insgesamt höhere Blutverluste als Patienten ohne Infektion (Diagramme 3.2.2.3.3.2 (S. 95)). Hier verdeutlicht sich die auch schon im vorherigen Abschnitt gemachte Vermutung, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Blutungskomplikationen und einer systembedingten Infektion besteht.

In der Korrelationsanalyse konnte bewiesen werden, dass Patienten, die mehr bluteten und mehr Blutkonzentrate bekamen, signifikant höhere Interleukin 6 -Werte, höheres C-reaktives Protein im Serum und mehr Leukozyten im Plasma zeigten. Wie bereits oben erwähnt machten häufige starke Blutungen zahlreiche Folgeeingriffe, wie Rethorakotomien oder Revisionen erforderlich. Das erneute Setzen einer OP-Wunde und das erneute OP-Trauma erhöhten die Wahrscheinlichkeit, dass es an diesen Stellen zu einer bakteriellen Besiedlung und damit Infektion kam (22, 61). Anhand eines Patientenbeispiels (Kapitel 4.1 (S.116)) konnte dies unterlegt werden.

Aus diesem Grund sahen Autoren wie Tjan et al. (71), Schmid et al. (61) und Herrmann et al. (22) in der Blutung eine Komplikation mit eher ungünstiger Prognose. Andererseits konnte es auch im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie nach schwerer Infektion oder Sepsis zu schweren Störungen im Blutgerinnungssystem mit starken Folgeblutungen kommen.

Bezüglich der Antikoagulation mit Heparin und ASS und dem Kontrollwert, der PTT, konnte kein unterschiedliches Behandlungsregime ausgemacht werden. Differenzen bei den Thrombozytenzahlen bestanden ebenfalls nicht.

Entsprechend der Definition der Infektion (Kapitel 2.2.1.3 (S. 24)) fielen alle untersuchten Infektionsparameter bei den Patienten mit diagnostizierter Infektion erwartungsgemäß höher aus als bei den komplikationslosen Patienten. Dabei muss erwähnt werden, dass einige Patienten, die, nach unserer Definition der Infektion, nicht zu den Infektionspatienten gehörten, ebenfalls sehr hohe Temperaturen, CRP-Werte, IL 6-Werte und Leukozytenzahlen aufwiesen (Diagramme 3.2.2.3.5.1-4 (S. 95-98)). Dieses könnte zum einen als Reaktion des Körpers auf die große implantierte Fläche der Pumpe gewertet werden oder zum anderen dadurch erklärt werden, dass

Patienten andere systemunabhängige Infektionen in weiteren Körperregionen (z.B. der Lunge) hatten.

4.3 TCI-Unterstützung im Laufe der Zeit

Das erste TCI HeartMate wurde in Münster 1996 implantiert. Es stellte sich bei unseren Untersuchungen die Frage, ob im Laufe der Jahre 1996 bis 2000 eine Entwicklung oder ein Lernprozess in der systematischen Behandlung dieser Patienten stattgefunden hatte. Im Vergleich der beiden Zeiträume 1996/1997 und 1998-2000 konnte vermerkt werden, dass im zweiten Beobachtungszeitraum prozentual gesehen mit 63% (5 von 8) fast doppelt so viele Patienten einer Herztransplantation zugeführt werden konnten wie im ersten Zeitraum mit 33% (3 von 9), in dem prozentual doppelt so viele Patienten verstarben. Dieses Faktum verleitet zu der Annahme, dass ein Lernprozess in der Behandlung bzw. im Management der LVAD-Patienten stattgefunden hatte, dass sich im Behandlungsregime innerhalb der Jahre neue Konzepte erschlossen hatten bzw. angewendet wurden, die ein verbessertes Leben oder Überleben ermöglichten.

