

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und  
Gefäßchirurgie**

**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Scheld**

**Implementation eines präoperativen Risikoscores zur  
Abschätzung der Sterblichkeit nach Implantation eines  
ventrikulären mechanischen Assist-Systems**

**INAUGURAL - DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt

von

Christian Riehl  
aus Dortmund

2009

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

**Dekan: Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz**

**1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Stefan Klotz**

**2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Christian Vahlhaus**

**Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2009**

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.H. Scheld -  
Referent: Priv.-Doz. Dr. S. Klotz  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. C. Vahlhaus

## Zusammenfassung

### Implementation eines präoperativen Risikoscores zur Abschätzung der Sterblichkeit nach Implantation eines ventrikulären mechanischen Assist-Systems

Christian Riehl

**Einleitung:** Mechanische Herzunterstützungssysteme haben sich weltweit als Therapieoption zur Überbrückung bis zur Herztransplantation etabliert. Eine sorgfältige präoperative Patientenevaluation hat einen wesentlichen Einfluss auf das postoperative Outcome dieser Patienten. Ziel dieser Arbeit war die Implementation eines Münster-spezifischen Risikoscores zur Abschätzung der postoperativen Sterblichkeit auf der Intensivstation nach VAD Implantation.

**Methodik:** Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 194 Patienten, bei denen zwischen 1996 und 2008 in Münster ein VAD implantiert wurde. Insgesamt wurden 100 präoperative Marker pro Patient/in erhoben und ihr Einfluss auf die postoperative Sterblichkeit auf der Intensivstation mittels multinominal logistischer Regression untersucht.

**Ergebnis:** Es wurden 18 unabhängige Risikofaktoren ermittelt, die mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit verbunden waren. Sie wurden entsprechend ihrer Odds Ratio mit unterschiedlichen Risikofaktorknoten gewichtet: Adrenalin-Therapie 6 Pkt., Laktat >3mg/dl 5 Pkt., vorherige HLM-OP 5 Pkt., Re-OP 5 Pkt., Nierenersatzverfahren 4 Pkt., ECMO 4 Pkt., Intubation 4 Pkt., Thrombozyten <100Tsd/ $\mu$ l 3 Pkt., Notfallimplantation 2 Pkt., Harnstoff >40mg/dl 2 Pkt., Katecholamine 2 Pkt., Kreatinin >1,5mg/dl 2 Pkt., Leukozyten >12 Tsd/ $\mu$ l 1 Pkt., präoperative CPR 1 Pkt., IABP 1 Pkt., Hämoglobin <12mg/dl 1 Pkt., Ischämische Kardiomyopathie 1 Pkt., Alter >50Jahre 1 Pkt.

Es erfolgte eine Einteilung in drei Risikogruppen: *niedrig* (0-15Pkt.), *mittel* (16-30Pkt.) und *hoch* (31-50Pkt.). Die postoperative Letalitätsrate betrug in der Hochrisiko-Gruppe 92% und in der Niedrigrisiko-Gruppe 20%.

**Schlussfolgerung:** Der in dieser Arbeit erstellte Münster-spezifische Risikoscore stellt eine sinnvolle Entscheidungshilfe bei Patienten vor einer VAD Implantation dar.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2009

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	6
1.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz .....	6
1.2 Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz .....	6
1.3 Definition der Herzinsuffizienz.....	7
1.4 Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	8
1.5 Management der therapierefraktären Herzinsuffizienz .....	9
1.6 Mechanische Herzunterstützungssysteme .....	14
1.6.1 Kurzzeitsysteme.....	14
1.6.2 Langzeit-Assist-Systeme .....	16
1.6.2.1 Parakorporale Langzeit-Assist-Systeme.....	19
1.6.2.2 Intrakorporale Langzeit-Assist-Systeme .....	20
1.7 Problemstellung .....	22
2 Patienten und Methodik .....	27
2.1 Statistik .....	29
2.1.1 Erhebung präoperativer Marker.....	29
2.1.2 Statistische Analyse .....	33
3. Ergebnisse.....	34
3.1 Patientenkollektiv, Eingriffe, Outcome .....	34
3.2 Demographische Daten .....	39
3.3 Echokardiographie und Kardiale Hämodynamik.....	44
3.4 Präoperative Laborwerte .....	45
3.5 Präoperativer klinischer Status.....	55
3.6 Präoperative Medikation.....	64
3.7 Risikoscore .....	67
4. Diskussion .....	74
5. Zusammenfassung .....	99
6. Literaturverzeichnis.....	101
7. Abbildungsverzeichnis .....	108
8. Tabellenverzeichnis .....	110
9. Abkürzungsverzeichnis .....	111
10. Danksagung.....	112
11. Lebenslauf .....	113

# 1 Einleitung

## ***1.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz***

Die Herzinsuffizienz stellt weltweit eine der häufigsten Erkrankungen dar. 2006 wurde die Zahl erkrankter Patienten in Europa auf mehr als 10 Millionen geschätzt. Hinzu kommt ein in etwa vergleichbar großes Patientenkollektiv mit einer systolischen kardialen Dysfunktion ohne Symptome einer Herzinsuffizienz [30]. Weltweit beträgt die Zahl an einer Herzinsuffizienz erkrankten Patienten nach Angaben der American Heart Association ([www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)) mehr als 22 Millionen.

Die Prävalenz und Inzidenz sind altersabhängig. Im Alter zwischen 45 und 55 Jahren leidet weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2-5% und bei über 80-Jährigen fast 10%. Jährlich kommen weltweit ungefähr 2 Millionen Neuerkrankungen dazu. Männer sind 1,5mal so häufig betroffen wie gleichaltrige Frauen [43].

Etwa ein Viertel der Patienten weltweit befindet sich im Endstadium der Erkrankung, also im Stadium III oder IV der NYHA Klassifikation für die Herzinsuffizienz. Die Sterblichkeit in diesem Endstadium beträgt in etwa 550.000 pro Jahr, wobei 50% innerhalb von einem Jahr versterben [3].

## ***1.2 Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz***

Für die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz gibt es verschiedene Ursachen. In den westlichen Ländern ist die koronare Herzerkrankung mit 50-70% die häufigste Ursache einer chronischen Herzinsuffizienz die zusätzlich bei 35-50% dieser Patienten von einer arteriellen Hypertonie begleitet wird. Bei 10-20% wird eine isolierte arterielle Hypertonie als Ursache der Herzinsuffizienz angenommen [43]. Weitere Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz stellen die Kardiomyopathien mit 15-30%, Herzklappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Perikarderkrankungen und Infektionen dar.

### **1.3 Definition der Herzinsuffizienz**

Als Herzinsuffizienz bezeichnet man die Unfähigkeit des Herzens trotz eines normalen enddiastolischen Ventrikeldrucks das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen zu fördern und/oder den venösen Rückstrom zum Herzen adäquat aufzunehmen.

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom mit unterschiedlicher Ätiologie.

Bei der klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz berücksichtigt man verschiedene Kriterien, die bei einem Patienten auch nebeneinander bestehen können, sowie den zeitlichen Verlauf.

So unterscheidet man nach dem Verlauf der Entwicklung einer Herzinsuffizienz eine akute Herzinsuffizienz, die sich innerhalb von Stunden bis Tagen entwickelt, von einer chronischen Herzinsuffizienz die sich innerhalb von Monaten bis Jahren entwickelt.

Nach dem betroffenen Ventrikel unterscheidet man eine Linksherzinsuffizienz, eine Rechtsherzinsuffizienz und eine Globalinsuffizienz, wenn beide Ventrikel betroffen sind.

Je nachdem welches pathogenetische Merkmal im Vordergrund steht, unterscheidet man ein Vorwärtsversagen (*forward failure*), bei dem die systemische Blutversorgung durch ein Pumpversagen des Herzens vermindert ist, und ein Rückwärtsversagen (*backward failure*), bei dem es zu einem Rückstau in die Körperperipherie und den Lungenkreislauf kommt.

Das Vorwärtsversagen wird noch einmal unterschieden in ein low-output-failure, bei dem das Pumpversagen und die Verminderung des Herzzeitvolumens kennzeichnend sind, und das high-output-failure, bei dem es zu einer mangelhaften Sauerstoffversorgung der Peripherie bei pathologisch gesteigertem Herzzeitvolumen kommt, wie z.B. im Rahmen einer Anämie, einer Sepsis, einer Hyperthyreose oder einer AV-Fistel.

## 1.4 Klassifikation der Herzinsuffizienz

Für die klinische Einteilung der Herzinsuffizienz gibt es verschiedene Klassifikationen. In der täglichen Praxis hat sich die Einteilung nach der New York Heart Association (NYHA) etabliert, die sich an der Leistungsfähigkeit des Patienten orientiert (Tab. 1). Ein Patient der subjektiv unter Therapie keine Symptome beklagt, jedoch objektiv eine kardiale Dysfunktion besitzt, befindet sich demnach im NYHA-Stadium I [30]. Neben der NYHA-Klassifikation existiert noch die Einteilung der Herzinsuffizienz nach der American Heart Association, bei der die Entstehung und Progredienz der Erkrankung berücksichtigt werden (Tab. 2) [32].

**Tab. 1 NYHA Klassifikation**

I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

**Tab. 2 Herzinsuffizienz Klassifikation nach der American Heart Association**

Stadium A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
Stadium C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
Stadium D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z.B. HTX, i.v. Inotropika, assist device)

## 1.5 Management der therapierefraktären Herzinsuffizienz

Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz („end stage heart failure“), befinden sich im Stadium NYHA III-IV oder im Stadium D der Herzinsuffizienzklassifikation nach der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) [25]. Dieses Patientenkollektiv hat eine 1-Jahres-Sterblichkeit von 50% und benötigt spezielle therapeutische Maßnahmen [11].

Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten in diesem Stadium der Herzinsuffizienz versucht werden eine reversible Ursache der Herzinsuffizienz herauszufinden und wenn möglich zu beseitigen (Abb. 1). Mögliche reversible Ursachen wären z.B. eine mangelnde Patientencompliance, myokardiale Ischämien, tachykarde oder bradykarde Rhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen, pulmonale Embolien, Infektionen oder eine Niereninsuffizienz [25].

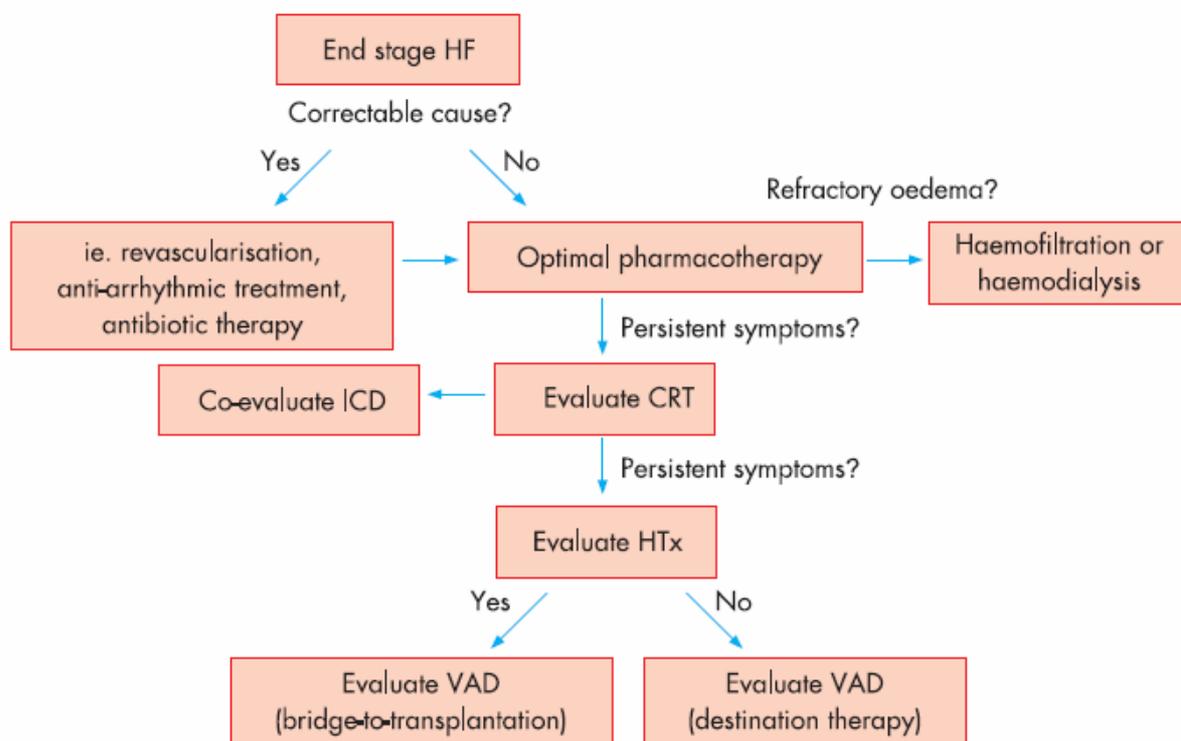


Abb. 1 Behandlungsschema bei terminaler Herzinsuffizienz (aus Friedrich EB und Bohm M. Management of end stage heart failure. *Heart*. 2007; 93:626-631 [25])

Bei der pharmakologischen Therapie der Herzinsuffizienz können drei verschiedene Zielsetzungen unterschieden werden.

Es gibt Medikamentengruppen, die die Morbidität und die Letalität senken. Dazu gehören die ACE-Hemmer, die Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Beta-Rezeptorenblocker und Aldosteronantagonisten.

Zudem gibt es Medikamentengruppen, die vorwiegend zur symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Dazu gehören die Thiazid- und die Schleifendiuretika, Herzglykoside, positiv inotrope Medikamente und Antiarrhythmika.

Eine dritte Zielsetzung verfolgt eine palliative Versorgung mit der Gabe von Opioiden, Antidepressiva, Anxiolytika, Sauerstofftherapie und evtl. einer kontinuierlichen Gabe von positiv inotropen Medikamenten [25].

Die oben genannten Medikamentengruppen werden in der Herzinsuffizienztherapie stadienabhängig und z.T. zusammen eingesetzt.

ACE-Hemmer sind bei allen Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion ab dem NYHA Stadium I empfohlen [30, 32, 65]. Für diese ist eine Besserung der Herzinsuffizienzsymptome sowie eine Senkung der Sterblichkeit beschrieben [21]. Bei Unverträglichkeit der ACE-Hemmer können alternativ auch Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden [12, 28]. Bei rezidivierenden Ödemen sollten die ACE-Hemmer mit Schleifen- oder Thiaziddiuretika kombiniert werden.

Ab dem NYHA-Stadium II-IV sind Betarezeptorenblocker indiziert. Für Carvedilol, Bisoprolol und Metoprolol ist eine Verbesserung der Hospitalisierungsrate, der Letalität und der Herzinsuffizienzsymptome nachgewiesen worden [8].

Für das NYHA Stadium III-IV wurde in der RALES und EPHESUS Studie gezeigt, dass Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten eine Verbesserung des Überlebens und eine Senkung der Sterblichkeit erzielen [52, 53].

Bei Patienten mit Vorhofflimmern sollten stadienunabhängig Herzglykoside eingesetzt werden, wobei die Kombination mit Beta-Rezeptorenblockern effektiver erscheint, als wenn eine Substanzgruppe alleine eingesetzt wird [34].

Bei Patienten mit einer reduzierten LV Funktion und einer Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer, Diuretikum, Betarezeptorenblocker und Aldosteron-Rezeptorantagonist können niedrig dosierte Herzglykoside die Symptome verbessern und die Hospitalisierungsrate senken, ohne Einfluss auf die Letalität zu haben [17].

Die meisten supraventrikulären und ventrikulären Rhythmusstörungen im Rahmen der Herzinsuffizienz können mit dem Klasse III Antiarrhythmikum Amiodaron beherrscht werden [39].

Der Einsatz von positiv inotropen Substanzen wie Dobutamin und den PDE Hemmern Milrinone und Enoximone wird nur intermittierend bei kardialen Dekompensationen empfohlen. Bei längerfristigem Einsatz wirkt er sich negativ auf die Letalität aus [66].

Für den neueren Kalziumsensitizer Levosimendan konnte bei Patienten mit einer systolischen Funktionsstörung eine symptomatische Besserung, bei geringeren Nebenwirkungen als bei Dobutamin, gezeigt werden [22, 33].

Neben der pharmakologischen Therapie der Herzinsuffizienz gibt es weitere Therapieansätze, die die Herztransplantation als endgültige Versorgung vermeiden oder zumindest hinauszögern können.

Die *kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)* wird bei Patienten im NYHA Stadium III oder IV eingesetzt, bei denen es im Rahmen der Herzinsuffizienz zu einer Asynchronität der beiden Ventrikel gekommen ist. Dieses biventrikuläre Schrittmachersystem kann alleine oder in Kombination mit einem Defibrillatorsystem (ICD) eingesetzt werden. In der CARE-HF-Studie (Cardiac Resynchronization-Heart Failure) konnte gezeigt werden, dass sich nach der CRT sowohl die Lebensqualität als auch die Letalität signifikant gebessert hat [11].

Ein relativ neues Verfahren, das zurzeit in Langzeitstudien getestet wird, stellt die *Kardiale Kontraktionsmodulation (CCM)* dar. Mit diesem System wird über einen elektrischen Impuls die intrazelluläre Calciumkonzentration erhöht und so die Kontraktilität des Myokards erhöht. In der Zulassungsstudie dieses

Systems, der Optimizer-II-Studie, konnte u.a. eine durchschnittliche Verbesserung um 1,1 NYHA Klassen festgestellt werden [50].

Bei Patienten mit einer schweren koronaren Herzerkrankung oder einem schwerwiegenden Klappendefekt als Ursache der schweren Herzinsuffizienz kann, bei Dekompensation dieser Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation und mangelnder Therapiealternativen, eine *Hochrisikoperation* durchgeführt werden, um die Ursache zu beheben. Diese Eingriffe zeigen insgesamt ähnliche Überlebensraten wie eine Herztransplantation [56, 68].

Bei der *Volumenreduktionsplastik nach Batista*, die erstmals 1996 beschrieben wurde, versucht man durch eine operative Reduktion des Radius des Herzens die Kontraktilität zu erhöhen [7].

Da die Datenlage zu den Ergebnissen nach einer Batista Operation gemischt ist, ist diese Operation heutzutage nur noch ausgewählten Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie und spezieller Indikationsstellung vorbehalten [36].

Ein etwas abgewandeltes Verfahren zur operativen Verkleinerung des Herzens, die Surgical Ventricular Restoration (SVR) wird zurzeit von der RESTORE-Group in Multicenterstudien evaluiert [4, 5].

Eine weitere ebenfalls recht neue Therapieoption stellen die *passiven Herzunterstützungssysteme* dar, ebenfalls mit dem Ziel, den Radius des Herzmuskels zu verkleinern, jedoch nicht durch eine operative Therapie, sondern durch eine von außen an das Herz angelegte Kompression. Zurzeit sind zwei Systeme verfügbar das CorCap Cardiac Support Device, das 1999 das erste Mal implantiert wurde, und das Paracor Device mit der Erstimplantation 2004.

Für das CorCap System konnte in Studien eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ohne Anzeichen einer konstriktiven Hämodynamik und eine signifikante Abnahme der Herzgröße gezeigt werden [62].

Die mechanischen Herzunterstützungssysteme haben ihren festen Stellenwert in der Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz im NYHA Stadium III und IV und werden weiter unten ausführlich behandelt.

Neben den *mechanischen Herzunterstützungssystemen* gibt es noch die Versorgung mit einem *Kunstherz* („total artificial heart“, TAH), das bei biventrikulärem Herzversagen oder bei akutem Herzversagen, bei dem die Implantation eines LVADs zum Beispiel auf Grund von intrakardialen Thromben, hochgradigen Klappeninsuffizienzen, malignen Rhythmusstörungen oder intrakardialen Shuntverbindungen nicht möglich ist, eingesetzt werden kann. Bei der Versorgung mit einem TAH wird das native Herz vollständig entfernt. Das CardioWest ist mit einer Überlebensrate von 79% bis zur Herztransplantation zurzeit das erfolgreichste System [13].

Den Goldstandard in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz stellt jedoch weiterhin die *orthotope Herztransplantation* dar. Sie ist im Vergleich zu den anderen Verfahren eine nahezu kurative Therapieoption und mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 80% und einer 10-Jahres-Überlebensrate von 50% auch die effektivste [67]. Leider ist diese Therapie durch limitierte Organspender in Deutschland und Europa nur wenigen Patienten vorbehalten. Im Jahr 2007 konnten in Deutschland nur 377 Patienten herztransplantiert werden, obwohl der Bedarf mehr als doppelt so hoch ist. Dadurch ist eine zunehmend längere Wartezeit bis zur Herztransplantation notwendig, die je nach Blutgruppe, bis zu 3 Jahre betragen kann. Falls es zu einer Dekompensation des Patienten während der Wartezeit kommt, ist häufig nur die Implantation eines LVADs zur Überbrückung bis zur Transplantation möglich.

## **1.6 Mechanische Herzunterstützungssysteme**

Die erste Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems wurde 8 Jahre nach der Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine am 18. Juli 1963 durchgeführt. Die Implantation erfolgte bei einem Patienten im kardiogenen Schock nach einem Aortenklappenersatz. Dieses System bestand aus einer inneren Blutkammer und einer äußeren Luftkammer, die durch eine extrakorporal gelegene Druckpumpe intermittierend zusammengepresst wurde. Die Pumpe musste nach 4 Tagen auf Grund von schweren neurologischen Schäden, die bei dem Patienten bestanden, explantiert werden.

1966 gelang Michael DeBakey in Texas die erste erfolgreiche Implantation eines mechanischen Assist Systems bei einem Patienten im kardiogenen Schock, der sich nach 10-tägiger Dauer mit der Unterstützung wieder soweit erholte, dass das System wieder explantiert werden konnte. Diese Pumpe war mit dem linken Vorhof und der A. axillaris verbunden.

Ein Jahr später, 1967, wurde die erste Herztransplantation von Christian Barnard am Groote-Schuur-Hospital in Kapstadt/Südafrika durchgeführt [6]. Erst 1978 wurde erstmals ein Assist-System als Überbrückung bis zu Herztransplantation eingesetzt.

1984 wurde erstmalig das native Herz gegen ein komplettes Kunstherz (total artificial heart, TAH) ersetzt und seit 1994 sind mechanische Herzunterstützungssysteme kommerziell erhältlich.

Heute unterscheidet man grundsätzlich Kurzzeitsysteme, die für den Gebrauch von Tagen bis wenigen Wochen zugelassen sind, und Langzeitsysteme, die für Wochen bis zu mehreren Jahren verwendet werden können.

### **1.6.1 Kurzzeitsysteme**

Zur Gruppe der Kurzzeitsysteme gehören die intraaortale Ballonpumpe (IABP) und die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) sowie ihre Weiterentwicklungen.

Die **IABP** ist das einfachste System zur mechanischen Kreislaufunterstützung und wird sowohl in der Kardiologie als auch in der Herzchirurgie bei ventrikulärem Pumpversagen, im kardiogenen Schock, bei therapierefraktärer Angina pectoris, beim Myokardinfarkt und daraus resultierenden Komplikationen und bei interventionellen Hochrisikoeingriffen eingesetzt.

Die IABP besteht aus einem Ballonkatheter, der transfemorale mittels Seldinger-Technik eingebracht wird und zwischen dem Abgang der linken A.sublavia und dem Zwerchfell zu liegen kommt. Der Ballon an der Spitze des Katheters wird in der Diastole aufgepumpt und steigert über eine Anhebung des diastolischen Blutdrucks die Koronarperfusion. Durch das Ablassen in der Systole wird die Nachlast des linken Ventrikels gesenkt.

Die **ECMO** ist ein System, mit dem man eine rechts-, links- oder biventrikuläre Unterstützung durchführen kann. Sie ist für den Gebrauch von wenigen Stunden bis maximal 2-4 Wochen zugelassen und besteht aus einer Pumpe und einem Oxygenator. Ihren Einsatz findet sie vorwiegend in der Herzchirurgie nach Eingriffen mit einer Herz-Lungen-Maschine und fehlgeschlagener Entwöhnung, sie kann aber auch im Rahmen einer Reanimation relativ schnell über die Leistengefäße platziert werden und vorübergehend komplett die Herz- und Lungenfunktion übernehmen. Eine weitere Einsatzmöglichkeit der ECMO stellen Hochrisikointerventionen dar. Die ECMO besitzt eine venöse Kanüle, die in Höhe des rechten Vorhofs platziert wird und eine arterielle Kanüle, die in Höhe der Aortenbifurkation liegt. Nachteile der ECMO sind die Gefahr einer Extremitätenischämie aufgrund der großen Kanülen in den Leistengefäßen, die notwendige therapeutische Heparinisierung, die Aktivierung des Komplement- und Gerinnungssystems, die relativ hohen Kosten und die fehlende Möglichkeit der Mobilisierung des Patienten [37].

## 1.6.2 Langzeit-Assist-Systeme

Für die Langzeitunterstützungssysteme gibt es drei grundsätzliche Therapiekonzepte, wobei man heute mit allen Systemen alle Konzepte durchführen kann. Es gibt einmal den Einsatz eines Langzeitunterstützungssystems als Überbrückung bis zur Erholung des nativen Herzens („bridge to recovery“, BTR), den Einsatz als Überbrückung bis zur Herztransplantation („bridge to transplantation“, BTT) und das Langzeitunterstützungssystem als Dauertherapie („destination therapy“, DT oder „permanent support“).

Die BTT stellt mit über 80% die häufigste Indikationsstellung der Assist-Systeme dar. Die Hauptindikation für den Einsatz eines Assist-Systems als BTR ist die akute Myokarditis und der akute Myokardinfarkt mit Dekompensation, wobei eine Erholung der myokardialen Pumpfunktion des nativen Herzens unter der Unterstützung erhofft wird.

Die Langzeitunterstützung als Dauertherapie findet ihren Einsatz bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz und Kontraindikationen für eine Herztransplantation (HTX). Diese Indikation macht ungefähr 10% aller Implantationen aus.

Unabhängig von der Dauer der Therapie gibt es grundsätzliche Indikationen und Kontraindikationen für die Implantation eines Langzeitunterstützungssystems. Die Hauptindikation ist jede Form einer dekompensierten Herzinsuffizienz, akut oder chronisch, die medikamentös auch mit Katecholaminen nicht mehr beherrschbar ist.

Weitere Indikationen sind die chronische Herzinsuffizienz im Stadium IV, der kardiogene Schock nach Myokardinfarkt oder im Rahmen einer Hochrisiko-intervention, das Postkardiotomiesyndrom und therapierefraktäre Arrhythmien.

Absolute Kontraindikationen gibt es heute fast nicht mehr. Relative Kontraindikationen zeigt Tab. 3.

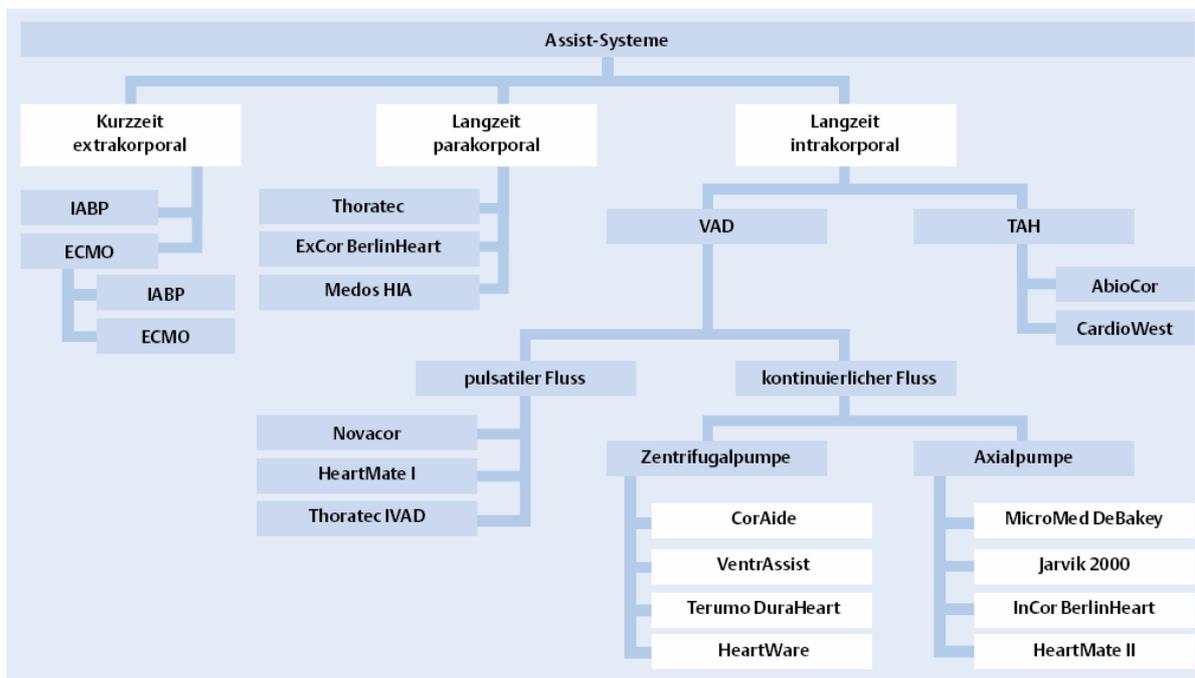
**Tab. 3** Relative Kontraindikationen zur mechanischen Assist-Therapie [37]

Aktive Lebererkrankung
Maligne Systemerkrankung
Floride Sepsis
Schweres neurologisches Defizit (z.B. durch Hirnblutung oder Apoplex)
unkontrollierbare Blutungsneigung
hohes Alter des Patienten
Patientenwunsch
Zu erwartenden fehlende Patientencompliance am LVAD
Allg. Kontraindikationen zur Herztransplantation <sup>1</sup>
Hochgradige Aortenklappeninsuffizienz, mechanische Aortenklappenprothese <sup>2</sup>

<sup>1</sup>nur für bridge-to-transplant, <sup>2</sup>Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese bei LVAD Implantation erforderlich

Die Einteilung der Langzeitunterstützungssysteme erfolgt einmal nach ihrer Flusseigenschaft, die entweder pulsatil oder kontinuierlich verläuft und nach ihrer Lokalisation. Hier unterscheidet man Systeme, die außerhalb des Körpers liegen (parakorporal) und Systeme, die im Körper des Patienten liegen (intrakorporal).

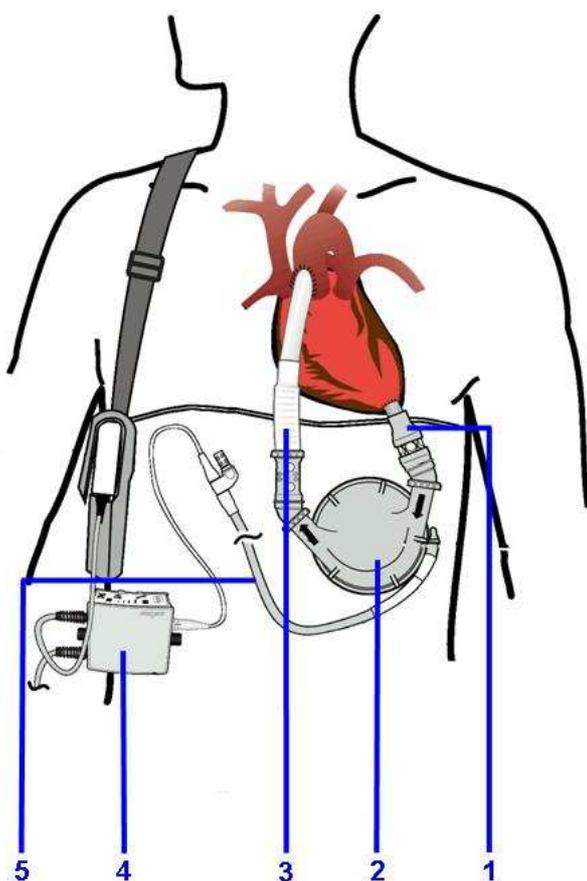
Abb. 2 zeigt einen schematischen Überblick.



**Abb. 2** Systematische Einteilung der Kurzzeit- und Langzeit-Assist-Systeme (aus [37])

Grundsätzlich ist ein Langzeitunterstützungssystem aus drei wesentlichen Komponenten aufgebaut. 1. Eine Pumpe oder Pumpenkammer, die Blut über eine meist an der Herzspitze oder seltener auch im Vorhof gelegene Einflußkanüle erhält, und über eine Ausflusskanüle, die meist mit der proximalen Aorta ascendens anastomosiert wird, weitertransportiert.

2. Einem Controller, der die Steuerung der Pumpe über ein von außen durch die Haut laufendes Kabel übernimmt und 3. einem Akku, der die Pumpe und den Controller mit Energie versorgt. Der operative Standardzugang zur Implantation ist die mediane Sternotomie. Der Eingriff wird unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt, wobei auf einen Herzstillstand verzichtet werden kann.



**Abb. 3 Aufbau eines LVAD Systems am Beispiel des HeartMate I.**

1. Einflußkanüle des LVADs von der Herzspitze des linken Ventrikels; 2. die intrakorporal liegende Pumpe; 3. Ausflußkanüle zur ascendierenden Aorta; 4. Controller zur Steuerung der Pumpe; 5. perkutan verlaufendes Steuerkabel, welche die Pumpe mit dem Controller verbindet.

Im Folgenden werden einige der gängigen und in dieser Arbeit verwendeten Langzeitunterstützungssysteme vorgestellt.

### 1.6.2.1 Parakorporale Langzeit-Assist-Systeme

Mit diesen Systemen ist eine linksventrikuläre Unterstützung („left ventricular assist device“ LVAD), eine rechtsventrikuläre Unterstützung (RVAD) und eine biventrikuläre Unterstützung (BiVAD) möglich. Zurzeit sind drei parakorporale Systeme verfügbar.

Die Systeme bestehen aus meist auf der Bauchdecke liegenden Pumpen und sind über perkutan verlaufende Kanülen mit dem Herzen verbunden.

Das **Thoratec PVAD** wurde erstmals 1984 implantiert und seitdem bei über 2000 Patienten eingesetzt. Es besteht aus einer pneumatisch betriebenen Verdrängerpumpe mit zwei mechanischen Klappen. Mit dem Thoratec System kann ein Blutfluss von bis zu 7,2 l/min erzeugt werden. Mit der kleinen fahrbaren Einheit, die die Pumpe antreibt, ist der Patient ambulant zu führen.

Bei dem **Excor BerlinHeart** handelt es sich um ein parakorporales pulsatile Unterstützungssystem. Es wurde von dem Chirurgen Prof. E. Bücherl aus Berlin Charlottenburg initiiert und hatte seinen ersten Einsatz 1987. Es ist das in Deutschland am längsten erprobte System und eignet sich sowohl für eine univentrikuläre als auch für eine biventrikuläre Unterstützung. Es zeichnet sich durch unterschiedlich große Pumpkammern aus, wodurch auch Neugeborene problemlos mechanisch unterstützt werden können. Bisher wurden weltweit über 1000 Patienten mit diesem System versorgt [59].

Das **Medos HIA** stammt aus dem Helmholtz-Institut in Aachen. Mit Pumpkammern von 9-80ml findet es vor allem als Unterstützungssystem in der Kinderherzchirurgie Verwendung. Der jüngste in Münster unterstützte Patient war 4 Tage alt [58].

### 1.6.2.2 Intrakorporale Langzeit-Assist-Systeme

Bei den intrakorporalen Systemen können Systeme mit pulsatilem und mit kontinuierlichem Fluss unterschieden werden.

#### Systeme mit pulsatilem Fluss

Das **HeartMate I** von der Firma Thoratec ist mit über 4000 Implantationen weltweit das am häufigsten implantierte System. Es gibt das HeartMate IP, das seit 1986 verfügbar ist und pneumatisch angetrieben wird, und das HeartMate VE, das seit 1995 erhältlich ist und elektrisch angetrieben wird.

Als Besonderheit besitzt das HeartMate I eine Polyurethanmembran als innere Kontaktfläche, auf der sich eine Neointima bildet und so auf eine dauerhafte orale Antikoagulation verzichtet werden kann. Das Thrombembolierisiko ist mit 3-10% sehr niedrig [42]. Mit einer weiteren Neuerung im Ausflusstrakt ist Ende 2002 das HeartMate XVE auf den Markt gekommen, da es bei den Vorgängern aufgrund eines hohen Druckgradienten im Ausflusstrakt zu einer Destruktion der integrierten biologischen Klappen kam. Diese Destruktion führte bei 64% der Systeme zu einem Austausch nach 2 Jahren.

Das **Novacor** ist das seit 1993 in Münster am häufigsten implantierte und auch weltweit eines der am häufigsten verwendeten Systeme. Seit der Erstimplantation 1985 sind mehr als 1500 Patienten mit diesem System versorgt worden. Es ist mit einer Austauschrate von nur 1,4% pro Jahr sehr beständig. Es gibt mehrere Patienten, die mit diesem Unterstützungssystem seit über 6 Jahren leben [14]. Beim Novacor komprimieren zwei Druckplatten die aus Polyurethan bestehende Pumpenkammer, zwei biologische Klappen sorgen für einen unidirektionalen Fluss.

### **Systeme mit kontinuierlichem Fluss**

Axialpumpen erzeugen über einen sog. Impeller, der sich mit ~10.000 Umdrehungen pro Minute dreht, einen kontinuierlichen Blutfluss. Dies führt dazu, dass man bei diesen Patienten den Blutdruck nach der Methode nach Riva-Rocci nicht mehr messen kann. Das Besondere an diesen Systemen ist im Vergleich zu den pulsatilen Systemen, dass sie keine Klappen zur Steuerung des Blutstromes und keine Druckausgleichskammer besitzen. Dadurch sind sie deutlich kleiner, leiser und können aufgrund des geringeren Energiebedarfs mit kleineren Akkus betrieben werden. Da der Impeller das einzige bewegliche Teil in diesen Pumpen ist, erhofft man sich eine längere Lebensdauer dieser Systeme.

Das **MicroMed-DeBakey** System war die erste Axialpumpe und ist 2001 auf den Markt gekommen. Seitdem wurden über 150 Patienten mit diesem System versorgt. Der Impeller erzeugt bei einer Umdrehung von 7500-12500 Umdrehungen/Minute einen kontinuierlichen Blutfluss von 5-6l/min. Die Pumpe hat einen Durchmesser von 3,1cm, eine Länge von 7,6cm und wiegt 9,3g [26]. Ein neues Pumpengehäuse mit Heparinbeschichtung soll die Thrombusbildung, die bei dem ursprünglichen Gerät zu notfallmäßigen Lysetherapien geführt hat, verhindern [57]. Ein kleineres Modell für den Einsatz in der Kinderherzchirurgie wird derzeit in klinischen Studien getestet [23].

Das **Jarvik 2000** wird im Unterschied zu den anderen Systemen ohne Einflusskanüle, direkt an der Herzspitze implantiert und kann so auch über eine laterale Thorakotomie eingebracht werden. Es ist etwas kleiner und leichter als das DeBakey System und erzeugt ebenfalls einen Fluss von 5l/min. Bislang wurden über 200 Patienten mit diesem System versorgt. In einer Freiburger Studie wurde für das Jarvik 2000 im Vergleich mit dem HeartMate System eine signifikant geringere Infektionsrate nachgewiesen [61].

Das ***Incor BerlinHeart*** wurde erstmals 2002 eingesetzt und seitdem bei über 300 Patienten verwendet. Es besitzt einen magnetisch betriebenen, freischwingenden Impeller, bei dem praktisch kein Verschleiß durch Reibung entsteht. Es besitzt ein gutes Flussprofil mit einer sehr niedrigen Rate an Thrombenbildung [60].

### **1.7 Problemstellung**

Trotz der oben genannten alternativen Behandlungsmöglichkeiten bleibt die orthotope Herztransplantation der Goldstandard in der Therapie der Herzinsuffizienz im NYHA Stadium III und IV. In diesem terminalen Stadium der Herzinsuffizienz beträgt die 1-Jahres-Letalität 50%. Nach Daten der International Society for Heart and Lung Transplantation ([www.ishlt.org](http://www.ishlt.org)) waren die primären Indikationen, die zur Transplantation führten, die Kardiomyopathien mit 45% und die Koronare Herzerkrankung mit 41% [67].

Weltweit werden jedoch mehr Herzen benötigt als gespendet werden. Jährlich werden ungefähr 30.000 Patienten neu für eine Herztransplantation gelistet, jedoch nur 3.500 Transplantationen durchgeführt [64]. In Deutschland wurden laut Eurotransplant International Foundation ([www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org)) im Jahr 2007 nur 377 Herztransplantationen durchgeführt, obwohl die Warteliste mehr als doppelt so hoch war.

Aufgrund der wachsenden Lebenserwartung wird angenommen, dass sich die Zahl der Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz in den nächsten 25 Jahren verdoppeln wird [46].

Die mechanischen Herzunterstützungssysteme sind eine effektive Möglichkeit, die Wartezeit bis zur Herztransplantation zu überbrücken [19]. In den letzten Jahren erhielten ungefähr 27% der Patienten vor der Transplantation irgendeine Art an mechanischer Herzunterstützung, 22% Prozent waren mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem versorgt [67].

Die Versorgung von Patienten im NYHA Stadium III und IV mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem bewirkt eine deutlich höhere

Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum Erreichen der Transplantation als bei Patienten, die ausschließlich medikamentös therapiert werden. Auch die funktionelle Verbesserung in der NYHA Klassifikation sowie die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Transplantation sind bei den Patienten unter mechanischer Herzunterstützung signifikant besser [1, 24].

Da die Therapie mit einem Herzunterstützungssystem jedoch einen erheblichen Eingriff darstellt und somit auch mit Risiken und Komplikationen verbunden ist, wie z.B. Infektionen, Rechtsherzversagen, Blutungen und Nierenversagen, ist eine sorgfältige präoperative Evaluation der betroffenen Patienten nötig [44].

Zu diesem Zweck sind in vielen Zentren so genannte Risiko-Scores etabliert worden, um das Outcome von Patienten nach einer VAD Implantation bereits präoperativ abschätzen zu können, und so eine effektivere Patientenselektion zu gewährleisten [45].

All diese Arbeitsgruppen haben versucht signifikante Risikofaktoren zu ermitteln, die sich negativ auf das Outcome von Patienten nach einer VAD Implantation auswirken. Ausgehend von diesen signifikanten Risikofaktoren wurde dann mit Hilfe einer multivariaten Analyse ein Risikoscore erstellt, bei dem jeder einzelne Risikofaktor einen bestimmten Punktwert entsprechend seiner jeweiligen Gewichtung erhielt.

OZ et al haben als eine der ersten Arbeitsgruppen 1995 solch einen Risikoscore entwickelt [49]. Dieser Score sollte eine Hilfestellung für die Entscheidung darstellen, welcher Patient für eine LVAD Implantation geeignet ist. Außerdem war es eine Möglichkeit, das Outcome von Patienten zu vergleichen. Insgesamt untersuchten sie 56 Patienten im Zeitraum von 1990-1994, die am Columbia-Presbyterian Hospital und dem Cleveland Clinic Foundation Medical Center mit einem HeartMate IP/VE LVAD System unterstützt wurden. Der primäre Endpunkt war Tod nach Implantation. Die präoperativen Variablen mit dem höchsten relativen Risiko nach der Implantation zu versterben waren eine Oligurie, ein erhöhter zentraler Venendruck, die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung, eine verlängerte Prothrombinzeit und der Reoperationsstatus. Insgesamt waren 10 Punkte in

diesem Score zu vergeben. Ein Score  $>5$  war mit einer signifikant höheren Sterblichkeitsrate verbunden. Der durchschnittliche Score der Überlebenden war  $2,45 \pm 1,73$  ( $n=42$ ), verglichen mit einem durchschnittlichen Score der Nichtüberlebenden von  $5,43 \pm 2,85$  ( $n=14$ ).

GRACIN et al haben 1998 eine Arbeit veröffentlicht, in der sie den APACHE II Score, einen in der Intensivmedizin etablierten Score, bei Patienten mit einer LVAD Implantation anwendeten. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem APACHE II Score zwischen 11 und 20 den größten Benefit von einer LVAD Implantation hatten [27].

2001 erschien ein Risikoscore von DENG et al [16]. Grundlage dieses Scores war das Novacor European Register. Zwischen 1993 und 1999 erhielten insgesamt 464 Patienten ein Novacor LVAD System, wobei die Daten von 366 Patienten in den Score einfließen. Primärer Endpunkt war, wie bei der Arbeitsgruppe um OZ, der Tod nach der LVAD Implantation. Als unabhängige präoperative Risikofaktoren nach der Implantation zu versterben konnten DENG et al die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung assoziiert mit Sepsis, Rechtsherzversagen, Alter  $> 65$  Jahre, kardiogener Schock nach HLM und eine akute Infektion identifizieren. Für Patienten ohne einen dieser Risikofaktoren war die 1-Jahres-Überlebensrate 60%, für das restliche Patientenkollektiv mit mindestens einem Risikofaktor 24%.

Die Arbeitsgruppe um RAO und OZ veröffentlichten 2003 eine überarbeitete Version ihres bereits bestehenden Scores. Grund war ein verändertes Profil an Risikofaktoren durch die Weiterentwicklung im Management der mechanischen Herzunterstützungssysteme und ein verändertes demographisches Profil der Patienten. Für den überarbeiteten Score verwendeten sie die Daten von 130 konsekutiven Patienten, die zwischen 1996 und 2001 ein HeartMate VE LVAD System im Columbia Presbyterian Hospital in New York als BTT erhielten. Primärer Endpunkt bei dieser Arbeit war weiterhin der Tod nach der LVAD Implantation. Es kamen neue Risikofaktoren hinzu und bereits bestehende wurden neu gewichtet. Der neue Score beinhaltet als präoperative Risikofaktoren die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung, den kardiogenen

Schock nach HLM, eine präoperative linksventrikuläre Unterstützung als BTT, ein erhöhter zentraler Venendruck und eine verlängerte Prothrombinzeit [54].

LIETZ et al veröffentlichten 2007 einen Risikoscore für Patienten mit LVAD Implantation als Destination Therapie. Für diesen Score wurden die Daten von insgesamt 222 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 2001-2005 ein HeartMate XVE LVAD System als DT in 66 verschiedenen Zentren in den USA implantiert bekamen. Primärer Endpunkt war bei dieser Multicenterstudie die Sterblichkeit im Krankenhaus bzw. die 90-Tage Letalität nach Implantation. Als Risikofaktoren innerhalb der ersten 90 Tage nach Implantation zu versterben wurden in dieser Arbeit eine Thrombozytenzahl  $<148 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Serumalbumin  $<3,3\text{g/dl}$ , INR  $>1,1$ , die Therapie mit vasodilatierenden Medikamenten, ein pulmonalarterieller Mitteldruck  $<25\text{mmHg}$ , AST  $>45\text{ U/ml}$ , Hämatokrit  $<34\%$ , Harnstoff  $>51\text{ U/dl}$  und das Nichtvorhandensein von positiv inotropen Medikamenten, identifiziert und in den Score aufgenommen [40]. Insgesamt waren 27 Punkte in diesem Score zu vergeben. Es fand eine Einteilung in vier verschiedene Risikogruppen statt (low, medium, high und very high). Die Risikogruppen, die  $<17$  Punkten in diesem Risikoscore erreichten (low und medium), hatten eine 1- und 2-Jahres-Überlebensrate von 69% bzw. 40%. Die Risikogruppen, die  $>17$  Punkte in diesem Risikoscore erreichten (high und very high), hatten eine 1- und 2-Jahres-Überlebensrate von jeweils 13%.

Wie oben beschrieben, ist ersichtlich, dass diese Scores einige schwerwiegende Nachteile haben: Zum einen sind die meisten Scores aus Single-Center Studien hervorgegangen; es waren alles US Amerikanische Herzzentren, und es wurde nur ein, relativ veraltetes, Assist System benutzt. Des Weiteren besitzen diese Scores zum Teil nur schwierig zu erhebende Parameter. Der Parameter „Oligurie“ ist nicht genau definiert und muß über mehrere Stunden beobachtet werden. Die Parameter „ZVD“, und „PTT“ sind sehr stark von der aktuellen Therapie und dem Flüssigkeitshaushalt abhängig. Ebenso ist der Parameter „Sepsis“ nicht genau definiert und „pulmonalarterielle Drücke“ sind bei Notfallentscheidungen häufig nicht vorhanden.

Ziel unserer Arbeit war es deshalb in einem deutschen Patientengut aus der Universitätsklinik Münster und mit einer Vielzahl zur Verfügung stehender Langzeitunterstützungssysteme einen spezifischen Risikoscore zu erarbeiten, der anhand von präoperativen Parametern eine effektive Evaluation und Selektion von Patienten vor einer LVAD Implantation ermöglicht. Außerdem sollten die verwendeten Parameter dieses Scores möglichst einfach und schnell zu erheben sein. Zudem sollte er eine Abschätzung der Sterblichkeit dieser Patienten nach der Implantation ermöglichen.

## 2 Patienten und Methodik

Grundlage dieser Arbeit war das Patientenkollektiv, welches zwischen Januar 1996 und Juni 2008 ein VAD System an der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster erhalten hat.