Im Vergleich der postoperativ auftretenden Hämostasestörungen Blutung und Embolie lieferte diese Studie das Ergebnis, dass es im Laufe der Zeit von 1996/1997 bis 1998-2000 gelungen war, die frühen postoperativen Embolien zu reduzieren. Gleichzeitig nahmen aber auch die Häufigkeiten der frühen postoperativen Blutungen zu (Diagramm 3.3.2 (S. 103)). Daraus könnte man schließen, dass später die Tendenz dahin ging, früh postoperativ „mehr Antikoagulation zu betreiben“, durch z.B. höhere frühe Heparindosen bzw. Thrombozytenaggregationshemmer. Differenten Heparindosen in den beiden Zeiträumen konnten allerdings in dieser Studie nicht bewiesen werden. Für die späten Embolien ab ca. 4 Wochen post OP wurde kein Rückgang verzeichnet, so dass sich hier noch keine deutlich anderen Konzepte durchgesetzt haben können.

Frühe Infektionen bis ca. 4 Wochen post OP waren zwischen 1998-2000 prozentual auf ein Drittel zurückgegangen (Diagramm 3.3.3 (S.104)). Neuere OP-Techniken, systematische Antibiose, eine sorgfältigere Wundpflege mit täglichem

Verbandswechsel und einer Steuerkabelfixation, die für Ruhe im Wundbereich sorgte, schienen dafür verantwortlich zu sein.

Springer et al. (65) beobachteten bei ihren Patienten mit einem langen Aufenthalt auf der Intensivstation ein größeres Infektionsrisiko. Diese Vermutung ließ sich auch durch diese Studie bestätigen. Zwischen 1998-2000 waren die Patienten durchschnittlich mit 8 (± 9) Tagen kürzer auf der Intensivtherapiestation als noch zwischen 1996/1997 mit 23 (± 24) Tagen. Der Intensivpatient ist aufgrund seines Grundleidens in der physiologischen Infektionsabwehr beeinträchtigt. Die für die Intensivmedizin typischen Maßnahmen stellen wegen ihrer Invasivität ein hohes Infektionsrisiko dar (18).

Ab ca. acht Wochen nach der OP hatte sich die Zahl der Infektionen 1998-2000 leicht gegenüber denen von 1996/1997 erhöht (Diagramm 3.3.3 (S.104)). Dabei muss beachtet werden, dass mehr Patienten zwischen 1998-2000 die Normalstation und auch die ambulante Betreuung erreichten und es dort bei eventuell nachlassender Pflege eher wieder zu einer Infektion, v.a. im Bereich des Steuerkabels, kommen konnte. Im Zeitraum von 1998-2000 erreichten 63% (5 von 8) die Normalstation und 50% (4 von 8) die ambulante Betreuung, während von 1996/1997 44% (4 von 9) auf die Normalstation und nach Hause entlassen werden konnten.

4.4 Fazit

Linksventrikuläre Unterstützungssysteme wie das TCI HeartMate sind noch weit davon entfernt perfekt zu sein. Schwerwiegende Komplikationen gefährden das Überleben und schränken die Qualität des Lebens der implantierten Patienten ein (31, 51, 61). Trotz der zum Teil immer noch unbefriedigenden Komplikationsraten muss man sich in Erinnerung rufen, dass man es mit einer extrem „kranken“ Patientengruppe zu tun hat (61), die ohne eine Linksherzunterstützung eine sehr kurze verbleibende Lebensdauer aufweist. Zwischen 1998-2000 überlebten immerhin 67% dieser Patienten und konnten einer Herztransplantation zugeführt werden.

Da es sich bei dieser Studie nur um eine sehr kleine Patientengruppe von 17 Patienten handelt, sollen die ermittelten Ergebnisse nur mit Vorsicht auf einen großen Patientenpool übertragen werden. Trotzdem können einige Denkanstöße gegeben werden.

Die Probleme der frühen postoperativen Blutung einerseits und der Thromboembolie andererseits sind auch heute nach mehrjähriger Erfahrung immer noch nicht gelöst. Im Antikoagulations-Management scheint noch keine „Patent-Lösung“ gefunden. Diese Studie zeigt, dass in der Vermeidung der Hämostasestörung nicht nur auf allgemeine Parameter wie Dosierung der Heparinmedikation, PTT oder ASS-Medikation geachtet werden sollte. Wichtig erscheint eine schnellstmögliche Wiederherstellung eines stabilen Kreislaufes, da der instabile Kreislauf nach der Operation sich als einer der größten Risikofaktoren zum Erleiden einer Komplikation darstellte. Durch das TCI HeartMate wird nur der linke Ventrikel unterstützt. Die Auswurfleistung des rechten Ventrikels ist anfänglich meist noch nicht ausreichend. Darum sollte eine Therapie der Rechtsherzinsuffizienz im Vordergrund stehen, z.B. durch eine positiv inotrope Medikation mit Dopexamin und Epinephrin. Weiterhin sollte ein möglichst niedriger PVR durch periphere vaskuläre Dilatation mit NO und einer Vorlastsenkung in Kombination mit Vermeidung von Volumenüberladungen angestrebt werden. Nur so können sich auch alle weiteren Organe erholen, insbesondere die Leber, die in der Hämostase eine zentrale Rolle spielt.