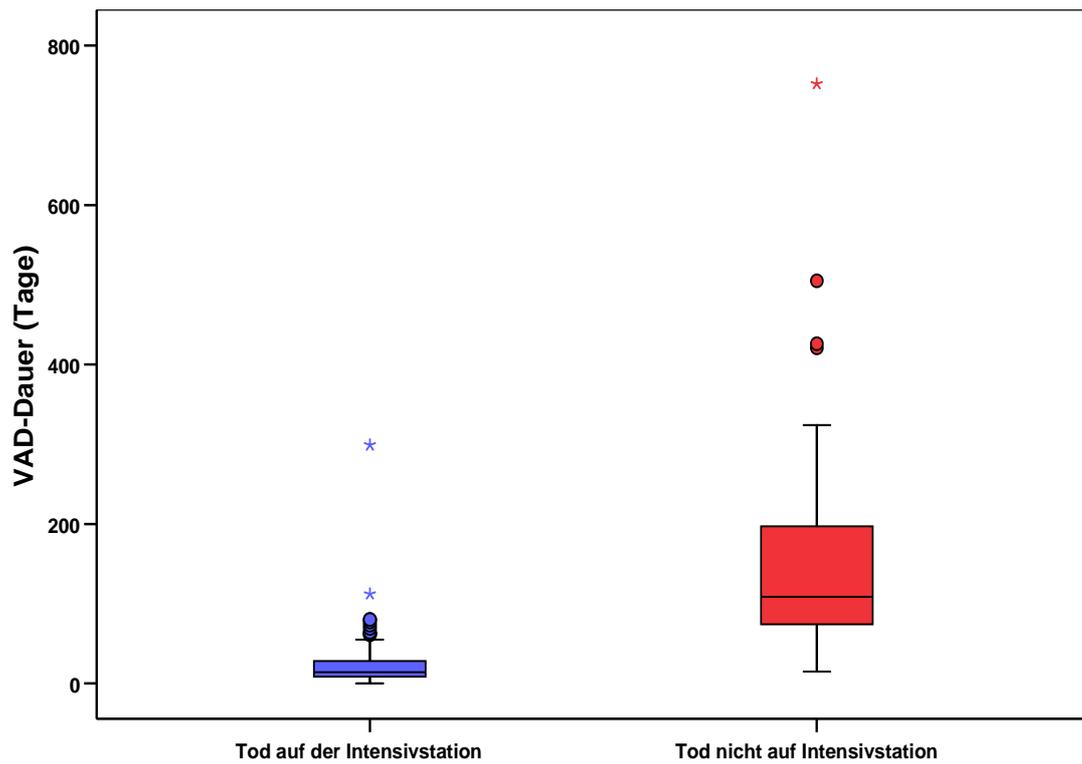
Eingeschlossen wurden alle Patienten, denen ein VAD System implantiert wurde, und welche älter waren als 17 Jahre. Ausgeschlossen wurde alle pädiatrischen Patienten, da hier die laborchemischen und echokardiographischen Normwerte different der Werte bei Erwachsenen sind.

Die Datengewinnung erfolgte mit Hilfe des Patientenverwaltungssystems „ORBIS“ des Universitätsklinikums Münster und den archivierten Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz, und Gefäßchirurgie.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von präoperativen demographischen, klinischen, echokardiographischen, elektrokardiographischen und hämodynamischen Daten, den präoperativen Laborwerten und der präoperativen Medikation. Insgesamt erfolgte die Evaluation von 100 präoperativen Markern pro Patient/in. Die Daten wurden in einem Zeitraum möglichst kurz vor der Implantation erhoben.

Als primärer Endpunkt wurde **Tod auf der Intensivstation** festgelegt, und eine Einteilung des Patientenkollektivs in zwei Gruppen durchgeführt. Eine Gruppe bestand aus den Patienten, die auf der Intensivstation verstarben, eine zweite Gruppe bestand aus den Patienten, die die Intensivstation überlebten. Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, signifikante Risikofaktoren für den Tod auf der Intensivstation zu identifizieren.

Der Grund, weswegen der primäre Endpunkt **Tod auf der Intensivstation** im Gegensatz zu „Tod am VAD“ gewählt wurde, verdeutlicht Abb. 4. Hieraus ist ersichtlich, dass der Endpunkt **Tod auf der Intensivstation** eine sehr geringe Standardabweichung vom Mittelwert hat ( $27,8 \pm 41,6$  Tage; Spannweite 0-299 Tage) und auch die Ausreißer deutlich geringer sind im Vergleich zum Tod nicht auf der Intensivstation ( $166,2 \pm 158,6$  Tage; Spannweite 15-752 Tage;  $p < 0.001$  vs Tod auf der Intensivstation).



**Abb. 4** Boxplot Diagramm der Patienten die auf und nicht auf der Intensivstation am VAD verstarben (Details siehe Text)

Nach Ermittlung der signifikanten Risikofaktoren aus den 100 präoperativen Markern folgte die Implementation eines präoperativen Münster spezifischen Risikoscores zur Abschätzung der Sterblichkeit auf der Intensivstation bei Patienten nach Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems (VAD) (s. 2.1 Statistik).

## **2.1 Statistik**

### **2.1.1 Erhebung präoperativer Marker**

Im Einzelnen wurden folgende präoperative Marker erhoben:

#### ***Demographische Daten***

- Alter (Jahre)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- Geschlecht
- BMI (body-mass-index =  $\text{Gewicht}/(\text{Größe}/100)^2$ )
- BSA (body-surface-area =  $(\text{Größe} \times \text{Gewicht}/3600)^{1/2}$ )
- Grunderkrankung
- NYHA Stadium

#### ***Echokardiographische Daten***

- EF, Ejektionsfraktion (%)
- LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (cm)
- LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (ml)
- LVESD, linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (cm)
- LVESV, linksventrikuläres endsystolisches Volumen (ml)
- FS, Verkürzungsfraktion (%)
- MI Grad, Mitralinsuffizienz (I-IV)
- AI Grad, Aorteninsuffizienz (I-IV)
- RVEDD, rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (cm)

#### ***Elektrokardiographische Daten***

- QRS Dauer (ms)
- Herzfrequenz (1/min)
- Herzrhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern, sonstiger Rhythmus)
- Linksschenkelblock

### **Laborwerte**

- *Gerinnungsparameter:*
  - PTT, Quick
- *Elektrolyte:*
  - Natrium, Kalium, Calcium
- *Blutbild:*
  - Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten
- *Serumchemie:*
  - Laktat, Kreatinin, Harnstoff, Eiweiß, Bilirubin, GOT, GPT, LDH, PCHE, CK, CK-MB, Troponin, CRP

### **Hämodynamische Daten**

- *Drücke:*
  - Arterieller Druck (AP) systolisch/diastolisch,
  - Arterieller Mitteldruck (MAP)
  - rechtsatrialer Druck (RAP)
  - pulmonal kapillärer Verschlussdruck (PCWP)
  - pulmonalarterieller Druck (PAP) systolisch/diastolisch
  - pulmonalarterieller Mitteldruck (MPAP)
- *Widerstände:*
  - systemischer vaskulärer Widerstand (SVR)
  - pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR)
- Herzzeitvolumen (HZV)
- Cardiac Index (CI)

### **Medikation**

- *Katecholamine:*
  - Dobutamin
  - Adrenalin
  - Noradrenalin
- Amiodaron
- $\beta$ -Blocker
- Diuretika
- ACE-Hemmer
- *Gerinnungshemmende Medikamente:*
  - Aspirin
  - Clopidogrel
  - Phenprocoumon/Marcumar
- Digitalispräparate

Es wurden außerdem Daten zu der allgemeinen klinischen Situation des einzelnen Patienten/in erhoben.

Hierzu zählten im Einzelnen:

- die Implantationsart
  - Elektiv
  - Dringlich
  - Notfall
  - Implantation nach vorheriger HLM-OP (<1 Woche vor Implantation)
- VAD Implantation unter laufender ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) Unterstützung
- VAD Implantation unter laufender diastolischer Augmentation durch eine IABP (Intraaortale Ballonpumpe)
- die Notwendigkeit einer präoperativen Transfusion von Blutersatzprodukten (EKs, FFPs, TKs)
- die Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung

- eine präoperativ vorangegangene Reanimation mit Herzdruckmassage (< 1 Woche vor Implantation)
- die Notwendigkeit eines akuten präoperativen Nierenersatzverfahrens (CVVH oder Dialyse)

Es wurden weiterhin Daten zu den verwendeten Unterstützungssystemen erhoben:

- VAD System
  - MicroMed DeBakey VAD
  - Novacor LVAD
  - HeartMate I
  - Medos HIA
  - Thoratec PVAD
  - Incor BerlinHeart
  - ExCor BerlinHeart
  - Syncardia CardioWest TAH
  - CircuLite
- VAD Typ
  - extern pulsatil
  - intern pulsatil
  - intern nicht pulsatil
- VAD Fluss
  - pulsatil
  - kontinuierlich
- VAD Dauer (Tage)
- Die Form der Unterstützung
  - Linksventrikulär (LVAD)
  - Rechtsventrikulär (RVAD)
  - Biventrikulär (BiVAD)

Bei den Patienten, die vor Transplantation verstarben wurde die Todesursache erhoben:

- Multiorganversagen
- Intrazerebrale Blutung
- Blutung
- Intrazerebrale Ischämie
- Rechtsherzversagen
- Kardiale Ursache
- Funktionsstörung des Assist Systems

### 2.1.2 Statistische Analyse

Zunächst wurde als primärer Endpunkt **Tod auf der Intensivstation** festgelegt (s. 2.1.1 Erhebung präoperativer Marker). Die Analyse kontinuierlicher Variablen erfolgte mit ANOVA. Ein p-Wert von  $<0.05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Bei Signifikanz der kontinuierlichen Variablen erfolgte anschließend zur Bestimmung des cut-off Wertes die Verwendung von ROC-Kurven (receiver operated curves).

Die Analyse kategorialer Variablen erfolgte mit dem  $\chi^2$ -Test. Ein p-Wert von  $<0.05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

Alle signifikanten Daten der ANOVA und  $\chi^2$ -Test Analysen wurden zur Bestimmung der kombinierten Signifikanz, der odds-ratio (OR) und des Konfidenz Intervalls mittels einer multinominal logistischen Regression analysiert. Anhand des Signifikanzniveaus und der OR erfolgte eine Punkteinteilung in Risikofaktorenpunkte.

Alle Analysen wurden mit SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv, Eingriffe, Outcome

Insgesamt wurden die Daten von 194 Patienten erhoben, die zwischen Januar 1996 und Juni 2008 ein VAD System in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster erhalten haben.

172 Patienten erhielten ein LVAD System, 3 Patienten ein RVAD System, 7 Patienten wurden mit einem biventrikulären Unterstützungssystem (BiVAD) versorgt, 8 Patienten erhielten einen VAD-Wechsel und 4 Patienten erhielten ein komplettes Kunstherz (TAH).

Die Implantation eines LVAD Systems machte mit 89% den Großteil der Operationen aus (Abb. 5)

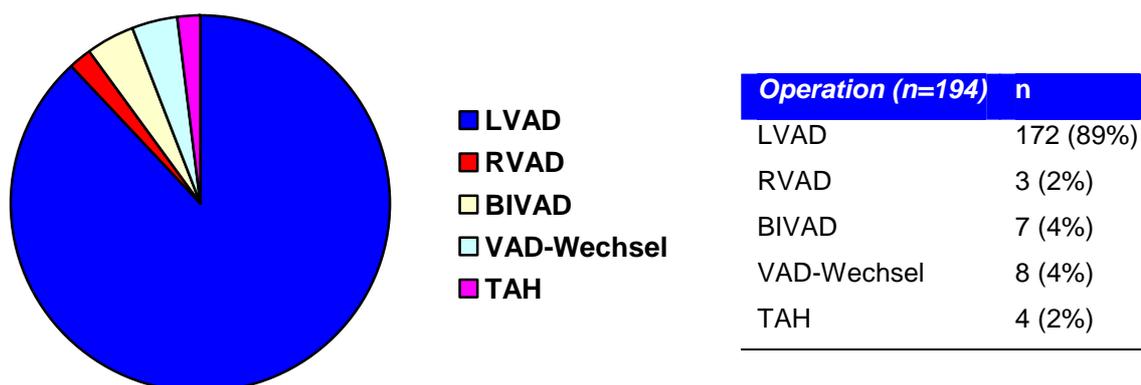


Abb. 5 Art der Operation

Abb. 6 Anzahl der VAD-Implantationen im zeitlichen Verlauf

Abb. 6 zeigt die Anzahl der VAD-Implantationen unseres Patientenkollektives pro Jahr, im zeitlichen Verlauf, zwischen Januar 1996 und Juni 2008, dem Endpunkt der Datenerfassung für unsere Arbeit.

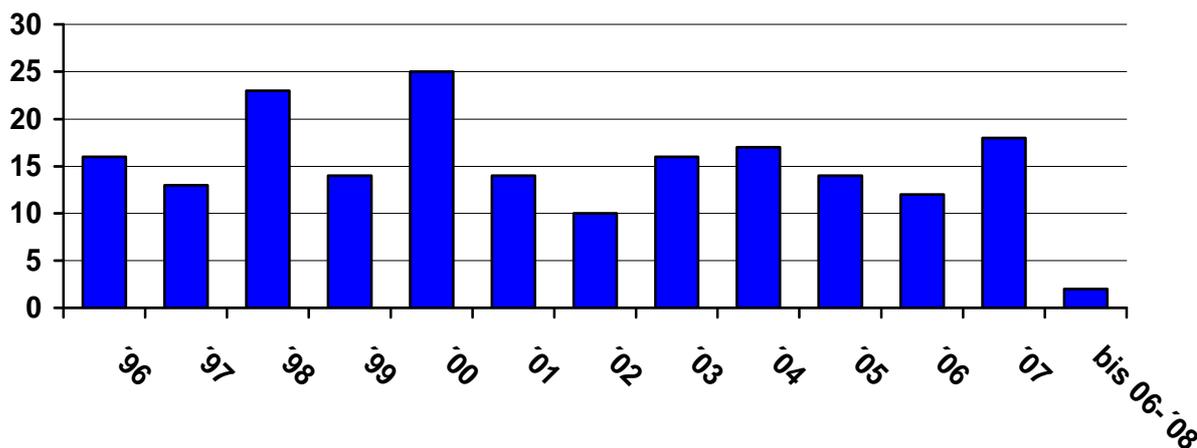


Abb. 6 Anzahl der VAD-Implantationen im zeitlichen Verlauf

### Verwendete Systeme

Insgesamt wurden 9 verschiedene Systeme verwendet. Hierzu gehörten das MicroMed DeBakey (n=34, 18%), das Excor BerlinHeart (n=43, 22%), das Incor BerlinHeart (n=36, 19%), das Medos HIA (n=2, 1%), das Novacor (n=37, 19%), das TCI HeartMate (n=19, 10%), das Thoratec (n=21, 11%), das Circulite (n=1, 0,5%) und das Kunstherzsystem CardioWest (n=1, 0,5%).

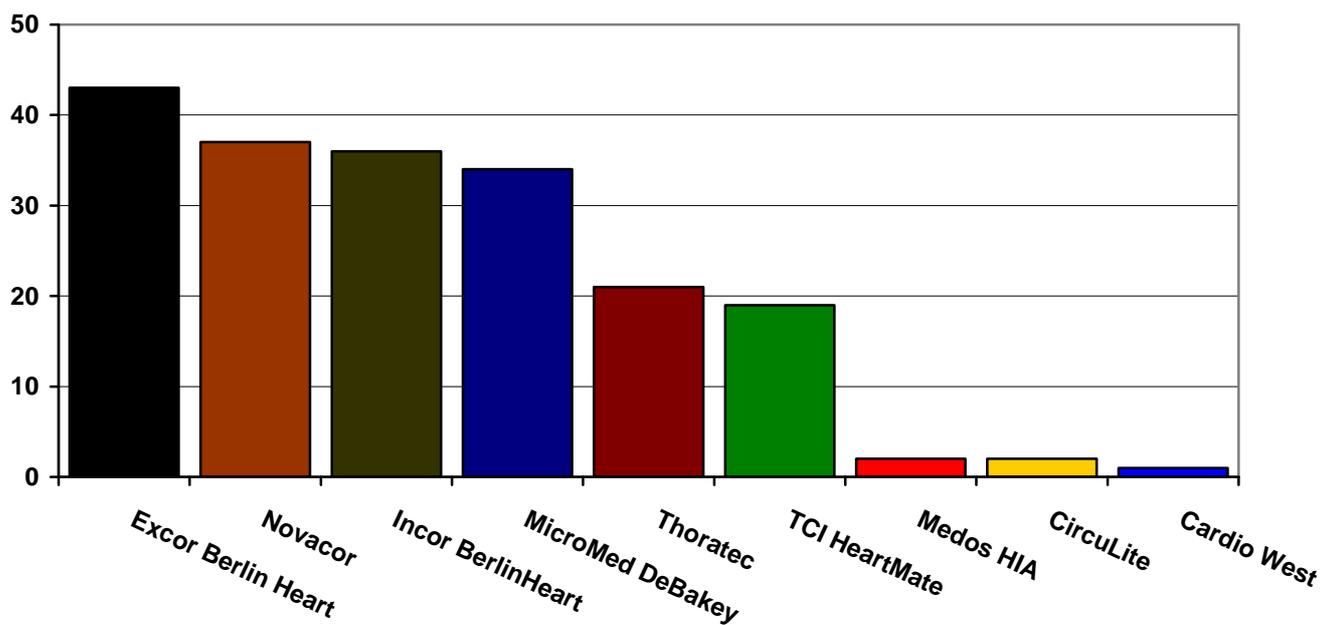


Abb. 7 Anzahl der verschiedenen verwendeten LVAD-Systeme

## Flusseigenschaften der LVAD Systeme

Von den verwendeten Systemen hatten insgesamt 123 (63%) einen pulsatilen Fluss und 71 (37%) einen kontinuierlichen Fluss.

Bei der Gruppe der ICU Überlebenden wurden 56% pulsatile und 44% nicht-pulsatile Systeme verwendet, bei der Tod auf der Intensivstation Gruppe waren es zu 77% pulsatile und zu 23% kontinuierliche Systeme ( $p=0.003$ ).

## Arten der LVAD Systeme

Bei der Art des Systems wurden 4 Typen unterschieden: Extern pulsatil ( $n=66$ , 34%), intern pulsatil ( $n=57$ , 29%), intern nicht-pulsatil ( $n=70$ , 36%) und partielle Unterstützung ( $n=1$ , <1%).

Bei der Gruppe der ICU Überlebenden machten die internen nicht-pulsatilen Systeme mit 43% den Großteil aus, bei der „Tod auf der Intensivstation“ Gruppe waren es mit 50% die externen pulsatilen Systeme.

Tab. 4 zeigt eine Übersicht der verwendeten Systeme und der Flusseigenschaften.

**Tab. 4 LVAD Systeme**

	Tod auf ICU (n=66)	ICU Überlebende (n=128)	Gesamtkollektiv (n=194)
<b>LVAD System</b>			
MicroMed DeBakey	7(21%)	27(79%)	34(18%)
Excor BerlinHeart	14(33%)	29(67%)	43(22%)
Incor BerlinHeart	8(22%)	28(78%)	36(19%)
Medos HIA	2(100%)	0	2(1%)
Novacor	10(27%)	27(73%)	37(19%)
TCI HeartMate	8(42%)	11(58%)	19(10%)
Thoratec	17(81%)	4(19%)	21(11%)
Cardio West	0	1(100%)	1(0,5%)
Circulite	0	1(100%)	1(0,5%)
<b>LVAD Typ</b>			
Extern pulsatil	33(50%)	33(50%)	66(34%)
Intern pulsatil	18(32%)	39(68%)	57(29%)
Intern nicht pulsatil	15(21%)	55(79%)	70(36%)
Partial Support	0	1(100%)	1(0,5%)
<b>LVAD Flow</b>			
Pulsatil	51(41%)	72(59%)	123(63%)
Kontinuierlich	15(21%)	56(79%)	71(37%)

### Dauer der LVAD Unterstützung

**Gesamtkollektiv:** Im Mittel lag die Dauer am LVAD System bei dem Gesamtkollektiv bei 142 Tagen, das Minimum betrug 0 Tage und das Maximum 752 Tage (Tab. 5). Bei den Patienten, die am LVAD System verstarben, lag die Dauer am LVAD System im Mittel bei 74 Tagen.

**ICU Überlebende:** Bei der Gruppe der Patienten, die die postoperative Phase auf der Intensivstation überlebten, betrug die Dauer am LVAD System im Mittel 204 Tage, wobei das Minimum 15 und das Maximum 752 Tage betrug. Wenn die Patienten die Zeit auf der Intensivstation überlebten und danach am LVAD System verstarben, lag die Dauer am LVAD System im Mittel bei 167 Tagen.

**Tod auf ICU:** Bei der Gruppe der Patienten, die die postoperative Phase auf der Intensivstation nicht überlebten, betrug die Dauer am LVAD System im Mittel 23 Tage, wobei das Minimum 0 und das Maximum 112 Tage betrug.

Tab. 5 LVAD Dauer (Tage)

	Mittelwert $\pm$ SD	Median	Minimum	Maximum
Gesamtkollektiv	142 $\pm$ 147	91	0	752
ICU Überlebende	204 $\pm$ 146	162	15	752
Tod auf ICU	23 $\pm$ 24	14	0	112

### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt für die Ermittlung unseres Risikoscores war der **Tod auf der Intensivstation**. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bestand aus den Patienten, die die postoperative Phase überlebten (ICU Überlebende, n=128), die andere Gruppe bestand aus den Patienten, die diese Phase nicht überlebten und verstarben (Tod auf ICU, n=66).

Von dem Gesamtkollektiv erreichten insgesamt 41% der Patienten die Herztransplantation. Von den 128 Patienten, die jedoch die Zeit auf der Intensivstation überlebten, erreichten 67% (n=86) die Herztransplantation. 28% (n=36) verstarben während der Zeit an der Unterstützung nach Verlegung von der Intensivstation und 5% (n=6) sind zurzeit noch am LVAD.

## Todesursachen

Bei den Patienten, die am LVAD auf der Intensivstation verstarben, war das Multiorganversagen mit 44% die führende Todesursache gefolgt vom Rechtsherzversagen mit 20% (Abb. 8). Nur bei 3% der Patienten war die Todesursache direkt mit dem LVAD System in Verbindung zu bringen.

Bei der Gruppe der ICU Überlebenden war die intrazerebrale Blutung mit 32% die führende Todesursache, gefolgt vom ischämischen Schlaganfall und dem Multiorganversagen.

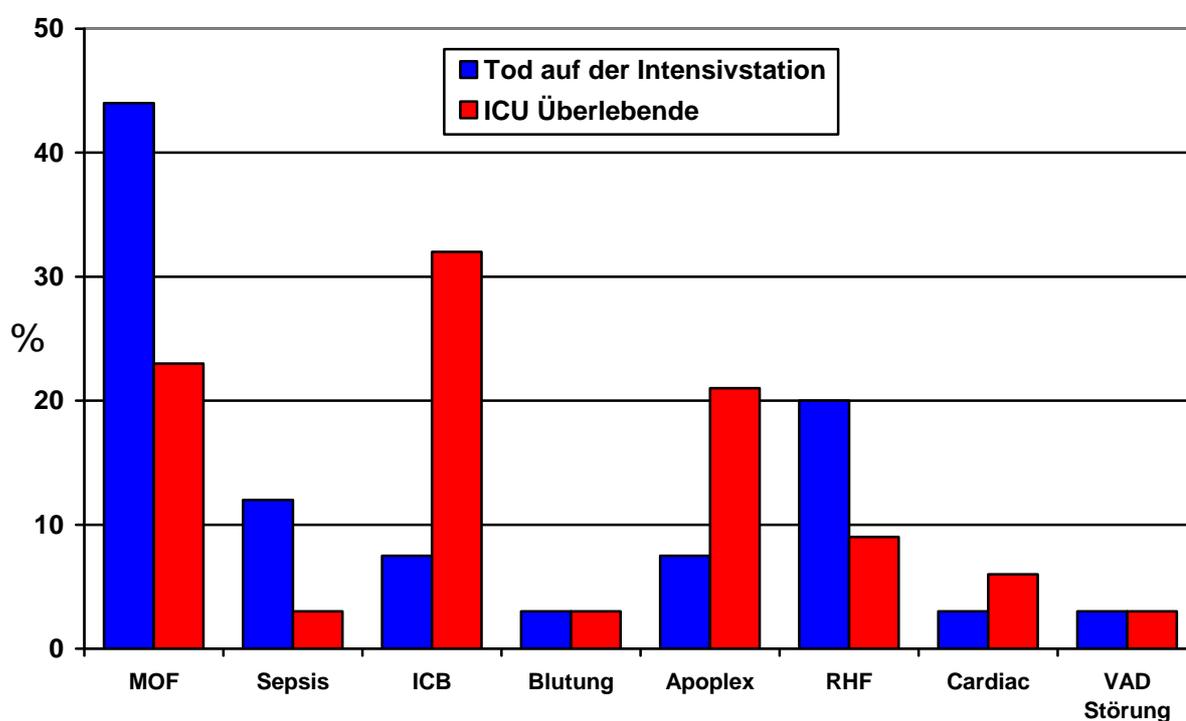


Abb. 8 Todesursachen am LVAD (MOF= Multiorganversagen, ICB= Intrazerebrale Blutung, RHF= Rechtsherzversagen)

### 3.2 Demographische Daten

Tab. 6 gibt einen Überblick über die präoperativ gewonnenen Patientendaten im Vergleich zwischen Tod auf der Intensivstation und der ICU Überlebende.