Dementsprechend sollte auch den Leberfunktionsparametern ausreichend Bedeutung beigemessen werden.

Ebenfalls darf der ermittelte Zusammenhang bestehender Hämostasestörungen (insbesondere der Blutung) und auftretender Infektionen nicht vernachlässigt werden. Bei der Bekämpfung der Infektion scheint man sich auf dem richtigen Weg zu befinden. Gängige Infektionsparameter zeigten sich hilfreich, die Diagnose einer Infektion zu stellen. Neuere OP-Techniken, systematische Antibiose, täglicher Verbandswechsel und eine Steuerkabelfixation, die für Ruhe im Wundbereich sorgt, schienen zum Rückgang der Inzidenz systembedingter Infektionen zu führen.

Die Anwendung eines starren Schemas in der Behandlung der implantierten Patienten sollte durch eine individuelle Betrachtung des einzelnen Patienten unter Berücksichtigung vieler eigentlich einfacher Parameter erfolgen. Nur so ist eine optimale adäquate Therapie und ein entsprechendes Leben bzw. Überleben möglich.

Eine weitere Zukunft wird in anderen Unterstützungssystemen wie dem DeBakey/MicroMed-System gesehen, das zur Zeit in Münster implantiert wird. Im Gegensatz zu den anderen Systemen weist es keine Pumpkammer im eigentlichen Sinne auf, sondern besteht aus einem Impeller, der sich mit 7500 bis 10000 U/min dreht und erstaunlicherweise keine signifikante Hämolyse verursacht (56). Klinische Ergebnisse werden sich zeigen. Das Kunstherz im engeren Sinne (TAH = total artificial heart), d.h. ein implantierbares biventrikuläres System, hat bislang keinen nennenswerten klinischen Stellenwert erreicht, da die Komplikationsraten als zu hoch angesehen wurden (10, 33). Mittlerweile sind neuere Systeme, wie z.B. das Lion Heart, entwickelt. Ob sie sich durchsetzen können, bleibt abzuwarten.

5 Literaturverzeichnis

- 1 Argenziano M, Catanese KA, Moazami N, et al. (1997) The influence of infection on survival and successful transplantation in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 16:822-31
- 2 Banayosy AE, Arusoglu L, Kizner L, Tenderich G, Minami K, Inoue K, Körfer R (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* 119:5817
- 3 Banayosy AE, Deng MC, Loisanse DY, Vetter H, Grouda E, Loebe M, Viganò M (1999) The European experience of Novacor left ventricular assist (LVAS) therapy as a bridge to transplant: a retrospective multi-centre study. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 15:835-841
- 4 Burton NA, Lefrak EA, Macmanus Q, Hill A, Marino JA, Speir AM, Akl BF, Albus RA, Massimiano PS (1993) A Reliable Bridge to Cardiac Transplantation: The TCI Left Ventricular Assist Device. *Ann Thorac Surg* 55:1425-31
- 5 Classen M, Diehl V, Kochsiek K (1998) *Innere Medizin*, 4. Auflage, Urban & Schwarzenberg Verlag, München Köln Würzburg
- 6 Cohn JN, Levine B, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T (1984) Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 311:819-823
- 7 Cooley DA, Loitta D, Hallmann GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD (1969) Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am J Cardiol* 24:723-730
- 8 Deng MC, Erren M, Tamminga N, Tjan TDT, Werntze B, Zimmermann P, Weyand M, Hammel D, Möllhoff T, Scheld HH (1999) Ventricular assist system support is associated with persistent inflammation and temporary

immunosuppression. *Thorac Cardiovasc Surg* 47(suppl):326-331

- 9 Deng MC, Weyand M, Hammel D, Schmid C, Kerber S, Schmidt C, Breithardt G, Scheld HH (1998) Selection and outcome of ventricular assist device patients: The Münster experience. *J Heart Lung Transplant* 17:817-825
- 10 De Vries WC (1988) The permanent artificial heart: four case reports. *JAMA* 259:849-859
- 11 Di Bella I, Pagani F, Banfi C, Ardemagni E, Capo A, Klersy C, Vigano M (2000) Results with the Novacor assist system and evaluation of long-term assistance. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 18:112-116
- 12 Dormann A, Wege T, Grünewald T (1999) *Light + Faden Laborwerte*, 2. Auflage, Urban und Fischer, München Jena Ulm
- 13 Farrar DJ, Lawson JH, Litwak P, Cederwall G (1990) Thoratec VAD System as a bridge to heart transplantation. *J Heart Transplant* 9:415-423
- 14 Farrar DJ, Thoratec Ventricular Assist Device Principal Investigators (1994) Preoperative predictors of survival in patients with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 9:13:93-101
- 15 Frazier OH (1993) Chronic left ventricular support with a vented electric assist device. *Ann Thorac Surg* 55:273-275
- 16 Frazier OH, Macris MP, Myers TJ, Duncan JM, Radovancevic B, Parnis SM, Cooley DA (1994) Improved survival after extended bridge to cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 57:1416-1422
- 17 Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, et al. (1992) Multicentre clinical evaluation of the HeartMate 1000IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 53:1080-1090
- 18 Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M (1989) Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 13:1534

- 19 Graham TR, Dasse KA, Coumbe A, et al. (1992) Neo-intimal development on textured biomaterial surfaces during clinical use of an implantable left ventricular assist device. *J Cardiac Surg* 7:203-207
- 20 Greiling, Gressner (1995) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3.Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart New York
- 21 Harms V (1998) *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*, 7. Auflage, Harms Verlag, Kiel-Mönkeberg
- 22 Herrmann M, Weyand M, Greshake R, von Hiff C, Proctor RA, Scheld HH, Peters G (1997) Left ventricular assist device infection is associated with increased mortality but is not a contradiction to transplantation. *Circulation* 95:814-817
- 23 Hill JD (1993) Proceedings of the circulatory report 1991 STS Symposium 1991: Part III: Infections-prophylaxis and treatment. *Ann Thorac Surg* 55:217-221
- 24 Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D (1993) Survival after the outset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 88:107-115
- 25 Holman WL, Skinner JL, Waites KB, Benza RL, McGiffin DC, Kirklin JK (1999) Infection During Circulatory Support With Ventricular Assist Devices. *Ann Thorac Surg* 68:711-6
- 26 Institute of Medicine, Washington, DC (1991) In: Hogness JR, Van Antwerp M (eds) *The artificial heart: prototypes, policies, and patients*. National Academic press
- 27 Jeevanandam V (1996) Updates anticoagulation: bleeding management. Ninth Annual HeartMate Investigators` and Users` Meeting. Scotsdale, A2, Octobre 17-19 4996. Woburn, MA: TCI Thermo Cardio-Systems Inc
- 28 Joyce LD, Johnson KE, Pierce WS (1986) Summary of the world experience with clinical use of total artificial hearts as heart support devices. *J Heart Transplant* 5:229-235
- 29 Kappler J, Ziesche S, Nelson J (1986) Reproducibility of hemodynamic and gas exchange data during exercise in patients with stable congestive heart failure. *Heart Failure* 4:157-163