**Tab. 6 Präoperative demographische Daten**

	Tod auf ICU (n=66)	ICU Überlebende (n=128)	p-Wert
Alter, Jahre	48,3±13,0	43,5±13,4	0,018
≤50	32(27%)	85(73%)	
>50	34(44%)	43(56%)	
Größe, cm	175±9	177±8	0,152
Gewicht, kg	77±17	77±16	0,981
Geschlecht			0,489
Männer	53(34%)	101(66%)	
Frauen	13(33%)	27(67%)	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24,98±4,49	24,54±4,25	0,504
<20	6(27%)	16(73%)	
20-23	20(29%)	49(71%)	
24-27	26(40%)	39(60%)	
28-31	8(32%)	17(68%)	
>32	5(42%)	7(58%)	
BSA, m <sup>2</sup>	1,92±0,24	1,93±0,22	0,731
<1,00	0	0	
1,00-1,79	19(37%)	33(63%)	
1,80-1,99	21(29%)	52(71%)	
2,00-2,19	18(38%)	29(62%)	
>2,2	7(33%)	14(67%)	
Grunderkrankung			0,004
Nicht Ischemische KM	23(24%)	72(76%)	
Ischemische KM	43(43%)	56(57%)	
NYHA-Stadium			0,438
III	4(33%)	8(67%)	
IV	53(40%)	78(60%)	

Die Tabelle zeigt, dass Patienten, die die Zeit auf der Intensivstation überlebten, signifikant jünger waren, als Patienten die auf der Intensivstation verstarben. Ein weiterer signifikanter Unterschied war das Vorhandensein einer ischämisch getriggerten Grunderkrankung. Beide Parameter gingen in die multinominal logistische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore). Größe, Gewicht, sowie

Geschlecht und NYHA-Stadium waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen ICU Überlebenden und Verstorbenen.

### Indikation

Die Indikation für die Implantation eines LVAD System war in unserem Patientenkollektiv die schwere therapierefraktäre Herzinsuffizienz ischämischer und nicht-ischämischer Genese.

Insgesamt war der Großteil der Patienten im NYHA Stadium IV (92%), die übrigen 8% befanden sich im NYHA Stadium III.

Im Gesamtkollektiv hatten 99 Patienten (51%) eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz und 95 Patienten (49%) eine nicht-ischämische Genese.

Bei der Gruppe „Tod auf ICU“ hatten 65% der Patienten eine ischämische Genese, bei der Gruppe der ICU Überlebende waren es 44% ( $p=0,004$ ).

Ätiologisch überwog beim Gesamtkollektiv in der Gruppe der nicht-ischämischen Genese die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) mit 73%, es folgten die Myokarditis mit 16% und eine gemischte Gruppe von dekompensierten Klappenvitien, der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM), toxischen Kardiomyopathien, angeboren kardialen Vitien und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD), die insgesamt 12% ausmachten (Tab. 7).

**Tab. 7 Ätiologie**

	<b>Gesamtkollektiv (n=194)</b>	<b>Tod auf ICU (n=66)</b>	<b>ICU Überlebende (n=128)</b>
Ischämisch	99(51%)	43(43%)	56(57%)
Nicht Ischämisch	95(49%)	23(24%)	72(76%)
DCM	69(73%)	11(16%)	58(84%)
Myokarditis	15(16%)	5(33%)	10(67%)
Andere	11(12%)	7(64%)	4(636%)

## Geschlechterverteilung

Bei beiden Gruppen überwog der Anteil an männlichen Patienten. Sowohl bei der Tod auf ICU Gruppe (80%) als auch bei der ICU Überlebende Gruppe (79%) lag er deutlich über dem Anteil der weiblichen Patienten (Abb. 9).

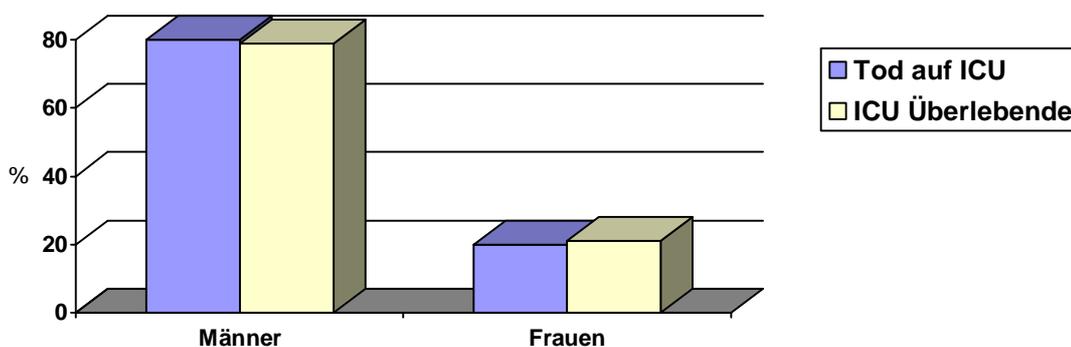


Abb. 9 Geschlechterverteilung

## Altersverteilung

Abb. 10 zeigt die Altersverteilung der Patienten in Abhängigkeit von den beiden Gruppen.

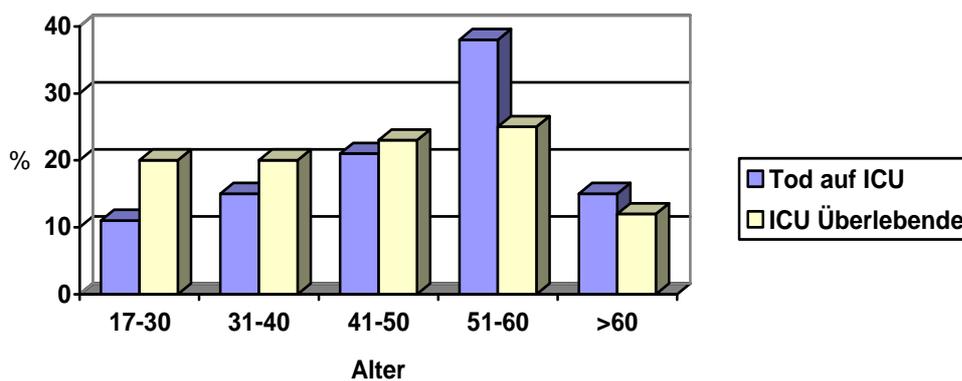


Abb. 10 Altersverteilung

Durch die ROC Analyse wurde ein Cut-off Wert von 50 Jahren ermittelt (Abb. 11). Dieser Wert ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

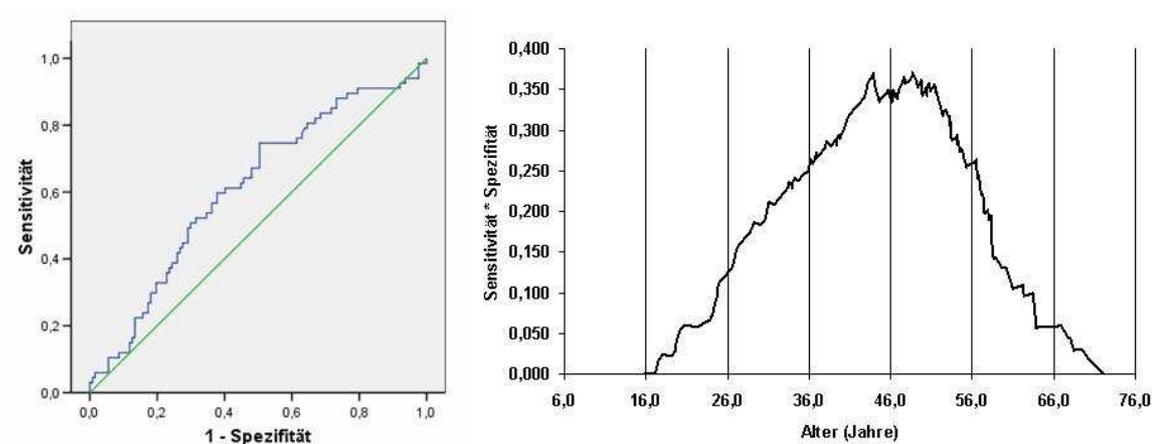


Abb. 11 ROC Kurven Alter

Insgesamt waren 52% der Patienten in der Gruppe Tod auf ICU über 50 Jahre, in der Überlebende Gruppe waren es nur 34% ( $p=0.012$ ).

Tab. 8 Altersgruppen

Alter	Tod auf ICU (n=66)	ICU Überlebende (n=128)
≤50 Jahre	32(27%)	85(73%)
>50 Jahre	34(44%)	43(56%)

## BMI

Abb. 12 zeigt die Verteilung des Bodymaß Index (BMI) in Abhängigkeit der beiden Gruppen Tod auf ICU und ICU Überlebende, wobei die Höhe des BMI keinen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit auf der Intensivstation hatte ( $p=0,504$ ).

Der Großteil der Patienten beider Gruppen hatte einen BMI zwischen 20 und 27.

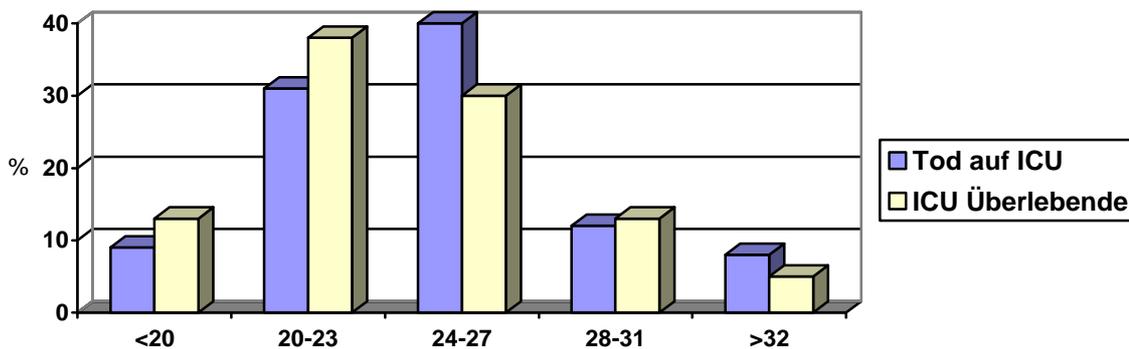


Abb. 12 BMI Verteilung

**BSA**

Abb. 13 zeigt die Verteilung der Körperoberfläche (Body-Surface Area, BSA) in Abhängigkeit der beiden Gruppen Tod auf ICU und ICU Überlebende, wobei die Größe der BSA keinen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit auf der Intensivstation hatte ( $p=0,731$ ).

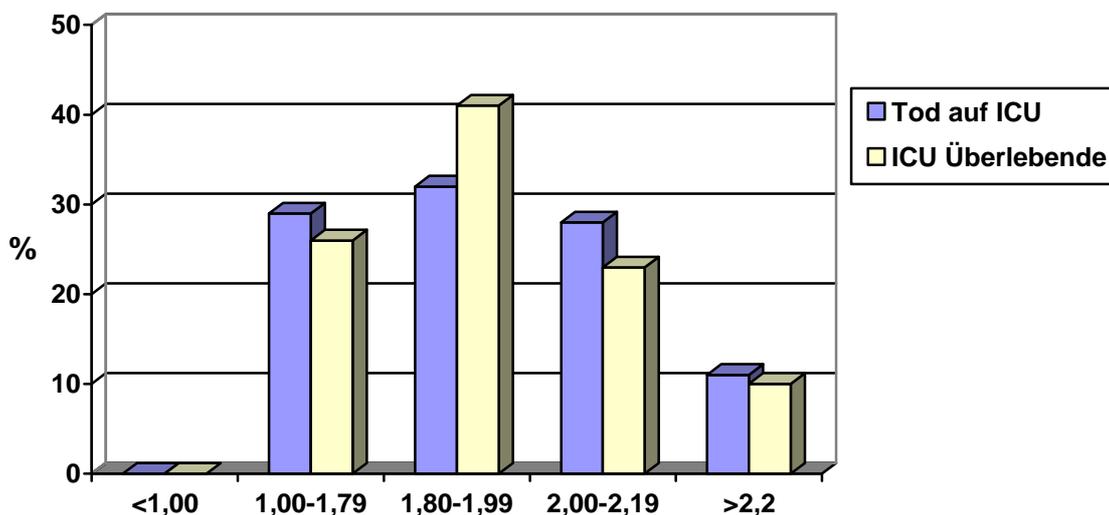


Abb. 13 BSA Verteilung

### 3.3 Echokardiographie und Kardiale Hämodynamik

Tab. 9 und Tab. 10 zeigen einen Überblick über die echokardiographischen, hämodynamischen und elektrokardiographischen Daten der Patientengruppen Tod auf ICU und ICU Überlebende. Für die echokardiographischen Daten gingen „fractional shortening“ und für die Daten der Hämodynamik „diastolischer Blutdruck“ und „Systemischer vaskulärer Widerstand“ als signifikante Parameter in die multinominale logistische Regression ein (s. 3.7 *Risikoscore*). Alle weiteren Parameter waren nicht mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden.

**Tab. 9 Echokardiographie und Elektrokardiographie**

	Tod auf ICU (n=66)	ICU Überlebende (n=128)	p-Wert
<b>Echokardiographische Parameter</b>			
EF, %	24±10	21±11	0,252
≤20	14(29%)	34(71%)	
>20	16(38%)	26(62%)	
LVEDV, ml	305±129	219±101	0,198
LVESD, cm	6±1	6±1	0,979
LVESV, ml	112±0	173±100	0,857
FS, %	17±12	10±4	0,042
Mitralinsuffizienz, °	2±1	2±1	0,690
Aorteninsuffizienz, °	1±1	1±1	0,513
<b>Elektrokardiogramm</b>			
Sinusrhythmus	31(38%)	51(62%)	
Vorhofflimmern	3(25%)	9(75%)	
Andere	2(29%)	5(71%)	
QRS, ms	110±21	126±49	0,130
Herzfrequenz, beats/min	98±25	89±23	0,089
<b>Schenkelblock</b>			
Kein	5	10	
Linksschenkelblock	4	6	
Rechtsschenkelblock	1	8	

**Tab. 10 Hämodynamik**

	Tod auf ICU (n=66)	ICU Überlebende (n=128)	p-Wert
<b>Hämodynamische Parameter</b>			
AP systolisch, mmHg	92±14	95±15	0,487
AP diastolisch, mmHg	57±11	63±11	0,049
MAP, mmHg	71±10	74±12	0,258
RAP, mmHg	14±5	13±7	0,920
Pulmonal kapillärer Verschlussdruck, mmHg	24±9	26±9	0,653
PA systolisch, mmHg	48±15	46±12	0,755
PA diastolisch, mmHg	25±7	25±9	0,983
MPAP, mmHg	32±9	36±9	0,194
Systemischer vaskulärer Widerstand	951±203	1371±521	0,025
Pulmonal vaskulärer Widerstand	241±98	248±215	0,920
Herzzeitvolumen	4,28±1,59	4,04±1,50	0,577
Cardiac Index, l/min/m <sup>2</sup>	2,01±0,57	2,10±0,76	0,684

### 3.4 Präoperative Laborwerte

Tab. 11 zeigt eine Übersicht der prä-operativen Laborwerte im Vergleich der Tod auf ICU Gruppe und der ICU Überlebende Gruppe.

Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf der Intensivstation hatten von den Laborwerten folgende Parameter:

Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Laktat, Kreatinin und Harnstoff.

Alle anderen prä-operativ erhobenen Laborwerte waren in unserem Patientenkollektiv mit keiner signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden.

**Tab. 11 Präoperative Laborwerte (\*Eingang in die multinominalen logistische Regression)**

	Tod auf ICU (n=66)	ICU Überlebende (n=128)	p-Wert
Natrium (mmol/l)	137±8	135±5	0,167
Kalium (mmol/l)	4,6±0,7	4,4±0,7	0,399
Calcium (mmol/l)	2,02±0,46	2,19±0,48	0,089
Hämoglobin (g/dl)	11,5±2,1	12,5±2,1	0,010*
<12	28(43%)	37(57%)	
>12	17(24%)	53(76%)	
Hämatokrit (%)	35,2±5,6	37,8±6,3	0,027*
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /μl)	13,8±6,5	10,6±4,8	0,001*
≤12	24(26%)	70(74%)	
>12	27(50%)	27(50%)	
Thrombozyten (10 <sup>3</sup> /μl)	173±78	215±82	0,003*
≤100	9(56%)	7(44%)	
≥101	41(32%)	88(68%)	
Laktat (mg/dl)	4,4±3,3	2,3±2,0	0,001*
<3,0	11(26%)	31(74%)	
>3,0	19(66%)	10(34%)	
Kreatinin (mg/dl)	1,87±1,00	1,38±0,59	0,000*
≤1,5	27(26%)	77(74%)	
>1,5	23(51%)	22(49%)	
Harnstoff (mg/dl)	52±43	31±20	0,000*
≤40	27(26%)	77(74%)	
>40	23(53%)	20(47%)	
Albumin (g/dl)	6,01±1,06	6,68±2,06	0,108
CRP (mg/dl)	8,0±7,3	5,2±6,8	0,080
GOT (U/l)	532±1029	244±555	0,057
GPT (U/l)	378±758	288±646	0,512
Bilirubin (mg/dl)	1,5±1,2	1,3±0,9	0,412
PCHE (U/l)	3417±1723	4325±1935	0,035*
≤4000	20(34%)	39(66%)	
>4000	8(21%)	30(79%)	
LDH (U/l)	1165±1521	590±964	0,019*
CK (U/l)	3312±12013	1034±3683	0,104
CK-MB (U/l)	221±603	123±264	0,347
Troponin (ng/ml)	38,9±37,8	16,6±28,8	0,013*
PTT (s)	57±33	59±36	0,767
Quick (%)	60±27	66±24	0,192

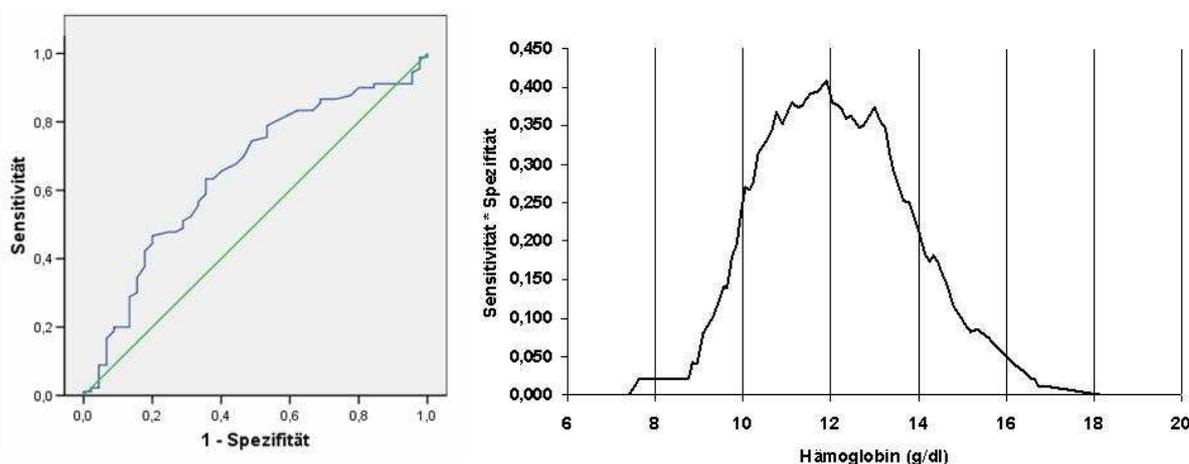
## Hämoglobin

**Gesamtkollektiv.** Im Gesamtkollektiv betrug der Mittelwert des Hämoglobinwertes  $12,1 \pm 2,2$ g/dl, das Minimum betrug 7,2g/dl und das Maximum 17,2g/dl.

**Tod auf ICU.** In der Tod auf ICU Gruppe betrug der Mittelwert des Hämoglobinwertes  $11,5 \pm 2,1$ g/dl, das Minimum betrug 7,6g/dl und das Maximum 16,8g/dl.

**ICU Überlebende.** In der ICU Überlebende Gruppe betrug der Mittelwert des Hämoglobinwertes  $12,5 \pm 2,2$ g/dl, das Minimum betrug 7,2g/dl und das Maximum 17,2g/dl.

Es wurden zwei Hb-Gruppen gebildet. Als Cut-off Wert der beiden Gruppen wurde mittels Receiver operated Curves (ROC) ein Hb-Wert von 12g/dl ermittelt (Abb. 14).



**Abb. 14** ROC Kurven Hämoglobin

Im Gesamtkollektiv hatten 48% einen Hb-Wert unter 12g/dl, in der Tod auf ICU Gruppe waren es 62% und in der ICU Überlebende Gruppe 41% (Abb. 15).

Ein **Hb-Wert <12 g/dl** war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden ( $p=0,020$ ). Dieser Wert ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

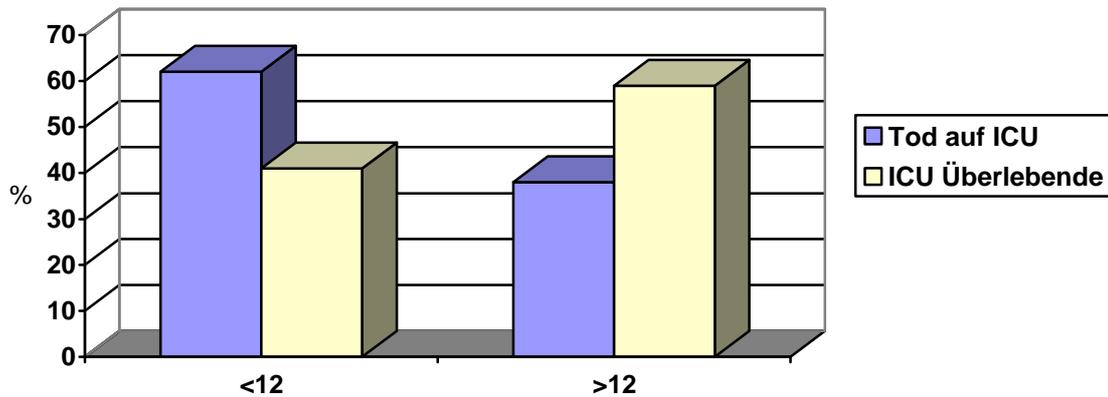


Abb. 15 Hämoglobinwerte

### Leukozyten

**Gesamtkollektiv.** Im Gesamtkollektiv betrug die Leukozytenzahl im Mittel  $11,7 \pm 5,7 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Minimum betrug  $3,6 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Maximum  $35,2 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ .

**Tod auf ICU.** In der Tod auf ICU Gruppe betrug die Leukozytenzahl im Mittel  $13,8 \pm 6,6 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Minimum betrug  $4,7 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Maximum  $35,2 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ .

**ICU Überlebende.** In der ICU Überlebende Gruppe betrug die Leukozytenzahl im Mittel  $10,6 \pm 4,9 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Minimum betrug  $3,6 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Maximum  $28,9 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ .

Es wurden zwei Leukozyten-Gruppen gebildet. Als Cut-off Wert der beiden Gruppen wurde mittels ROC Kurve eine Leukozytenzahl von  $12 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  ermittelt (Abb. 16).

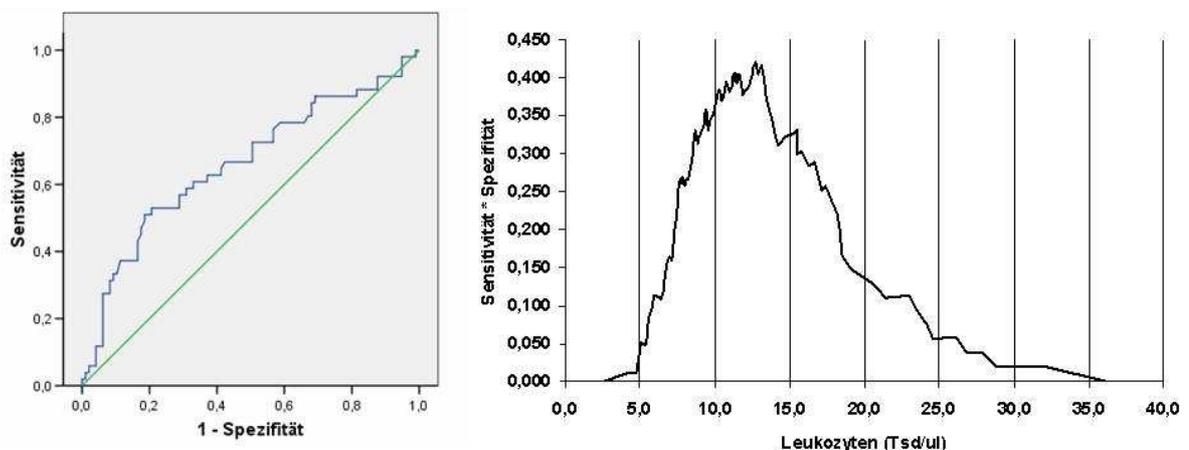


Abb. 16 ROC Kurven Leukozytenzahl

Im Gesamtkollektiv hatten 36% eine Leukozytenzahl  $>12 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , in der Tod auf ICU Gruppe waren es 53% und in der ICU Gruppe waren es 28%.

Eine **Leukozytenzahl  $>12 \cdot 10^3/\mu\text{l}$**  war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden ( $p=0,003$ ). Dieser Wert ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

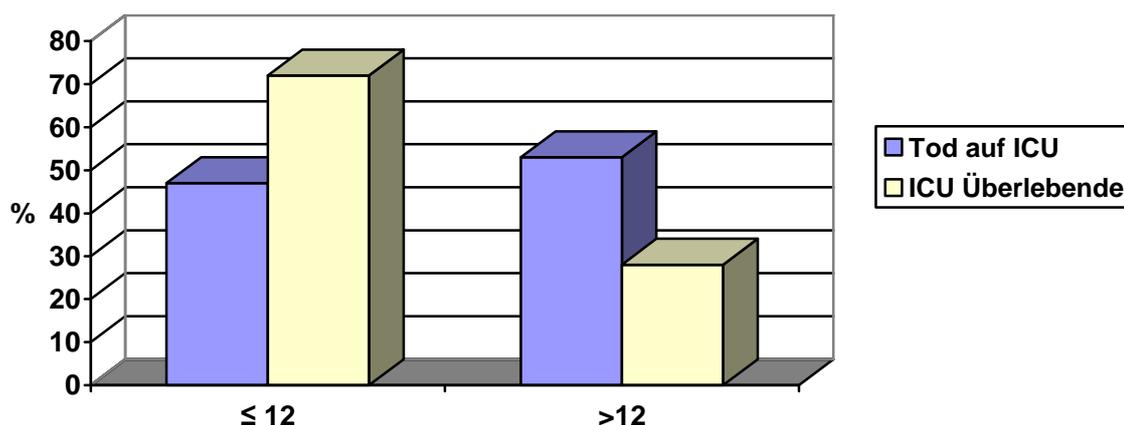


Abb. 17 Leukozyten

### Thrombozyten

**Gesamtkollektiv** Im Gesamtkollektiv betrug die Thrombozytenzahl im Mittel  $200 \pm 84 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Minimum betrug  $28 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Maximum  $480 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ .

**Tod auf ICU** In der Tod auf ICU Gruppe betrug die Thrombozytenzahl im Mittel  $173 \pm 79 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Minimum betrug  $28 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Maximum  $350 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ .

**ICU Überlebende** In der ICU Überlebende Gruppe betrug die Thrombozytenzahl im Mittel  $215 \pm 83 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Minimum betrug  $29 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , das Maximum  $480 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ .

Bei der Bewertung der Thrombozytenzahl wurden zwei Gruppen gebildet. Als Cut-off Wert wurde eine Thrombozytenzahl von  $100 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  ermittelt. Eine **Thrombozytenzahl  $\leq 100 \cdot 10^3/\mu\text{l}$**  war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden ( $p=0,003$ ). Dieser Wert ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

Für die Verteilung der einzelnen Thrombozytenzahlen in den einzelnen Gruppen siehe Abb. 18.

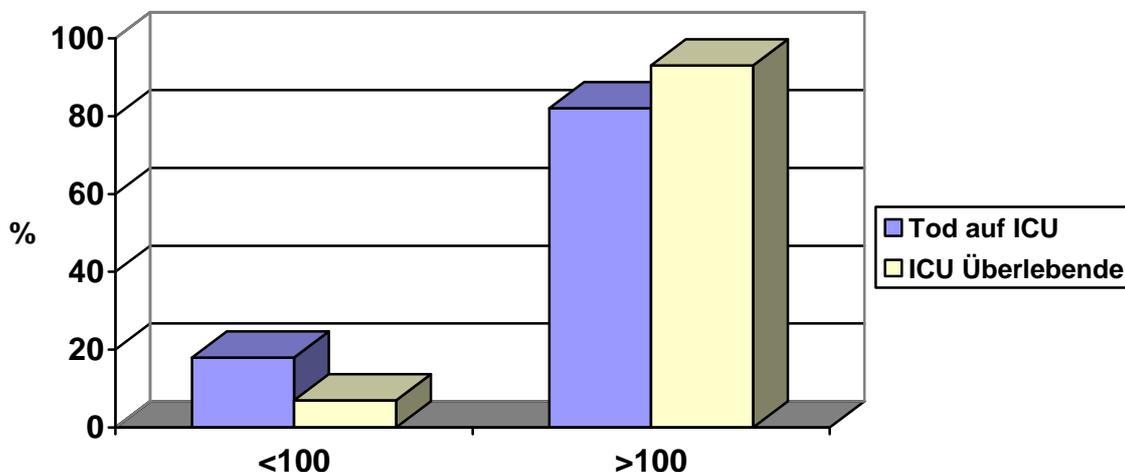


Abb. 18 Thrombozyten

### Laktat

**Gesamtkollektiv.** Im Gesamtkollektiv betrug der Mittelwert des Laktatwertes  $3,2 \pm 2,9$  mg/dl, das Minimum betrug 0,4 mg/dl und das Maximum 14,2 mg/dl.

**Tod auf ICU.** In der Tod auf ICU Gruppe betrug der Mittelwert des Laktatwertes  $4,4 \pm 3,3$  mg/dl, das Minimum betrug 0,7 mg/dl und das Maximum 14,2 mg/dl.

**ICU Überlebende.** In der ICU Überlebende Gruppe betrug der Mittelwert des Laktatwertes  $2,3 \pm 2,1$  mg/dl, das Minimum betrug 0,4 mg/dl und das Maximum 11,6 mg/dl.

Es wurden zwei Laktatwert-Gruppen gebildet. Als Cut-off Wert der beiden Gruppen wurde mittels ROC Kurve ein Laktat-Wert von 3 mg/dl ermittelt (Abb. 19).

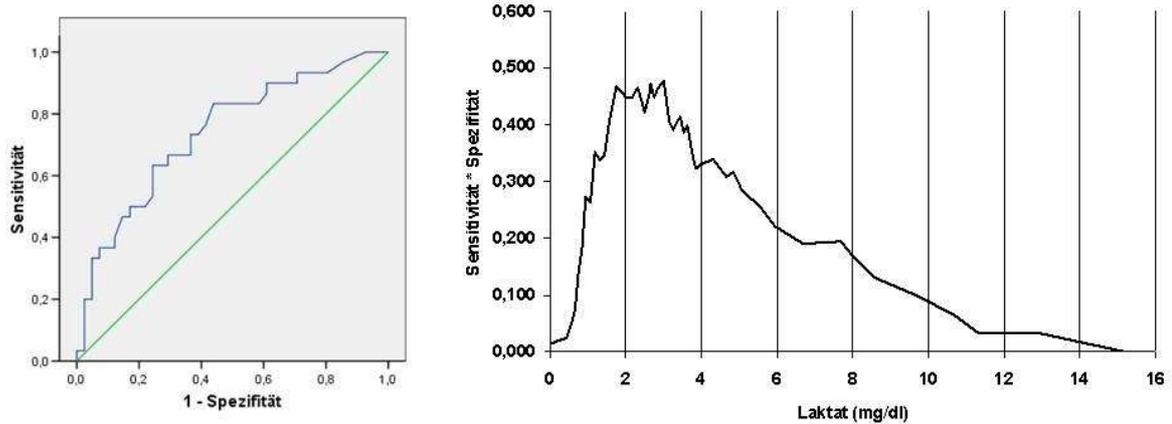


Abb. 19 ROC Kurven Laktatwert

Im Gesamtkollektiv hatten 41% einen Laktat-Wert über 3 mg/dl, in der Tod auf ICU Gruppe waren es 63% und in der ICU Überlebende Gruppe 24%.

Ein **Laktat-Wert >3 mg/dl** war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden ( $p=0,001$ ). Dieser Wert ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

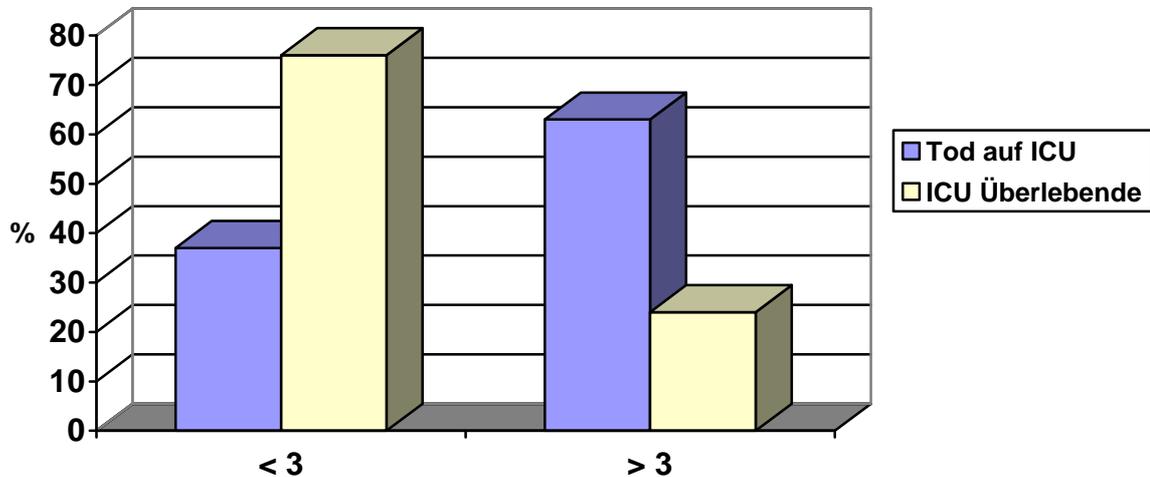


Abb. 20 Laktatwert

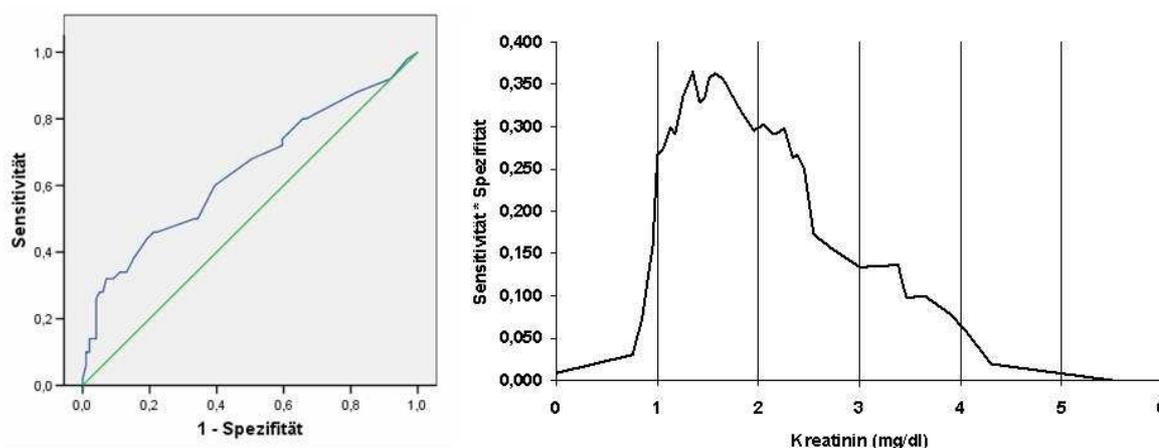
### Kreatinin

**Gesamtkollektiv.** Im Gesamtkollektiv betrug der Mittelwert des Kreatininwertes  $1,55 \pm 0,79$  mg/dl, das Minimum betrug 0,70 mg/dl und das Maximum 4,50 mg/dl.

**Tod auf ICU.** In der Tod auf ICU Gruppe betrug der Mittelwert des Kreatininwertes  $1,87 \pm 1,00$  mg/dl, das Minimum betrug 0,70 mg/dl und das Maximum 4,50 mg/dl.

**ICU Überlebende.** In der ICU Überlebende Gruppe betrug der Mittelwert des Kreatininwertes  $1,38 \pm 0,59$  mg/dl, das Minimum betrug 0,7 mg/dl und das Maximum 4,10 mg/dl.

Es wurden zwei Gruppen von Kreatinin-Werten gebildet. Als Cut-off Wert der beiden Gruppen wurde ein Kreatinin-Wert von 1,5 mg/dl ermittelt (Abb. 21).



**Abb. 21 ROC Kurven Kreatinin**

Im Gesamtkollektiv hatten 30% einen Kreatinin-Wert über 1,5 mg/dl, in der Tod auf ICU Gruppe waren es 46% und in der ICU Überlebende Gruppe 22%.

Ein **Kreatinin-Wert >1,5 mg/dl** war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden ( $p=0,003$ ). Dieser Wert ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

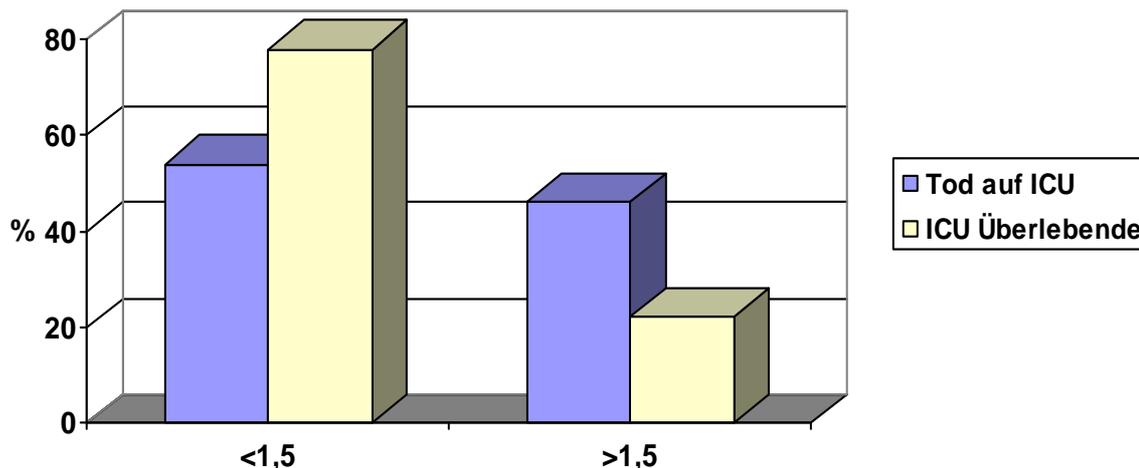


Abb. 22 Kreatinin

### Harnstoff

**Gesamtkollektiv.** Im Gesamtkollektiv betrug der Mittelwert des Harnstoffwertes  $38 \pm 31$  mg/dl, das Minimum betrug 9 mg/dl und das Maximum 214 mg/dl.

**Tod auf ICU.** In der Tod auf ICU Gruppe betrug der Mittelwert des Harnstoffwertes  $52 \pm 43$  mg/dl, das Minimum betrug 11 mg/dl und das Maximum 214 mg/dl.

**ICU Überlebende.** In der ICU Überlebende Gruppe betrug der Mittelwert des Harnstoffwertes  $31 \pm 21$  mg/dl, das Minimum betrug 9 mg/dl und das Maximum 127 mg/dl.

Es wurden zwei Harnstoff-Gruppen gebildet. Als Cut-off Wert der beiden Gruppen wurde ein Harnstoff-Wert von 40 mg/dl ermittelt (Abb. 23).

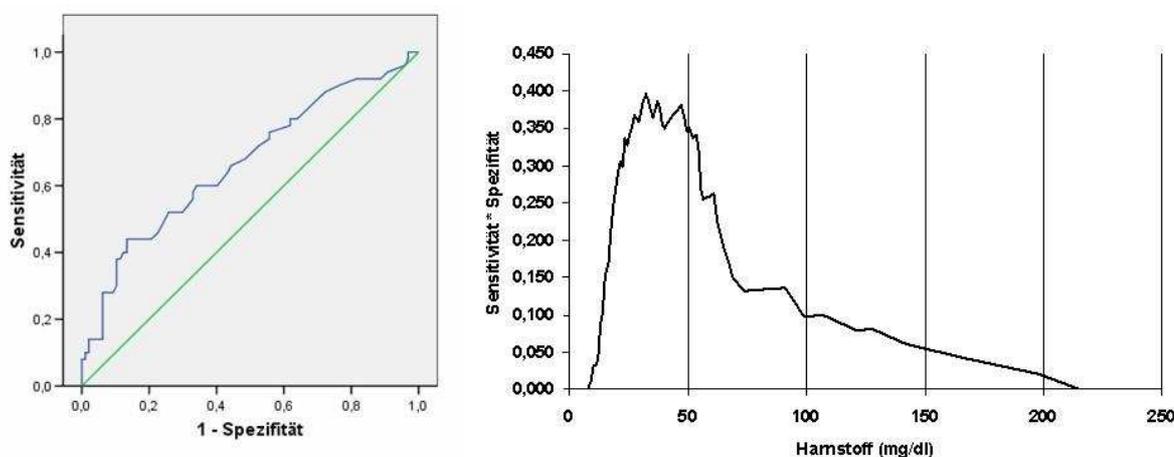
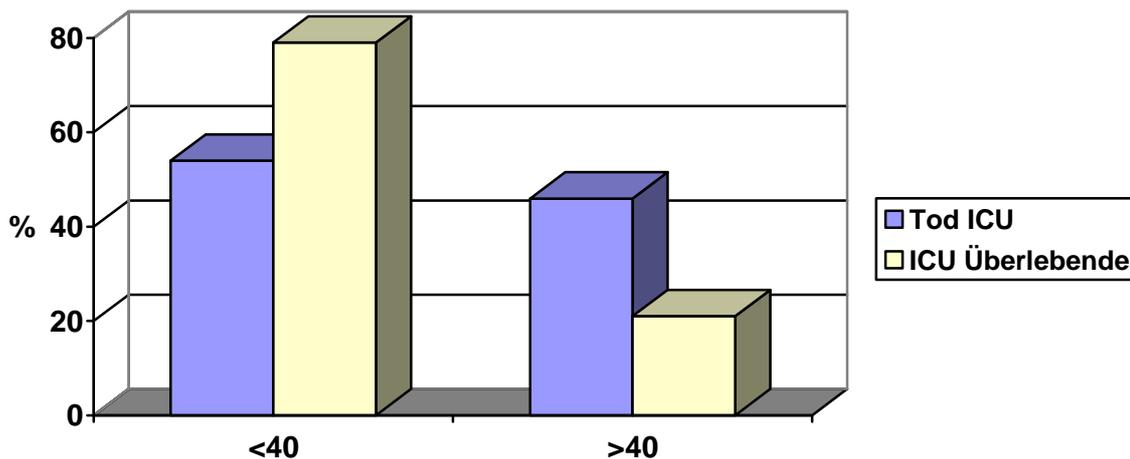


Abb. 23 ROC Kurven Harnstoffwert

Im Gesamtkollektiv hatten 29% einen Harnstoff-Wert über 40 mg/dl, in der Tod auf ICU Gruppe waren es 46% und in der ICU Überlebende Gruppe 21%.

Ein **Harnstoff-Wert >40 mg/dl** war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden (**p=0,002**). Dieser Wert ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 *Risikoscore*).



**Abb. 24 Harnstoff**

Abb.24 zeigt die prozentuale Verteilung auf die Harnstoff-Gruppen <40 mg/dl und >40 mg/dl im Vergleich zwischen den beiden Gruppen Tod auf ICU und ICU Überlebende.

### 3.5 Präoperativer klinischer Status

Tab. 12 gibt einen Überblick über den prä-operativen klinischen Status sowie prä-operativ durchgeführte medizinische Interventionen unseres Patientenkollektives im Vergleich zwischen der Tod auf ICU und der ICU Überlebenden Gruppe.

**Tab. 12 Präoperativer klinischer Status**

	Tod auf ICU (n=66)	ICU Überlebende (n=128)	Signifikanz
<b>Notfalleingriff</b>			0,000
Nein	22(22%)	79(78%)	
Ja	44(47%)	49(53%)	
<b>Implantationsart</b>			0,000
Elektiv	5(17%)	24(83%)	
Dringlich	17(23%)	56(77%)	
Notfall	25(41%)	36(59%)	
Post HLM	19(61%)	12(39%)	
<b>Re-Operation</b>			0,000
Nein	34(24%)	105(76%)	
Ja	32(58%)	23(42%)	
<b>HLM-OP (&lt;1Woche)</b>			0,000
Nein	40(26%)	113(74%)	
Ja	26(63%)	15(37%)	
<b>ECMO</b>			0,002
Nein	49(30%)	117(70%)	
Ja	17(61%)	11(39%)	
<b>IABP</b>			0,007
Nein	38(28%)	99(72%)	
Ja	28(49%)	29(51%)	
<b>Intubation</b>			0,001
Nein	21(26%)	61(74%)	
Ja	30(56%)	24(44%)	
<b>Prä-operative Reanimation</b>			0,013
Nein	29(31%)	65(69%)	
Ja	23(53%)	20(47%)	
<b>Nierenersatzverfahren</b>			0,003
Nein	31(30%)	74(70%)	
Ja	20(65%)	11(35%)	
<b>Präoperativ auf ICU</b>			0,148
Nein	5(23%)	17(77%)	
Ja	44(41%)	63(59%)	

## Implantationsart

Bei der Implantationsart wurde zwischen einem Notfalleingriff und einem Nicht-Notfalleingriff unterschieden. (Abb. 25)

Unter der Rubrik „Notfall“ wurden primär notfallmäßige Implantationen im kardiogenen Schock und Implantationen bei Patienten nach nicht möglichem Weaning von der Herz-Lungen-Maschine während einer Herzoperation zusammengefasst. Die Rubrik Nicht-Notfalleingriff wurde noch einmal unterteilt in elektive und dringliche Implantationen. (Abb.26)

**Gesamtkollektiv.** Im Gesamtkollektiv wurden insgesamt 53% der Implantationen elektiv oder dringlich durchgeführt und 47% fielen unter die Rubrik Notfall.

**Tod auf ICU.** In der Tod auf ICU Gruppe wurden 67% der Implantationen notfallmäßig durchgeführt und 33% nicht notfallmäßig.

**ICU Überlebende** In der Gruppe der ICU Überlebende wurden 38% der Implantationen notfallmäßig durchgeführt und 62% nicht notfallmäßig.

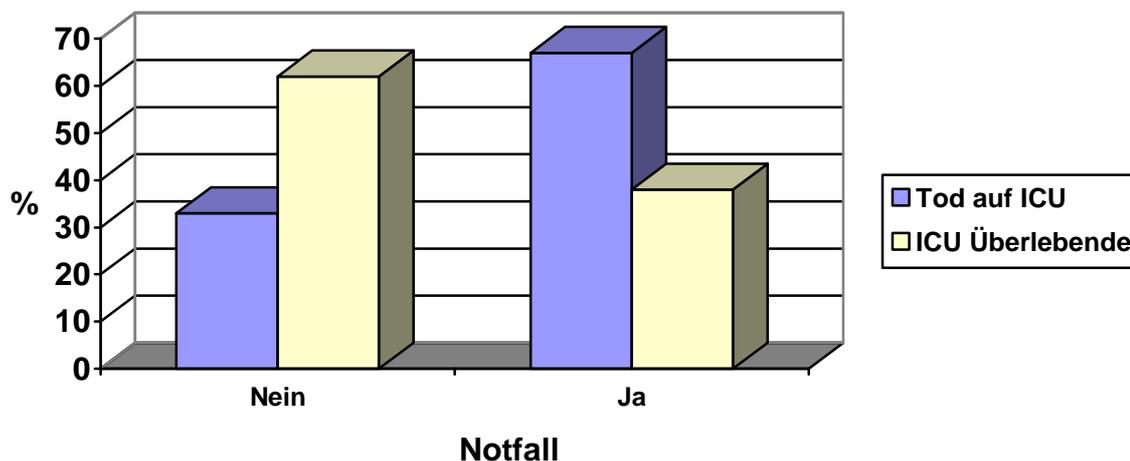


Abb. 25 Notfallimplantation

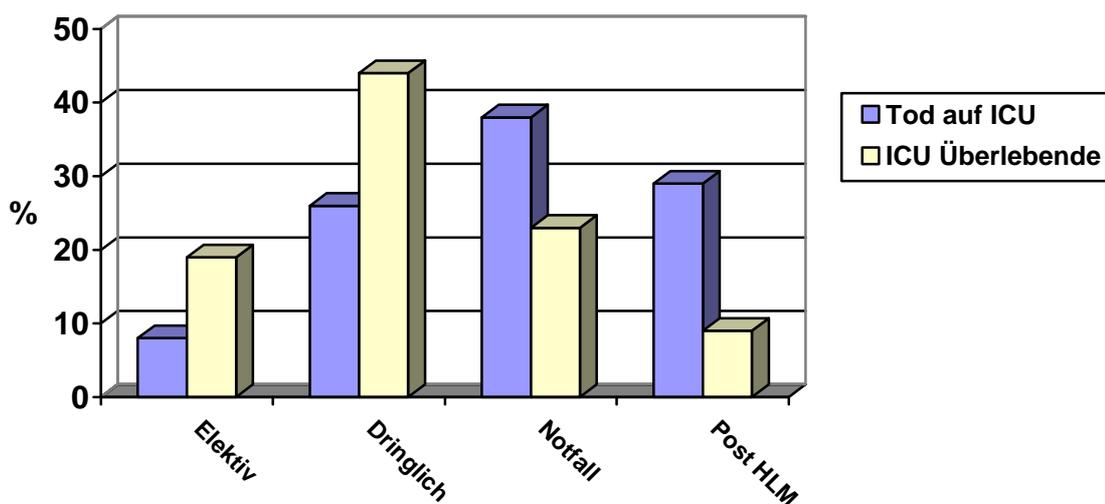


Abb. 26 Implantationsart; (Elektiv u. Dringlich=Nicht-Notfalleingriff; Notfall u. Post-HLM=Notfalleingriff)

Eine **Notfallimplantation** war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden ( $p=0,000$ ). Dieser Parameter ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

### Re-Operationsstatus

In der Re-OP Gruppe wurden all diejenigen Patienten zusammengefasst, die zum Zeitpunkt der LVAD Implantation bereits kardiochirurgisch voroperiert waren. Es wurden zwei Gruppen gebildet, eine Re-Operation (-) Gruppe, die noch nicht voroperiert war und eine Re-Operation (+) Gruppe, die bereits kardiochirurgisch voroperiert war.