- 30 Keogh AM, Freund J, Baron DW, Hickie JB (1988) Timing of cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 61:418-422
- 31 Kormos RL, Borovetz HS, Gasior T, Antaki JF, Armitage JM, Pristas JM, Hardesty RL, Griffith RP (1990) Experience with univentricular support in mortally ill cardiac transplant candidates. *Ann Thorac Surg* 49:261-272
- 32 Kormos RL, Murali S, Dew MA, Armitage JM, Hardesty RL, Borovetz HS, Griffith BP (1994) Chronic mechanical circulatory support: rehabilitation, low morbidity, and superior survival. *Ann Thorac Surg* 57:51-58
- 33 Koul B, Solem JO, Stehen S, Casimir-Ahn H, Granfeldt H, Lönn UJ (1998) HeartMate Left Ventricular Assist Device as Bridge to Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg* 65:1625-30
- 34 Lee WH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, Laks H, Walden JA (1993) Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 72:672-676
- 35 Lee WH, Packer M (1986) Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 73:257-267
- 36 Likoff MJ, Chandler SI, Kay HR (1987) Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 59:634-638
- 37 Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR (1991) Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 83:778-783
- 38 McCarthy PM, James KB, Savage RM, Vargo R, Kendall K, Harasahi H, Hobbs RE, Pashkow FJ, Implantable LVAD Study Group (1994) Implantable left ventricular assist device. Approaching an alternative for end-stage heart failure. *Circulation* 90(part2):83-86
- 39 McCarthy PM, Sabik JF (1994) Implantable circulatory support devices as a bridge to heart transplantation. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 6:174-180

- 40 McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971) The natural history of heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285:1441-1446
- 41 Moroney DA, Vaca KJ (1995) Infectious complications associated with left ventricular assist devices. *Am J Crit Care* 4:204-209
- 42 Murali S (1999) Mechanical circulatory support with the Novacor LVAS: world wide clinical results. *Thorac Cardiovasc Surg* 47(suppl 2):321-325
- 43 Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Schmid C, Mackay TG, Scheld HH, Ringelstein EB (1996) Clinical relevance of intracranial microembolic signals in patients with left ventricular assist devices. *Stroke* 27:891-896
- 44 Norman JC, Cooley DA, Kahan BD, Keats, AS, Massin EK, Solis RT, Luper WE, Brook MI, Klima T, Frazier OH, Hacher J, Duncan JM, Dasco CC, Winston DS, Reul GJ (1978) Total support of the circulation of a patient with postcardiotomy stone heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet* 1:1123-1127
- 45 O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR (1992) Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow up. *Circulation* 86:1061-1079
- 46 Poirier VL (1997) The heartmate left ventricular assist system: worldwide clinical results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 119(Suppl):39-44
- 47 Poirier VL (1999) Worldwide experience with the TCI HeartMate System: issues and future perspective. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 47(suppl 2):316-320
- 48 Portner PM (1993) A totally implantable heart assist system: the Novacor program. In: Akutsu T, Koyanagi H (eds) *Heart replacement*, Springer, Tokyo
- 49 Portner PM, Oyer PE, McGregor CG, Baldwin JC, Ream AK, Wyner J, Zusman DR, Shumway NE (1985) First human use of an electrically powered implantable ventricular assist system (abstr). *Artif Organs* 9:36