**Gesamtkollektiv** Im Gesamtkollektiv waren zum Zeitpunkt der LVAD Implantation 28% kardiochirurgisch voroperiert und 72% nicht voroperiert.

**Tod auf ICU** In der Tod auf ICU Gruppe waren 48% voroperiert und 52% nicht voroperiert.

**ICU Überlebende Gruppe** In der ICU Überlebende Gruppe waren 18% voroperiert und 82% nicht voroperiert.

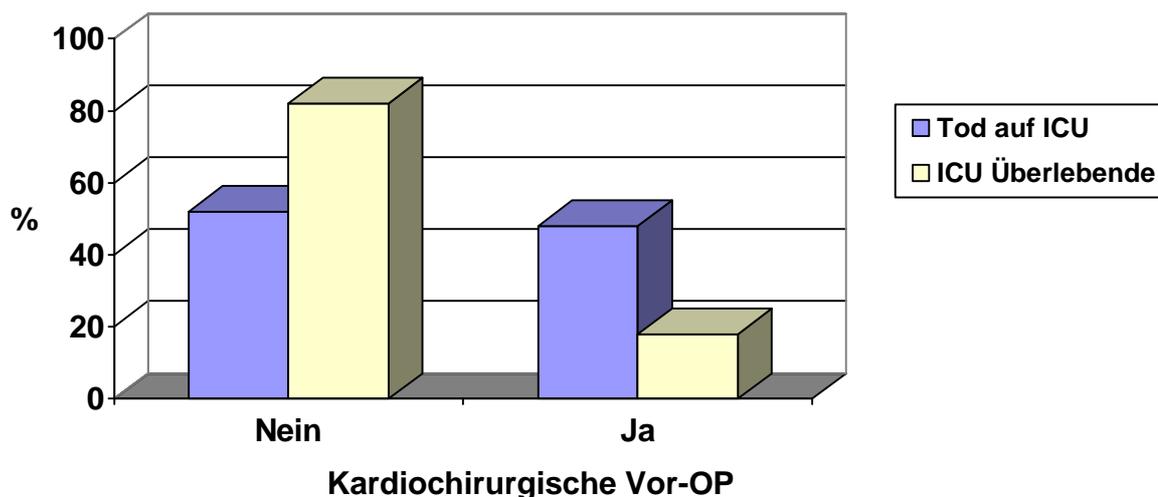


Abb. 27 Reoperationsstatus

Ein **positiver Re-Operationsstatus** war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden (**p=0,000**). Dieser Parameter ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 *Risikoscore*).

### HLM

Es wurde untersucht ob eine Operation unter Herz-Lungen-Maschine (HLM), welche innerhalb von 1 Woche vor der LVAD Implantation durchgeführt worden war, einen Einfluss auf die frühe postoperative Letalität auf der Intensivstation hat.

**Gesamtkollektiv** Im Gesamtkollektiv hatten 21% der Patienten weniger als 1 Woche vor der LVAD Implantation eine Operation, bei der eine HLM notwendig war.

**Tod auf ICU** Bei der Tod auf ICU Gruppe waren es 39%.

**ICU Überlebende** Bei der Gruppe der ICU Überlebenden hatten insgesamt 12% der Patienten bis zu 1 Woche vor der LVAD Implantation eine HLM Operation.

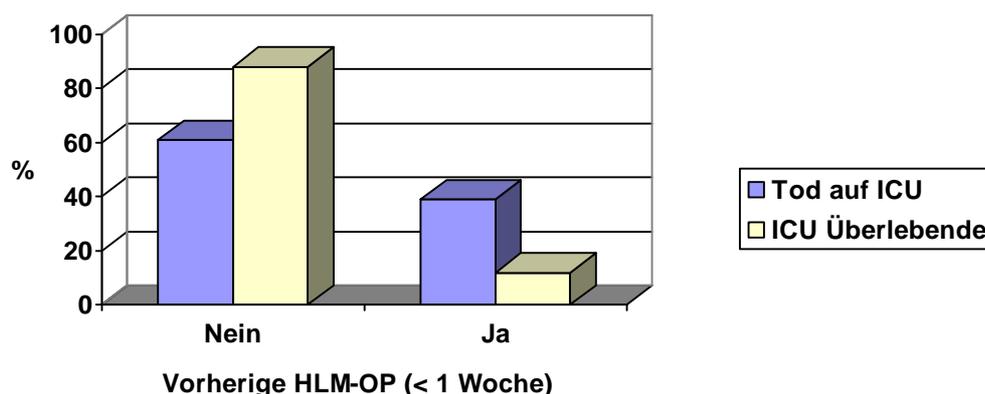


Abb. 28 HLM

Eine **vorangegangene Operation mit HLM** war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden (**p=0,000**). Dieser Parameter ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 *Risikoscore*).

### Präoperativer ECMO Support

Wir untersuchten den Einfluss einer präoperativen Herz-Kreislaufunterstützung mit Hilfe einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) auf die postoperative Sterblichkeit auf der Intensivstation.

Insgesamt wurden von 194 Patienten 28 Patienten (14%) präoperativ mit einer ECMO unterstützt.

In der Tod auf ICU Gruppe waren es insgesamt 17 Patienten (26%), und in der ICU Überlebende Gruppe waren es 11 Patienten (9%), die präoperativ einen ECMO Support erhielten.

Eine **präoperativ notwendige ECMO Unterstützung** war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden (**p=0,002**). Dieser Parameter ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 *Risikoscore*).

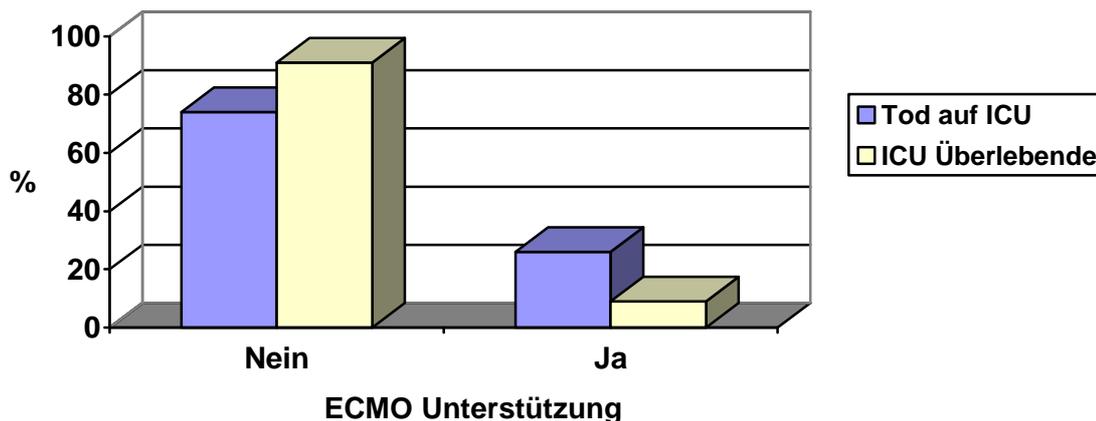


Abb. 29 ECMO Support

### Diastolische Augmentation (IABP)

Wir untersuchten den Einfluss einer präoperativ durchgeführten diastolischen Augmentation mit Hilfe einer Intraaortalen Ballonpumpe (IABP) auf die früh postoperative Letalität auf der Intensivstation.

Es wurden zwei Gruppen gebildet. Eine Gruppe wurde präoperativ mit einer IABP unterstützt, die andere Gruppe nicht.

Im Gesamtkollektiv wurden insgesamt 57 Patienten der 194 Patienten präoperativ mit einer IABP versorgt, was 29% entsprach.

In der Tod auf ICU Gruppe erhielten 28 Patienten (42%) eine IABP, und in der ICU Überlebende Gruppe waren es 29 Patienten (23%).

Die Notwendigkeit eines **präoperativen IABP Einsatzes** war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden (**p=0,007**).

Dieser Parameter ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

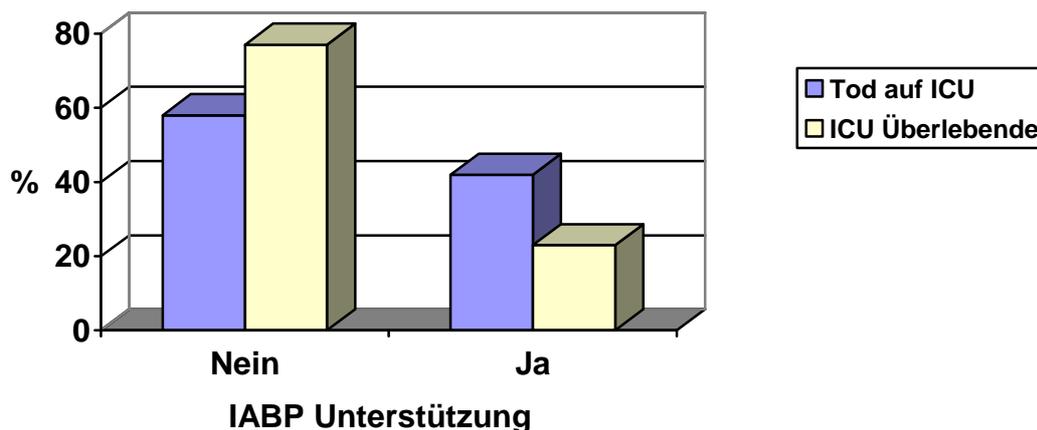


Abb. 30 IABP Unterstützung prä-LVAD Implantation

### Kardiopulmonale Reanimation

Wir untersuchten den Einfluss einer präoperativ durchgeführten kardiopulmonalen Reanimation (CPR) auf die Sterblichkeit in der frühen postoperativen Phase auf der Intensivstation.

Im Gesamtkollektiv war bei 31% der Patienten eine präoperative CPR notwendig. In der Tod auf ICU Gruppe waren es 44%, und in der Gruppe der ICU Überlebenden waren es 24%, bei denen eine präoperative CPR durchgeführt wurde.

Die Notwendigkeit einer **präoperativ durchgeführten Reanimation** hatte einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit auf der Intensivstation ( $p=0,013$ )

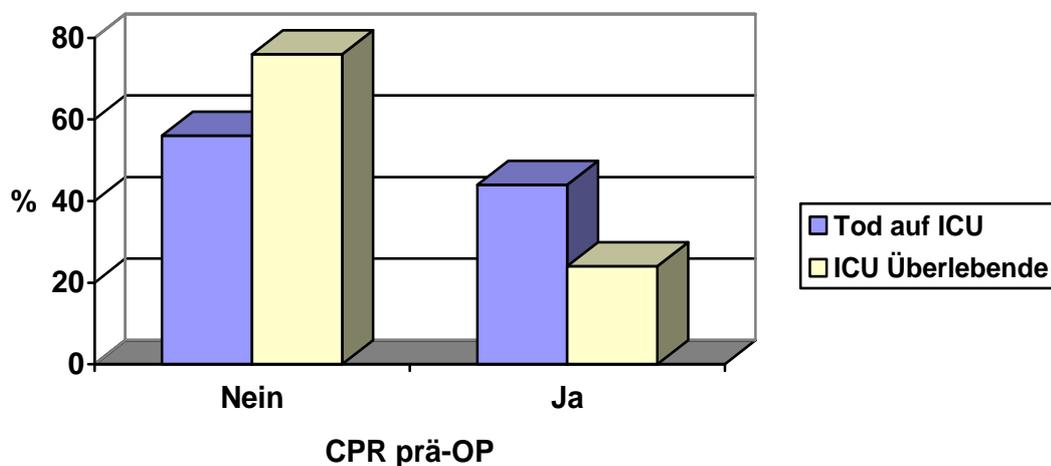


Abb. 31 CPR präoperativ

## Maschinelle Beatmung

Wir untersuchten den Einfluss einer präoperativ notwendigen Intubation und maschinellen Beatmung auf die Sterblichkeit auf der Intensivstation.

Im Gesamtkollektiv waren 40% der Patienten präoperativ intubiert und beatmet.

In der Tod auf ICU Gruppe waren es 59% und in der Gruppe der ICU Überlebenden waren es 28% bei denen präoperativ eine maschinelle Beatmung notwendig war.

Wir konnten zeigen, dass die Notwendigkeit einer **präoperativen maschinellen Beatmung** einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit in der frühen postoperativen Phase auf der Intensivstation hatte (**p=0,001**). Dieser Parameter ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 *Risikoscore*).

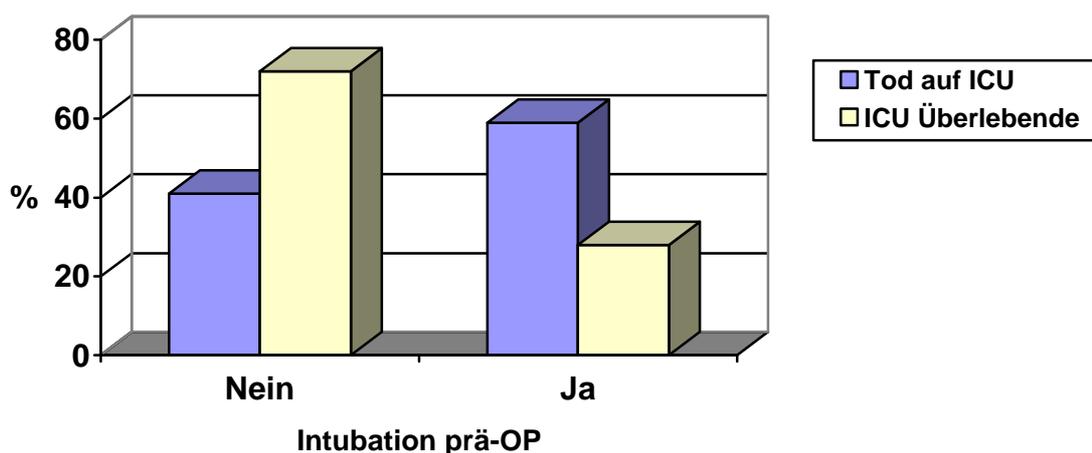


Abb. 32 Notwendigkeit der maschinellen Beatmung prä-LVAD Implantation

## Nierenersatzverfahren

Wir untersuchten den Einfluss der präoperativen Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens in Form einer Hämodialyse oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration (CVVH) auf die postoperative Sterblichkeit auf der Intensivstation.

Im Gesamtkollektiv waren 23% der Patienten präoperativ auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen.

In der Tod auf ICU Gruppe bestand bei 39%, und in der Gruppe der ICU Überlebende bei 13% die Notwendigkeit eines präoperativen Nierenersatzverfahrens.

Die Notwendigkeit eines **präoperativen Nierenersatzverfahrens** hatte einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit auf der Intensivstation ( $p=0,003$ ). Dieser Parameter ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

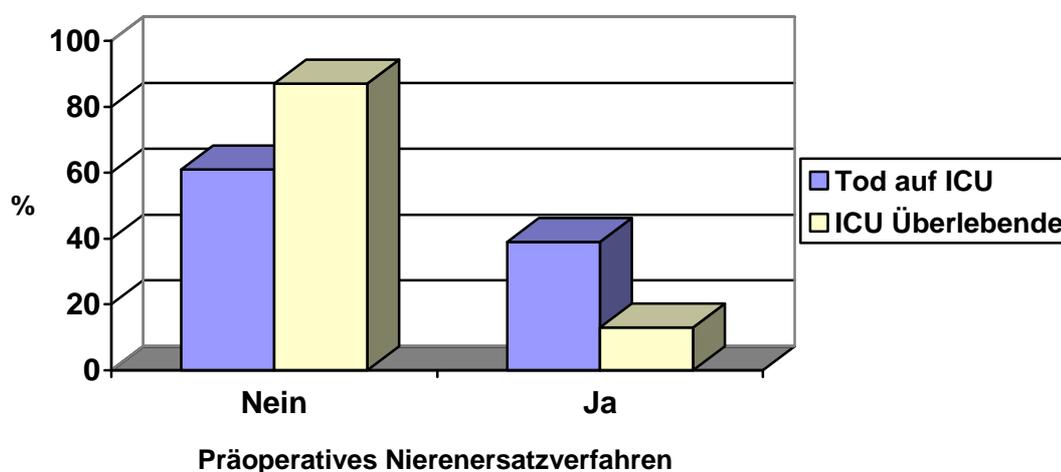


Abb. 33 Nierenersatzverfahren präoperativ

### Präoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation

Wir untersuchten den Einfluss des präoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation als Risikofaktor auf die Sterblichkeit auf der Intensivstation nach LVAD Implantation.

Im Gesamtkollektiv waren 38% der Patienten präoperativ auf der Intensivstation.

In der Tod auf ICU Gruppe waren dies 41,1% und in der ICU Überlebenden Gruppe 22,7%. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,148$ ). Somit ging dieser Parameter nicht in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein.

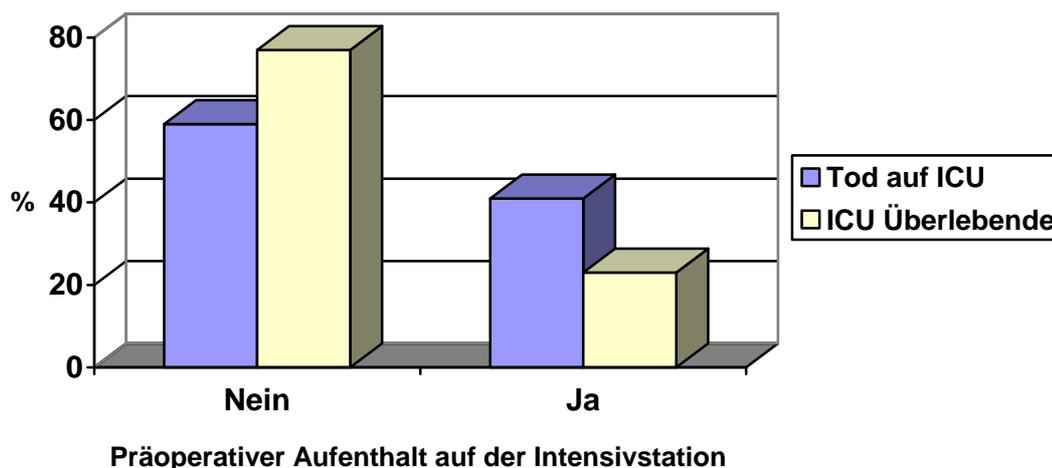


Abb. 34 Präoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation

### 3.6 Präoperative Medikation

Tab. 13 gibt einen Überblick über die präoperativen oralen und intravenösen Medikamente.

Wir haben die präoperative Medikation unseres Patientenkollektives untersucht auf Katecholaminpflichtigkeit (Dobutamin, Noradrenalin, Adrenalin), gerinnungshemmende Medikamente (ASS, Clopidogrel, Phenprocoumon), Antiarrhythmika der Klasse III (Amiodaron) und die Herzinsuffizienztherapie (Diuretika, ACE-Hemmer, Betablocker, Digitalis).

Von den untersuchten präoperativ eingesetzten Medikamenten hatte als einziges Medikament Adrenalin einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Sterblichkeit auf der Intensivstation und ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

**Tab. 13 Präoperative Medikation**

	Tod auf ICU (n=66)	ICU Überlebende (n=128)	p-Wert
Katecholamine (-)	4(12%)	28(88%)	
Katecholamine (+)	47(48%)	50(52%)	0,001
Dobutamin (+)	27(44%)	35(56%)	0,117
Dobutamin (-)	24(38%)	42(62%)	
Noradrenalin (+)	23(52%)	21(48%)	0,050
Noradrenalin (-)	28(33%)	56(67%)	
Adrenalin (+)	32(67%)	16(33%)	0,000
Adrenalin (-)	19(24%)	61(76%)	
Amiodaron (+)	3(18%)	14(82%)	0,163
β-Blocker (+)	14(28%)	36(72%)	0,151
Diuretika (+)	22(32%)	47(68%)	0,376
ACE-Hemmer (+)	17(29%)	41(71%)	0,209
ASS (+)	10(37%)	17(63%)	0,819
Clopidogrel (+)	4(29%)	10(71%)	0,765
Phenprocoumon (+)	4(21%)	15(79%)	0,189
Digitalispräparate (+)	13(33%)	26(67%)	0,832

### Katecholamine

Wir untersuchten den Einfluss einer präoperativen Katecholaminpflichtigkeit auf die postoperative Sterblichkeit in der frühen postoperativen Phase auf der Intensivstation.

Es wurden zwei Gruppen gebildet. Die eine Gruppe war präoperativ katecholaminpflichtig und die andere Gruppe benötigte präoperativ keine Katecholamine.

Im Gesamtkollektiv waren 75% der Patienten präoperativ katecholaminpflichtig. In der Tod auf ICU Gruppe waren es 92% und in der Gruppe der ICU Überlebenden waren es 64% der Patienten die präoperativ Katecholamine benötigten.

Eine **präoperative Katecholaminpflichtigkeit** war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation in der frühen postoperativen Phase

verbunden ( $p=0,001$ ). Dieser Parameter ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

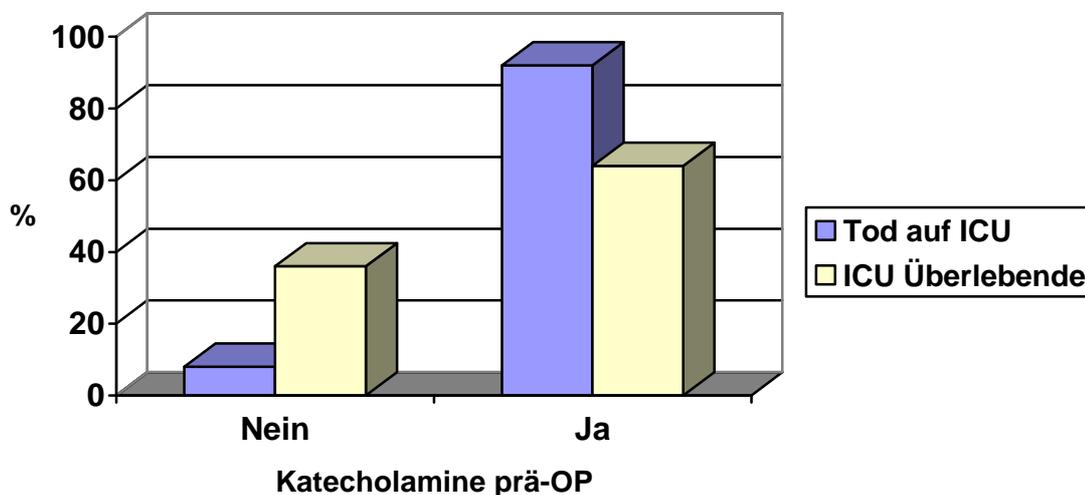


Abb. 35 Katecholamine

Bei den Patienten die präoperativ katecholaminpflichtig waren untersuchten wir die Verteilung der einzelnen Katecholamine (Dobutamin, Noradrenalin, Adrenalin). Außerdem untersuchten wir, ob die Notwendigkeit eines bestimmten Katecholamins einen Einfluss auf die postoperative Sterblichkeit hatte.

Im Gesamtkollektiv war Dobutamin das führende Katecholamin und wurde bei insgesamt 48% der katecholaminpflichtigen Patienten eingesetzt, in der Tod auf ICU Gruppe war es Adrenalin mit 63% und in der ICU Überlebende Gruppe war es wie in dem Gesamtkollektiv Dobutamin mit 45%.

Im Gesamtkollektiv benötigten insgesamt 26% der katecholaminpflichtigen Patienten eine Kombination aus  $\geq 2$  Katecholaminen. In der Tod auf ICU Gruppe waren es 24% und in der ICU Überlebende Gruppe 27%.

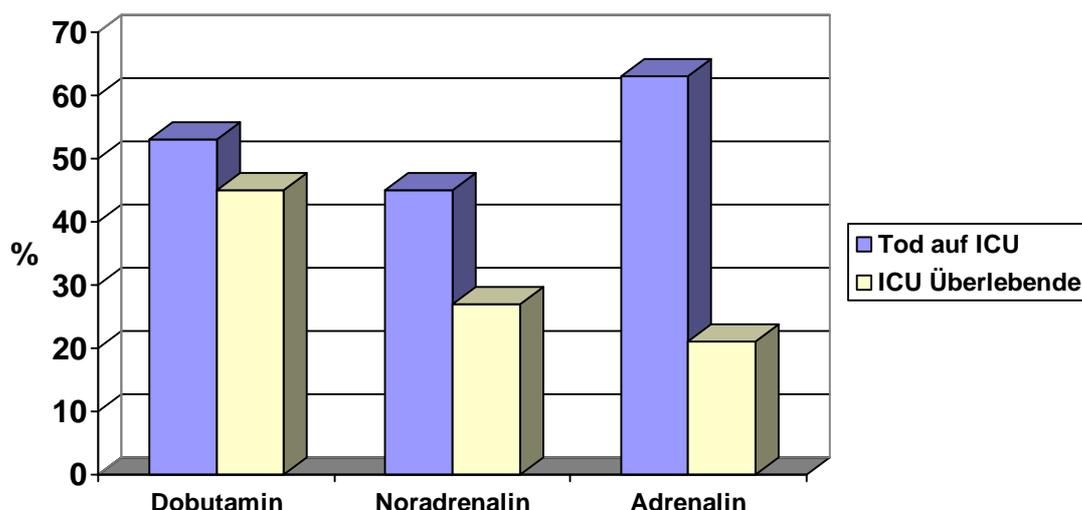


Abb. 36 Katecholaminverteilung

Der **präoperative Einsatz von Adrenalin** war unter den Katecholaminen der einzige Parameter, der einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Sterblichkeit auf der Intensivstation hatte ( $p=0,000$ ). Dieser Parameter ging in die weitere multinominal logische Regressionsanalyse ein (s. 3.7 Risikoscore).