- 50 Pschyrembel (1994) Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, de Gruyter, Berlin New York
- 51 Quaini E, Pavić A, Chieco S, Mambrito B (1997) The converted Action Heart European registry on clinical application of mechanical circulatory support systems: bridge to transplant. The Registry Scientific Committee. Eur J Cardiothorac Surg 11:182-8
- 52 Radovancevic B, Frazier OH (1992) Implantation technique for the HeartMate left ventricular assist device. J Card Surg 7 :203-207
- 53 Ramasamy N, Portner PM (1993) Novacor LVAS: results with bridge to transplant and chronic support (state-of-the-art-review). Cardiac Surg 7:363:376
- 54 Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thieme G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P (1996) Report of the 1995 World Health Organization / International society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 93:841:842
- 55 Roskamm H, Reindell H (1989) Herzkrankheiten, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, S.449
- 56 Scheld HH, Deng MC, Hammel D, Schmid C (2000) Leitfaden Herztransplantation, 2. Auflage, Steinkopf Verlag, Münster
- 57 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
- 58 Schmid C, Deng MC, 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
- 59 Schmid C, Hammel D, Deng MC, Weyand M, Baba H, Tjan TD, Drees G, Roeder N, Schmidt C, Scheld HH (1999) Ambulatory care of patients with left ventricular assist devices. Circulation 100(19Suppl):II224-228
- 60 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(5):260-262
- 61 Schmid C, Weyand M, Nabavi DG, et al. (1998) Cerebral and systemic embolization during left ventricular support with the Novacor N100 device. *Ann Thorac Surg* 65:1703-1710
- 62 Schmid C, Wilhelm M, Rothenburger M, Nabavi D, Deng MC, Hammel D, Scheld HH (2000) Effect of high dose platelet inhibitor treatment on thromboembolism in Novacor patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 17:331-335
- 63 Schwartz A (2000) *Neurologie systematisch*, 2.Auflage, UNI-Med Verlag, Bremen
- 64 Smith W (1985) Epidemiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 55:3A-8A
- 65 Springer WE, Wasler A, Radovancevic B, Myers T, Odegaard P, Macris MP, Frazier OH (1996) Retrospective Analysis of Infection in patients undergoing support with left ventricular assist system. *ASAIO Journal* 42:M763-M765
- 66 Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton MA, Lau M, Chelirnski-Follick C, Morguchi J, Walden J (1990) Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection factor <20% secondary to ischemic or non ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 6:1348-1354
- 67 Sun BC, Catanese KA, Spanier TB, Flannery MR, Gardocki MT, Marcus LS, Levin HR, Rose EA, Oz MC (1999) 100 Long-Term Implantable Left Ventricular Assist Devices: The Columbia Presbyterian Interim Experience. *Ann Thorac Surg* 68:688-94
- 68 Swedberg K (1987) Use of nitrates in acute and chronic congestive heart failure. *Drugs* 33 (Suppl 4):147-149
- 69 Tjan TDT, 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

- 70 Tjan TDT, Schmid C, Deng MC, Schmidt C, Kerber S, Kehl G, Scheld HH (1999) Evolving short-term and long-term mechanical assist for cardiac failure – a decade experience in Muenster. *Thorac Cardiovasc Surg* 47(suppl):294-297
- 71 Unverfehrt DV, Magorien RD, Moeschberger ML (1984) Factors influencing the 1-year-mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 4:147-152
- 72 Weyand M, Kececioglu D, Kehl HG, Schmid C, Loick HM, Vogt J, Scheld HH (1998) Neonatal mechanical bridging to total orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 66:519-522
- 73 Wieselthaler GM, Schima H, Hiesmayr M, Pacher R, Laufer G, Non GP, De Bakey M, Wolner E (2000) First clinical experience with the De Bakey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation. *Circulation* 101(4):356-359
- 74 Wittels E, Hay J, Gotto A (1990) Medical cost of coronary artery disease in the United States. *Am J Cardiol* 65:432-440

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Scheld, Direktor der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, danke ich für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit in seiner Klinik zu erstellen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. B. Asfour für die freundliche Überlassung des Themas und seine stets hilfreiche Unterstützung sowie die gute Zusammenarbeit.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Erren, der mir den Zugang zu den Laborwerten aus dem Datenpool der THG-Klinik ermöglichte.

Schließlich sei noch ein Dank an meinen Kommilitonen, Herrn Christian Flören, gerichtet, der mir geduldig den Umgang mit verschiedener Computersoftware näherbrachte.

Lebenslauf

Name: Maria Schröder

Geburtsdatum: 12.01.1976

Geburtsort: Warstein

Familienstand: ledig

Konfession: römisch-katholisch

Eltern: Franz-Josef Schröder (* 13.12.39)

Elsbeth Schröder (* 27.11.36), geb. Lübken

Geschwister: Dr. Elisabeth Schoene (* 07.08.65), geb. Schröder

Michael Schröder (* 14.12.71)

Schulbildung:

1982 – 1986: Grundschule Warstein / Belecke

1986 – 1995: Friedrich-Spee-Gymnasium Rüthen

16.06.1995: Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

Studium:

WS 1995/96 – SS 2000: Studium der Zahnmedizin an der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Examina:

23.09.1996: Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnmediziner

25.03.1998: Zahnärztliche Vorprüfung für Zahnmediziner

18.12.2000: Zahnärztliche Prüfung

16.01.2001: Approbation als Zahnärztin

seit 15.04.2001: Beschäftigung als Assistenz Zahnärztin in der Praxis
Dr. H. Hartanto in Neuenkirchen

Münster, den 22.08.2003