### 3.7 Risikoscore

Zunächst erfolgte, wie bereits oben beschrieben, eine retrospektive Analyse von präoperativen demographischen, klinischen, echokardiographischen, elektrokardiographischen und hämodynamischen Daten, den präoperativen Laborwerten und der präoperativen Medikation. Insgesamt wurden 100 präoperative Marker pro Patient/in erhoben. Diese wurden zunächst alle wie oben ausführlich beschrieben einer univariaten Analyse (ANOVA bzw.  $\chi^2$ -Test) unterzogen. Insgesamt wurden hierbei 33 signifikante Parameter gefunden (Tab. 14).

**Tab. 14 Statistik der univariaten Analyse**

Prä-OP Marker	p-Wert (Univariate Analyse)
VAD Flusseigenschaften	0,003
Alter	0,018
Grunderkrankung	0,004
FS	0,042
Herzfrequenz	0,089
AP diastolisch	0,049
SVR	0,025
Calcium	0,089
Hb	0,012
Hkt	0,027
Leukozyten	0,001
Thrombozyten	0,003
Laktat	0,001
Kreatinin	0,000
Harnstoff	0,000
Albumin	0,108
CRP	0,080
GOT	0,057
PCHE	0,035
LDH	0,019
CK	0,104
Troponin	0,013
Quick	0,192
Notfall-Implantation	0,000
Re-OP	0,000
HLM-OP (<1 Wo.)	0,000
ECMO	0,002
IABP	0,007
Intubation	0,001
CPR	0,013
Nierenersatzverfahren	0,003
Katecholamine	0,000
Adrenalin	0,001

(FS Verkürzungsfraction, AP arterieller Blutdruck, SVR systemischer vaskulärer Widerstand, Hb Hämoglobin, Hkt Hämatokrit, CRP C-reaktives Protein, GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, PCHE Plasmacholinesterase, LDH Laktatdehydrogenase, CK Creatinkinase, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, IABP intraaortale Ballongegenpulsation, CPR cardiopulmonale Reanimation)

Bei kontinuierlichen Variablen wurde anschließend mittels ROC Kurven ein Cut-off Wert ermittelt, um den Risikoscore möglichst dichotom und damit einfach zu halten (Tab. 15).

**Tab. 15 Cut-off Werte bei der ROC Analyse**

Prä-OP Marker	Cut-off Wert	p-Wert
Alter	50Jahre	0,012
Hämoglobin	12 g/dl	0,020
Leukozyten	12 $10^3/\mu\text{l}$	0,003
Thrombozyten	100 $10^3/\mu\text{l}$	0,003
Laktat	3 mg/dl	0,001
Kreatinin	1,5 mg/dl	0,003
Harnstoff	40 mg/dl	0,002

Anschließend wurden die in der univariaten Analyse als signifikant ermittelten Daten mittels einer multinominalen logistischen Regression (MLR) analysiert, um die kombinierte Signifikanz, die odds ratio (OR) und das Konfidenzintervall zu bestimmen.

Anhand dieser MLR wurden insgesamt 18 unabhängige Parameter ermittelt, die bei unserem Patientenkollektiv mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden waren.

Insgesamt gingen 7 kontinuierliche Variablen:

- Laktat
- Thrombozytenzahl
- Harnstoff
- Kreatinin
- Leukozytenzahl
- Hämoglobin
- Alter

und 11 kategorielle Variablen:

- Adrenalin [+/-]
- vorherige HLM-OP [+/-]
- kardiale Re-OP [+/-]
- Nierenersatzverfahren [+/-]
- ECMO [+/-]
- Intubation [+/-]
- Notfall- Implantation [+/-]
- Katecholamine [+/-]
- CPR präoperativ [+/-]
- IABP [+/-]
- ICM [+/-]

in den Risikoscore ein (Tab. 16).

**Tab. 16 Risikoscore**

Parameter	Signifikanz (MLR)	Odds Ratio (95% CI)	Score Point
Adrenalin	0,000	6,566 (2,950-14,616)	6
Laktat >3 mg/dl	0,001	5,355 (1,913-14,988)	5
HLM-OP (< 1 Woche)	0,000	4,593 (2,207-9,562)	5
Kardiale Re-OP	0,000	4,565 (2,358-8,838)	5
Nierenersatzverfahren	0,002	3,728 (1,616-8,602)	4
ECMO (+)	0,002	3,690 (1,612-8,450)	4
Intubation	0,000	3,663 (1,750-7,665)	4
Thrombozyten <100 Tsd/ $\mu$ l	0,003	3,256 (1,087-9,755)	3
Notfallimplantation	0,000	3,333 (1,785-6,224)	2
Harnstoff >40 mg/dl	0,002	3,280 (1,561-6,891)	2
Katecholamine (+)	0,000	6,584 (2,145-20,182)	2
Kreatinin >1,5 mg/dl	0,003	2,981 (1,436-6,191)	2
Leukozyten >12 Tsd/ $\mu$ l	0,003	2,917 (1,439-5,913)	1
CPR prä-OP	0,011	2,629 (1,247-5,542)	1
IABP (+)	0,005	2,515 (1,326-4,770)	1
Hb <12 g/dl	0,020	2,359 (1,132-4,918)	1
ICM (+)	0,008	2,250 (1,221-4,146)	1
Alter >50 Jahre	0,012	2,176 (1,185-3,994)	1
<b>Maximale Punktzahl</b>			<b>50</b>

Für diese insgesamt 18 unabhängigen Risikofaktoren erfolgte anschließend anhand des jeweiligen Signifikanzniveaus und der OR eine Punkteinteilung in Risikofaktorenpunkte (Tab. 16)

Der Risikoscore wurde für jeden Patienten unseres Gesamtkollektives berechnet. Insgesamt war ein Wert von 0-50 Punkten zu erreichen.

Im Gesamtkollektiv lag der Mittelwert im Risikoscore bei  $11,7 \pm 11,2$  Punkten, in der Tod auf ICU Gruppe waren es im Mittel  $19,7 \pm 12,5$  Punkte und in der Gruppe der ICU Überlebenden waren es  $7,7 \pm 7,9$  Punkte (Abb. 37).

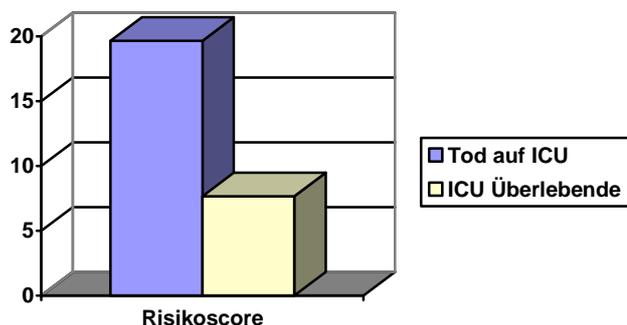


Abb. 37 Mittelwerte im Risikoscore

Abb. 38 veranschaulicht recht deutlich, dass Patienten, die die frühe postoperative Phase auf der Intensivstation überlebten, deutlich geringere Punkte in dem Münster spezifischen Risikoscore erzielten, als Patienten die auf der Intensivstation verstarben.

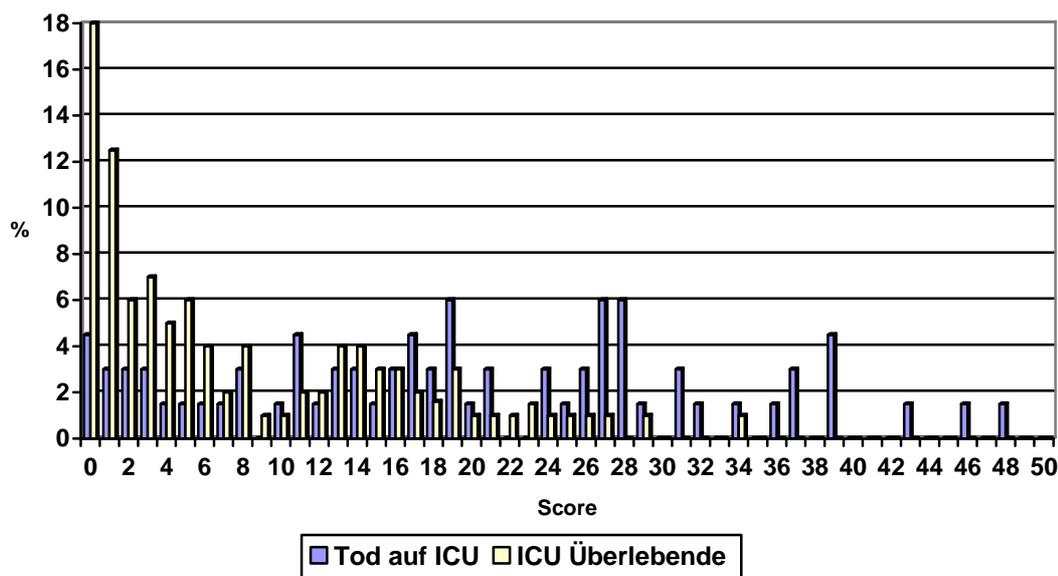


Abb. 38 Scoreverteilung zwischen den beiden Gruppen Tod auf ICU und ICU Überlebende (prozentual)

Anhand der Risikofaktorpunkte erfolgte eine Einteilung in drei Risikogruppen: low-risk (0-15 Pkt.), medium-risk (16-30 Pkt.) und high-risk (31-50 Pkt.) (Abb. 39).

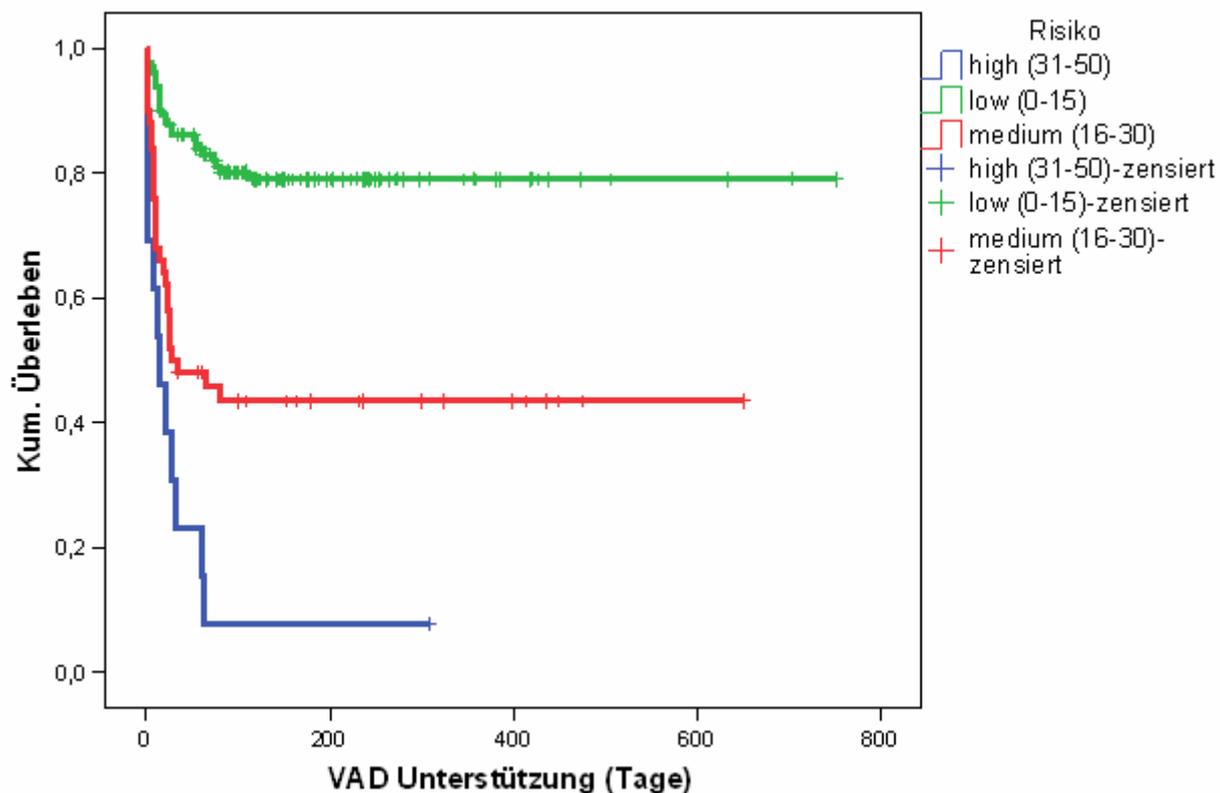


Abb. 39 Kumulatives Überleben der Risikoscoregruppen low, medium und high

Tab. 17 Risikoscoreverteilung und Letalitätsrate

	Tod auf ICU (n=66)	ICU Überlebende (n=128)	Gesamtkollektiv (n=194)	Letalitätsrate postoperativ
low (0-15)	26 (20%)	105 (80%)	131	20%
medium (16-30)	28 (56%)	22 (44%)	50	56%
high (31-50)	12 (92%)	1 (8%)	13	92%

In dem untersuchten Patientenkollektiv war ein Risikoscore von 0-15 Punkten (low-risk) mit einer 20%-igen postoperativen Letalitätsrate verbunden, bei einem Risikoscore von 16-30 Punkten (medium-risk) betrug sie 56% und bei einem Risikoscore von 31-50 Punkten (high-risk) betrug das Risiko postoperativ zu versterben 92% (Tab. 17).

Abb. 40 zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten mit einem Punktwert im Risikoscore von <16 Punkten (low-risk Gruppe) bzw. >16 Punkten (medium- und high-risk Gruppe), für die Gruppen Tod auf ICU und ICU Überlebende.

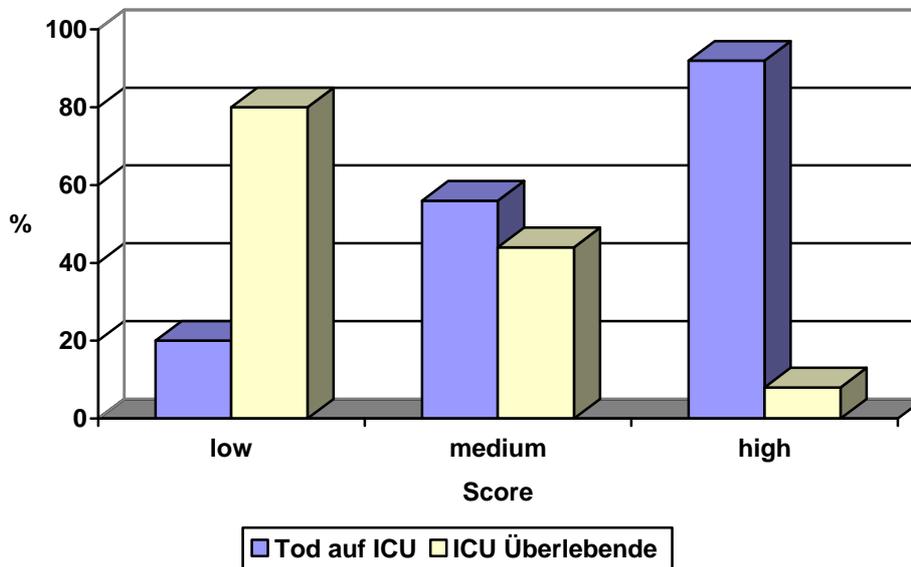


Abb. 40 ICU Überleben anhand der Risikoscore Gruppen

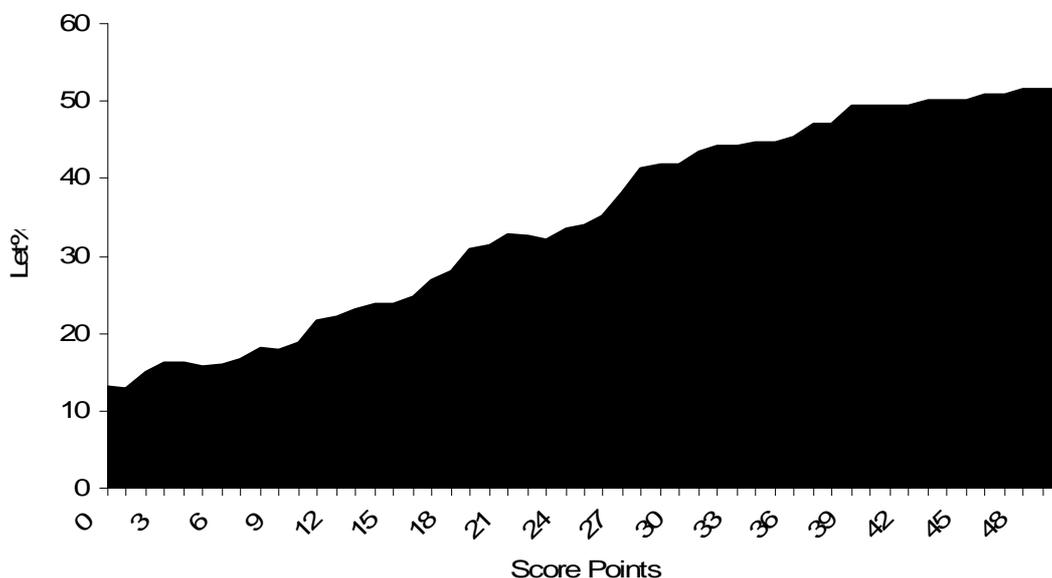


Abb. 41 Risikoscore

Abb. 41 zeigt den graphischen Verlauf der nahezu stetig ansteigenden Sterblichkeit auf der Intensivstation bei steigender Punktezahl in dem in dieser Arbeit entstandenen Münster spezifischen VAD-Risikoscore.

## 4. Diskussion

Die orthotope Herztransplantation stellt den Goldstandard in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz dar [32]. Da ein Mangel an Spenderherzen besteht, ist die Zahl der Transplantationen jedoch auf weltweit ungefähr 3500 Transplantationen pro Jahr beschränkt [64].

Jährlich kommen jedoch über 50.000 Patienten in einem Alter unter 60 Jahren hinzu, die eine terminale Herzinsuffizienz entwickeln und auf ein optimales medikamentöses Therapieregime nicht mehr ausreichend ansprechen [16]. In Deutschland wurden im Jahre 2007 nur 377 Herztransplantationen durchgeführt, obwohl die Zahl der Patienten auf der Warteliste mehr als doppelt so hoch war. Dies führt dazu, dass die Wartezeit auf eine Herztransplantation durchschnittlich 2 bis 3 Jahre und die Wartelistensterblichkeit 20 bis 30% beträgt.

Durch den Mangel an Spenderherzen haben sich die mechanischen Herzunterstützungssysteme als Überbrückung bis zur Herztransplantation (bridge-to-transplant, BTT) in den meisten Herztransplantationszentren der Welt durchgesetzt.

Durch den Einsatz dieser Systeme wird der funktionelle Zustand dieser Patienten in der NYHA-Klassifikation sowie ihre Lebensqualität verbessert, und die Letalitätsrate während der Wartezeit auf der Transplantationsliste gesenkt [1, 24].

In der Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Studie konnte gezeigt werden, dass die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz unter LVAD Unterstützung signifikant höher ist als unter einer optimalen medikamentösen Therapie [55]. Dies galt für Patienten, die zum Zeitpunkt der Evaluation katecholaminpflichtig waren genauso, wie für Patienten, die zum Zeitpunkt der Evaluation nicht katecholaminpflichtig waren [63].

Da die Implantation eines LVADs für den einzelnen Patienten jedoch ein signifikantes Risiko darstellt ist eine sorgfältige präoperative Evaluation notwendig, um Begleiterkrankungen und Risikofaktoren, die den Erfolg des mechanischen Herzunterstützungssystems gefährden, aufzudecken [44].

Es gibt zwei wichtige Fragen, die vor einer LVAD-Implantation geklärt werden sollten. 1. Ist der Patient abhängig vom klinischen Zustand, den Symptomen und der Indikation für eine Implantation geeignet, und 2. wie groß ist das operative Risiko der Implantation bzw. kann es sein, dass der Patient bereits zu krank für die LVAD Implantation ist bzw. sind gegebenenfalls zu viele andere Organe signifikant betroffen? [2].

Um eine präoperative Evaluation von Patienten vor einer LVAD Implantation durchführen zu können, haben verschiedene Arbeitsgruppen Risikoscores entwickelt, die den präoperativen Patientenstatus erheben, und helfen, das postoperative Outcome dieser Patienten abzuschätzen.

Im Einzelnen waren dies die Arbeitsgruppen von OZ et al, DENG et al, RAO et al und LIETZ et al, wobei alle Arbeitsgruppen, außer der Arbeit von DENG et al, ein Punktesystem erarbeitet haben [16, 40, 49, 54] (Tab. 18).

**Tab. 18 bestehende LVAD Risikoscores**

Oz (1995)	Score	Deng (2001)	Rao (2003)	Score	Lietz (2007)	Score
Diurese <30 ml/h	3	Ventilation	Ventilation	4	Thrombos $\leq$ 148 Tsd/ $\mu$ l	7
ZVD >16 mmHg	2	RHF	Postcardiotomie	2	Albumin $\leq$ 3,3 g/dl	5
Ventilation	2	Alter >65 Jahre	Pre-LVAD	2	INR >1,1	4
PT >16 s	2	Postcardiotomie	ZVD >16 mmHg	1	Vasodilatator Therapie	4
Reoperation	1	Akuter Myokardinfarkt	PT >16 s	1	MPAP $\leq$ 25 mmHg	3
					GOT >45 U/ml	2
					Hematokrit $\leq$ 34%	2
					Harnstoff >51 U/dl	2
					Keine Katecholamine	2

In einer anderen aktuellen Arbeit von MATTHEWS et al wurde eine Risikoscore (Right Ventricular Failure Risk Score, RVFRS) entwickelt, der hilft, das Risiko eines Rechtsherzversagens nach einer LVAD Implantation abzuschätzen [41] (Tab. 19).

**Tab. 19 Matthews RVFRS**

<b>Matthews ( 08)</b>	<b>RVFRS</b>
Katecholamine	4
Kreatinin $\geq 2,3$ mg/dl (oder Nierenersatzverfahren)	3
Bilirubin $\geq 2,0$ mg/dl	2,5
GOT $\geq 80$ IU/l	2

Ziel unserer Arbeit war die Implementation eines **Münster spezifischen Risikoscores**, der eine Abschätzung der postoperativen Sterblichkeit von Patienten nach einer VAD Implantation erlaubt. Hierbei sollten vor allem schnell und einfach zu erhebende Parameter zu Vorzug kommen

### **Patientenkollektiv und Studiendesign**

Grundlage unserer Arbeit war eine Single-Center Studie an der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster. Unser Patientenkollektiv umfasste insgesamt 194 Patienten. Einziges Ausschlusskriterium war ein Alter unter 17 Jahren, da bei dieser Patientengruppe die laborchemischen und echokardiographischen Normwerte deutlich different von erwachsenen Patienten sind.

Insgesamt wurden bei unserem Patientenkollektiv 9 verschiedene VAD-Systeme implantiert. Mit jeweils ungefähr 20% waren das Excor BerlinHeart, das Incor BerlinHeart, das MicroMed DeBakey und das Novacor die am häufigsten verwendeten Systeme.

Primärer Endpunkt unserer Arbeit war der **Tod auf der Intensivstation**, da gezeigt werden konnte, dass die Patienten, die nach einer LVAD Implantation versterben, zum Großteil in der frühen postoperativen Phase versterben [40].

OZ et al hatten ein Patientenkollektiv von 56 Patienten, die in einem Zeitraum zwischen 1990-1994 an zwei verschiedenen Zentren ein VAD System implantiert bekamen. Insgesamt wurden in dieser Arbeit nur 2 verschiedene VAD-Systeme verwendet: das Heartmate 1000IP und das Heartmate 1205VE.

Die Einschlusskriterien für eine LVAD Implantation waren in dieser Studie über hämodynamische Parameter, die erstmals von NORMAN et al publiziert wurden, festgelegt [48]. Sie umfassten einen CI  $<2,0\text{l/m}^2/\text{min}$  und einen PCWP  $>20$  mmHg. Patienten mit einer signifikanten Aorteninsuffizienz, einer ausgeprägten cerebrovaskulären Erkrankung, einer BSA  $<1,5\text{m}^2$  und septische Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war auch hier der **Tod auf der Intensivstation** [49].

DENG et al verwendeten als Grundlage ihrer Arbeit das Novacor European Register. Insgesamt wurde zwischen 1993-1999 an 22 verschiedenen Zentren 464 Patienten ein Novacor System implantiert. In die Arbeit von DENG und Mitarbeitern wurden insgesamt 366 Patienten mit kompletten Datensätzen eingeschlossen. An VAD Systemen wurde in dieser Arbeit ausschließlich das Novacor verwendet [16]. Da in dieser Studie die Patientendaten von insgesamt 22 Kliniken verwendet wurden, und die Patientenauswahl zwischen den Kliniken erheblich differierte, war ein Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Implantation schwer krank [18]. Primärer Endpunkt war in dieser Arbeit der **Tod nach der LVAD Implantation**.

RAO gehört zu der Arbeitsgruppe um OZ und überarbeitete 2003 mit seinen Mitarbeitern den ursprünglichen Risikoscore von OZ et al, da sich die Patientenpopulation veränderte und eine Reevaluation des ursprünglichen Scores angemessen erschien. Grundlage dieses Scores war eine Single Center Studie am Columbia Presbyterian Hospital in New York. Insgesamt wurden die Daten von 130 Patienten erhoben, die am Columbia Presbyterian Hospital eine HeartMate VE Implantation als Bridge to Transplantation erhielten. Primärer Endpunkt war der **Tod nach LVAD Implantation** [54].

LIETZ et al haben 2007 einen Score veröffentlicht, der sich mit dem Outcome von Patienten nach LVAD Implantation als Destination Therapy (DT) beschäftigt. Grundlage dieses Scores war eine US Multi-Center Studie. Insgesamt gingen Daten von 222 nichtselektierten Patienten in den Risikoscore

ein. Das einzige verwendete LVAD System war das HeartMate XVE. Primärer Endpunkt war die **90-Tage Krankenhaussterblichkeit** [40].

Wenn die verschiedenen Scores im Folgenden mit unserer Arbeit verglichen und diskutiert werden, müssen natürlich die zum Teil unterschiedlichen Patientenkollektive, Endpunkte, Zeiträume, VAD-Indikation, etc berücksichtigt werden.

Für die Datengewinnung an nur einer Klinik (Single-Center), gibt es Vor- und Nachteile. Auf der einen Seite gewährleistet diese Tatsache eine Konstanz, was die Behandlungsstandards angeht, auf der anderen Seite büßt man dadurch ein gewisses Potential an Verallgemeinbarkeit ein, weil lediglich die Daten eines Zentrums in den Risikoscore einfließen.

Ausserdem ist die Größe des Patientenkollektivs im Vergleich zu Multicenterstudien natürlich eingeschränkt.

Auch wenn die Daten unseres Patientenkollektivs nur aus einer Klinik stammen, erreichen wir doch eine gewisse Verallgemeinbarkeit dadurch, dass wir ein breites Indikationsspektrum zugelassen haben. Ein weiterer Unterschied zu den anderen Arbeiten besteht darin, dass in unserem Patientenkollektiv 9 verschiedene LVAD Systeme verwendet wurden und in den Kollektiven der anderen Arbeiten häufig nur ein oder zwei verschiedene Systeme verwendet wurden, was wiederum dazu führt, dass unser Score flexibler einzusetzen ist.

## **Demographische Daten**

### **Alter**

Ein Alter von über 50 Jahren hatte in unserem Patientenkollektiv einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Sterblichkeit (OR 2,176, 95% CI 1,185-3,994) auf der Intensivstation und ging mit einer Gewichtung von 1 Punkt in unseren Risikoscore ein.

Der Anteil der über 50-Jährigen war mit 52% in der Tod auf ICU Gruppe deutlich höher als in der Gruppe der ICU Überlebenden (34%).

Das mittlere Alter in der Tod auf ICU Gruppe betrug  $48,3 \pm 13,0$  Jahre, das in der Gruppe der ICU Überlebenden  $43,5 \pm 13,4$ .

In der Arbeit von DENG et al konnte ein Alter von über 65 Jahren als unabhängiger Risikofaktor (Odds Ratio 3,01) nach der LVAD Implantation postoperativ zu versterben, identifiziert werden.

Auch in der Arbeit von RAO et al war das Alter der Patienten, die postoperativ verstarben ( $52 \pm 14$ ) etwas höher, als bei den Patienten die überlebten ( $49 \pm 14$ ). Das Alter hatte in diesem Patientenkollektiv jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben.

In der Arbeit von LIETZ et al hatten die Patienten mit einer hohen 90 Tage Krankenhaussterblichkeit ein mittleres Alter von  $63,4 \pm 12$  und die Patienten mit einer niedrigeren Rate ein mittleres Alter von  $60,0 \pm 13$ . Hier erreichte das Alter ebenfalls keine Signifikanz und floss mit keiner Wertung in den Risikoscore ein.

FRAZIER et al konnten in einer Multicenter Studie mit insgesamt 280 Patienten zeigen, dass ein fortgeschrittenes Alter mit einer geringeren Überlebensrate bis zur Herztransplantation bei Patienten nach der Implantation eines HeartMate LVAD Systems verbunden ist [24].

DANG et al untersuchten in einer Studie Risikofaktoren, die bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz (CHF) zu einem schlechteren Outcome nach HeartMate LVAD Implantation führten. Sie konnten u.a. ein fortgeschrittenes Alter in ihrem Patientenkollektiv, in dem ausschließlich Patienten mit CHF untersucht wurden, als unabhängigen Risikofaktor sowohl für eine erhöhte 20 Tage Sterblichkeit als auch für eine niedrigere BTT-Rate identifizieren [15].

HUANG et al untersuchten alleine den Einfluss des Alters auf die postoperative Sterblichkeit, bei einem Gesamtkollektiv von 222 Patienten. Sie konnten zeigen, dass die Letalitätsrate mit dem Alter ansteigt, jedoch keine Signifikanz erreicht. Sie kamen in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass wenn keine weiteren Hoch-

Risikofaktoren bei einem Patienten vorliegen, das Alter alleine kein Ausschlusskriterium für eine LVAD Implantation sein soll [31].

### **Fazit**

Ein fortgeschrittenes Alter konnte in mehreren Studien als signifikanter Risikofaktor postoperativ nach einer LVAD Implantation zu versterben identifiziert werden.

Auch in den Arbeiten, in denen dieser Parameter keine Signifikanz erzielte, konnte gezeigt werden, dass auch hier das Alter bei den Patienten, die postoperativ verstarben im Vergleich zu den Patienten, die die frühe postoperative Phase überlebten, etwas höher war.

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation ein fortgeschrittenes Alter aufweisen, ist die Wahrscheinlichkeit von bedeutenden Komorbiditäten meistens größer als bei jüngeren Patienten. Dies könnte ein Grund für die höhere Sterblichkeit in dieser Patientengruppe sein.

In unserem Patientenkollektiv wurde z.B. bei 88% der Patienten in der Tod auf ICU Gruppe mit einem Alter >50 Jahren die Implantation aufgrund einer ICM durchgeführt, die wiederum einen Risikofaktor für eine höhere postoperative Sterblichkeit darstellt.

### **Ätiologie**

Wir konnten zeigen, dass eine ischämische Ätiologie der Herzinsuffizienz in unserem Patientenkollektiv mit einer signifikant höheren postoperativen Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden war (OR 2,250, 95% CI 1,221-4,146). In der Tod auf ICU Gruppe hatten 65% eine ischämische Genese in der Gruppe der ICU Überlebenden waren es 44%. Dieser Parameter ging mit 1 Punkt in unseren Risikoscore ein.

In dem Patientenkollektiv von DENG et al hatten insgesamt 27% der Patienten eine ICM als Ursache der Herzinsuffizienz. In diesem Kollektiv überwog mit 60% die DCM.

Eine ischämische Genese hatte hier keinen Einfluss auf das postoperative Überleben.

In der Arbeit von RAO et al hatten ebenfalls die Nicht-Überlebenden mit 73% einen höheren Anteil einer ischämischen Genese als die Überlebenden mit nur 46%. Dieser Parameter wies genauso wie der akute Myokardinfarkt jedoch nur in der univariaten Analyse eine Signifikanz auf und ging nicht in den Score ein.

LIETZ et al unterteilten ihr Patientenkollektiv in eine High und eine Low Risk Gruppe, wobei in der High-Risk Gruppe 70% eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz hatten und in der Low-Risk Gruppe 64%.

### **Fazit**

In den vergleichbaren Arbeiten hatte eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz in der MLR keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben. Jedoch konnte in den Arbeiten von RAO und LIETZ gezeigt werden, dass in den Patientengruppen mit einem schlechteren postoperativen Outcome der Anteil an Patienten mit einer ischämischen Genese der Herzinsuffizienz deutlich höher ist.

## **Präoperativer klinischer Status**

### **Intubation**

In unserem Patientenkollektiv war die Notwendigkeit einer präoperativen Intubation und maschinellen Beatmung mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden (OR 3,663, 95% CI 1,750-7,665). Sie erhielt in unserem Risikoscore eine Gewichtung von 4 Punkten. Insgesamt waren in der Tod auf ICU Gruppe 59% präoperativ beatmet und 28% in der ICU Überlebenden Gruppe.

Sowohl in der Arbeit von OZ als auch in dem überarbeiteten Score von RAO et al und in der Arbeit von DENG und Mitarbeitern konnte ebenfalls die

Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung als unabhängiger Risikofaktor postoperativ zu versterben identifiziert werden.

Die Beatmungspflichtigkeit wurde allerdings in den verschiedenen Scores und Arbeiten unterschiedlich gewichtet.

In der Arbeit von OZ wurden 2 Punkte bei einer Beatmungspflichtigkeit vergeben, in dem überarbeiteten Score von RAO wog die Beatmungspflichtigkeit etwas schwerer und bekam 4 Punkte.

In der Arbeit von RAO waren in der Nicht-Überlebenden Gruppe 85% beatmet, im Vergleich zu 38% in der Überlebenden Gruppe.

DENG et al beschrieben in ihrer Arbeit die Beatmungspflichtigkeit in Kombination mit einer Sepsis als den wichtigsten Risikofaktor postoperativ zu versterben.

In der Arbeit von LIETZ et al konnte für die Beatmungspflichtigkeit keine Signifikanz ( $p=0,01$  in der univariaten Analyse) in Bezug auf die postoperative Letalität nachgewiesen werden.

### **Fazit**

In fast allen Studien stellt die präoperative Beatmungspflichtigkeit einen der wichtigsten Risikofaktoren dar. Ein Grund dafür könnte sicherlich die Tatsache sein, dass ein Patient, der intubiert und beatmungspflichtig ist, meistens ein schwer kranker Patient ist und neben dem Herzversagen noch zusätzlich ein Lungenversagen aufweist. In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt 56% der Patienten, in der Tod auf ICU Gruppe, die präoperativ beatmungspflichtig waren, zuvor zusätzlich kardiopulmonal reanimiert.

### **Nierenersatzverfahren/ Nierenfunktion**

Ein Nierenersatzverfahren in Form von CVVH oder Dialyse war in unserer Arbeit mit einer signifikant höheren postoperativen Letalität verbunden (OR 3,728, 95% CI 1,616- 8,602). Die präoperative CVVH/Dialyse Notwendigkeit erhielt in unserem Score 4 Punkte. Insgesamt wurden 39% der Tod auf ICU

Gruppe präoperativ mit einem Nierenersatzverfahren behandelt und nur 13% der Gruppe der ICU Überlebenden.

Als weitere Screeningparameter der präoperativen Nierenfunktion gingen ein Serumkreatininwert von  $>1,5$  mg/dl (OR 2,981, 95% CI 1,436-6,191; 2 Punkte) und ein Serumharnstoffwert  $>40$  mg/dl (OR 3,280, 95% CI 1,561-6,891; 2 Punkte) in unseren Risikoscore ein. Wir konnten für beide Werte eine erhöhte postoperative Sterblichkeit auf der Intensivstation nachweisen. In der Tod auf ICU Gruppe hatten 46% einen Kreatininwert  $>1,5$  mg/dl und 46% einen BUN  $>40$  mg/dl, in der ICU Überlebenden Gruppe waren es 22% und 21%.

Auch die anderen Arbeitsgruppen haben versucht, die präoperative Nierenfunktion in ihrem Score zu erfassen.

OZ et al benutzten hierzu die präoperative Urinausscheidung und konnten für eine Ausscheidungsmenge  $<30$  ml/h eine signifikant höhere postoperative Letalitätsrate nachweisen. Sie verzichteten ganz bewusst darauf, dass Serumkreatinin als Risikofaktor zu benutzen, da es zeitlich erst mit einer gewissen Latenz auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion reagiert. Ihrer Meinung nach spiegelt das Serumkreatinin weniger sensitiv die Endorganperfusion der Niere wider als die gemessene Urinausscheidung. Dieser Parameter war mit 3 Punkten der aussagekräftigste Parameter in ihrem Risikoscore.

In dem überarbeiteten Score von RAO et al erreichte eine Urinausscheidung von  $<30$  ml/h keine Signifikanz mehr und wurde von dem Score ausgeschlossen.

In der Arbeit von DENG et al waren präoperativ nur insgesamt 7,7% der Patienten dialysepflichtig.

Die Gruppe um LIETZ erfasste die Nierenfunktion in Form des Serumharnstoffwertes. Sie konnten für einen Harnstoffwert  $>51$  U/dl eine

signifikant höhere postoperative Sterblichkeit nachweisen und vergaben für diesen Parameter 2 Punkte in ihrem Risikoscore.

In dem RVFRS von MATTHEWS et al war ein Serumkreatininwert von  $\geq 2,3$  mg/dl oder irgendeine Art von Nierenersatzverfahren mit einem erhöhten Risiko eines postoperativen Rechtsherzversagens verbunden [41].

FARRAR et al konnte in einer Multicenterstudie von insgesamt 42 Zentren und einem Gesamtkollektiv von 186 Patienten zeigen, dass die Sterblichkeit bei Patienten mit einem präoperativen Serumharnstoff  $>40$  mg/dl 46% betrug und nur 20% bei einem Harnstoffwert  $<20$  mg/dl [20].

In einer Arbeit von BUTLER et al wurde der Einfluss einer schlechten präoperativen Nierenfunktion, hier erfasst mit Hilfe der Creatinin Clearance, auf das Outcome von Patienten nach einer LVAD Implantation untersucht. Hier konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine schlechte präoperative Nierenfunktion mit einem schlechteren Outcome verbunden ist [9].

### **Fazit**

Eine schlechte präoperative Nierenfunktion war in nahezu allen Arbeiten mit einem schlechteren postoperativen Outcome verbunden. Die Frage ist nur, mit welchem Parameter die Nierenfunktion präoperativ am sensitivsten erfasst werden kann. Der Serumkreatininwert ist stark abhängig von der Muskelmasse und reagiert erst mit einer Latenz auf eine verschlechterte Nierenperfusion. Dieses Problem wollten OZ et al umgehen und bestimmten die Urinausscheidung als signifikanten Risikofaktor. Andererseits ist der Kreatininwert im klinischen Alltag ein etablierter Parameter für die Nierenfunktion, und zudem ein routinemäßig bestimmter Laborwert bei Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz. Der Serumharnstoffwert scheint im Durchschnitt aller Arbeiten der aussagekräftigste Parameter zu sein, um eine schlechte präoperative Nierenfunktion zu erkennen und zu bewerten. Der Cut-off Wert schwankt etwas zwischen den einzelnen Arbeiten. FARRAR et al

ermittelten wie wir einen Harnstoffwert  $>40\text{mg/dl}$ ; in der Arbeit von LIETZ et al war es ein Wert  $>51\text{mg/dl}$ . In unserer Arbeit gingen gleich drei Parameter in den Score ein, die die präoperative Nierenfunktion widerspiegeln. 1. Eine präoperative Nierenersatztherapie, 2. ein erhöhter Serumkreatininwert und 3. ein erhöhter Serumharnstoffwert. Die Notwendigkeit einer präoperativen Nierenersatztherapie spiegelt in unserer Arbeit sicherlich am aussagekräftigsten ein präoperatives Nierenversagen wider, da bei diesen Patienten die Nierenfunktion so weit eingeschränkt ist, dass sie durch ein Ersatzverfahren kompensiert werden muss.

### **Reoperationsstatus**

Für unser Patientenkollektiv konnten wir bei Patienten, die einen positiven Reoperationsstatus hatten zeigen, dass dies mit einer signifikant höheren postoperativen Sterblichkeit verbunden ist (OR 4,565, 95% CI 2,358-8,838,  $p<0.001$ ). Insgesamt war die LVAD-Implantation in 48% der Patienten in der Tod auf ICU Gruppe eine kardiale Re-OP und nur in 18% der Patienten in der ICU Überlebenden Gruppe. Dieser Parameter erhielt in unserem Risikoscore 5 Punkte.

Auch in der Arbeit von OZ et al war der Reoperationsstatus mit einer Gewichtung von 1 Punkt Bestandteil des Risikoscores.

Allerdings war dieser Parameter 2003 in dem überarbeiteten Score von RAO et al kein unabhängiger Risikofaktor mehr und somit weiterhin nicht mehr Bestandteil des Risikoscores.

Ein positiver Re-Operationsstatus ist, egal ob er eine statistische Signifikanz erreicht oder nicht, sicherlich ein Risikofaktor bei Patienten, denen ein mechanisches Unterstützungssystem implantiert wird. Dies ist vorwiegend unter einem operationstechnischen Gesichtspunkt zu sehen, da die Anzahl an intra- und postoperativen Komplikationen bei voroperierten Patienten meistens deutlich höher ist als bei nicht voroperierten Patienten.

## **ECMO Support**

Wir konnten für unser Patientenkollektiv zeigen, dass die Notwendigkeit einer präoperativen ECMO Unterstützung mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden ist (OR 3,690; 95% CI 1,612-8,450;  $p=0,002$ ). Dieser Parameter erhielt 4 Punkte im Risikoscore. Insgesamt wurden 26% der Patienten in der Tod auf ICU Gruppe präoperativ mit einer ECMO unterstützt und nur 9% in der Gruppe der ICU Überlebende.

PENNINGTON et al untersuchten in einem relativ kleinen Patientenkollektiv ( $n=26$ ) Risikofaktoren, die mit einem schlechteren Outcome bei Patienten nach LVAD Implantation verbunden waren. Die Notwendigkeit einer präoperativen ECMO Unterstützung war in diesem kleinen Patientenkollektiv mit einer 100%-igen postoperativen Letalität verbunden [51].

CHEN et al haben 2004 einen Risk Factor Screening Scale (RFSS) veröffentlicht, der bei Patienten, die ECMO unterstützt werden und potentielle VAD Kandidaten darstellen, hilft zu entscheiden, welche Patienten geeignete Kandidaten für eine VAD Implantation darstellen und welche nicht. Unabhängige Risikofaktoren stellten folgende Parameter dar: Lungendysfunktion, eine systemische Infektion, ein Laktatwert  $>3$  mmol/l, ein Kreatininwert  $>3$ mg/dl oder eine Oligurie oder Anurie mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens und einer CK  $>10.000$  U/l [10]. Diese Arbeit hat sicherlich eine etwas andere Fragestellung als unsere, da hier die präoperative ECMO-Unterstützung eine Grundvoraussetzung dieses Patientenkollektives war. Ein Großteil ihrer Risikofaktoren deckt sich trotzdem mit unseren, wobei sich der Endpunkt unterscheidet, da in dieser Arbeit ein schlechtes Outcome mit dem Tod vor der VAD Implantation oder HTX beschrieben wird.

## **IABP**

In unserem Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass der präoperative Einsatz einer IABP mit einer signifikant höheren postoperativen Sterblichkeit

verbunden ist (OR 2,515; 95% CI 1,326-4,770;  $p < 0,005$ ). Dieser Parameter erhielt 1 Punkt in unserem Risikoscore. Insgesamt wurde bei 42% der Patienten in der Tod auf ICU Gruppe präoperativ eine IABP eingesetzt, in der ICU Überlebenden Gruppe waren es 23%.

In der Arbeit von DENG et al kam bei 15,3% der Patienten präoperativ eine IABP zum Einsatz.

KIRSCH et al suchten in ihrer Arbeit, ähnlich wie wir, nach Risikofaktoren bei Patienten nach einer VAD-Implantation, die mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden waren. Ihr Patientenkollektiv umfasste insgesamt 71 Patienten. Sie unterteilten ihr Gesamtkollektiv ebenfalls in eine Tod auf ICU Gruppe und eine ICU Überlebenden Gruppe. In der Tod auf ICU Gruppe wurden 50% und in der ICU Überlebenden Gruppe 24,5% präoperativ mit einer IABP unterstützt. Dieser Parameter erreichte in der Arbeit von KIRSCH et al allerdings keine Signifikanz [35].

### **Notfall-Implantation/Postkardiotomie**

In unserem Patientenkollektiv konnten wir für eine Notfall-Implantation, die definiert war als primär notfallmäßige Implantation bzw. als Implantation bei Patienten im kardiogenen Schock nach HLM (Postkardiotomie), eine signifikant höhere Sterblichkeit auf der Intensivstation nachweisen (OR 3,333; 95% CI 1,78-6,224;  $p < 0,000$ ). Dieser Parameter ging mit 2 Punkten in unseren Risikoscore ein.

Eine vorangegangene kardiochirurgische Operation mit dem Einsatz einer HLM innerhalb der letzten 7 Tage hatte ebenfalls signifikanten Einfluss auf die postoperative Letalität (OR 4,593; 95% CI 2,207-9,562;  $p < 0,000$ ). Dieser Parameter ging mit 5 Punkten in unseren Score ein. In der Tod auf ICU Gruppe hatten 39% eine vorangegangene HLM OP und nur 12% der ICU Überlebenden.

In der Tod auf ICU Gruppe hatten 67% eine Notfall Implantation, wobei davon 29% Postkardiotomie Patienten waren und 38% Notfallpatienten. In der ICU

Überlebenden Gruppe hatten nur 37% der Patienten eine Notfall Implantation, hier waren 9% Postkardiotomie Patienten und 28% Notfallpatienten.

DENG et al konnten in ihrer Europäischen Multicenter Studie für Postkardiotomie Patienten eine erhöhte postoperative Sterblichkeit nachweisen. Allerdings waren es in ihrem Patientenkollektiv insgesamt nur 14 Fälle, in unserem Gesamtkollektiv dagegen 31 Fälle, die nicht von der HLM entwöhnt werden konnten. Auch für Patienten, die aufgrund eines akuten Myokardinfarktes eine VAD Implantation bekamen, wurde in der Arbeit von DENG eine Signifikanz für eine höhere postoperative Sterblichkeit nachgewiesen.

In ihrem überarbeiteten Score beschrieben RAO et al die Postkardiotomie Implantation als zweitwichtigsten Risikofaktor. Er erhielt 2 Punkte in ihrem Score. Insgesamt beschreiben ihre drei wichtigsten Risikofaktoren (Mechanische Ventilation, Postkardiotomie und Pre-LVAD) Postkardiotomie Patienten als Hochrisikopatienten. Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass nur 20-40% dieser Patienten das Krankenhaus lebend verlassen [29, 47] .

Der in den anderen Scores beschriebene Risikofaktor Postkardiotomie wird durch unseren Marker „Notfall-Implantation“ gut erfasst und lässt sich so mit den anderen Arbeiten gut vergleichen.

### **Präoperative Reanimation (CPR)**

Eine präoperativ durchgeführte kardio-pulmonale Reanimation (CPR) war in unserem Patientenkollektiv mit einer signifikant erhöhten postoperativen Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden (OR 2,629; 95% CI 1,247-5,542;  $p=0,011$ ). Wir vergaben für diesen Parameter in unserem Risikoscore 1 Punkt. Insgesamt wurde bei 44% der Tod auf ICU Gruppe präoperativ eine CPR durchgeführt, im Vergleich zu 24% bei der ICU Überlebenden Gruppe.

PENNINGTON et al beschrieben ebenfalls eine präoperativ durchgeführte CPR, in ihrem allerdings sehr kleinen Patientenkollektiv (n=26) als einen wichtigen Risikofaktor, der mit einem schlechteren Outcome nach einer VAD Implantation einhergeht [51].

## **Präoperative Laborwerte**

### **Thrombozyten**

In unserem Patientenkollektiv war eine Thrombozytenzahl  $\leq 100$  Tsd/ $\mu$ l mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden und ging mit 3 Punkten in unseren Risikoscore ein (OR 3,256; 95% CI 1,087-9,755; p=0,003). In der Tod auf ICU Gruppe hatten 18% der Patienten eine Thrombozytenzahl  $\leq 100$  Tsd/ $\mu$ l und in der ICU Überlebenden Gruppe waren es 7%.

In der Arbeit von LIETZ et al ging die Thrombozytenzahl ebenfalls in ihren Risikoscore ein. Sie konnten zeigen, dass eine Thrombozytenzahl  $\leq 148$  Tsd/ $\mu$ l mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit verbunden ist. Dieser Parameter erhielt einen Scoringwert von 7 Punkten und war in diesem Risikoscore der aussagekräftigste Risikofaktor.

KIRSCH et al beschrieben für Tod auf ICU eine mittlere Thrombozytenzahl von  $179 \pm 74$  Tsd/ $\mu$ l und  $227 \pm 102$  Tsd/ $\mu$ l in der Überlebenden Gruppe. In dieser Arbeit hatte die Plättchenzahl keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Überleben.

### **Laktat**

Ein Laktatwert  $>3$  mg/dl stellte in unserem Patientenkollektiv einen hochsignifikanten Risikofaktor dar, postoperativ auf der Intensivstation zu versterben (OR 5,355; 95% CI 1,913-14,988; p=0,001). Dieser Parameter wurde mit 5 Punkten in unserem Score gewichtet. Insgesamt hatten in der Tod

auf ICU Gruppe 63% der Patienten einen Laktatwert  $>3$  mg/dl, in der ICU Überlebenden Gruppe waren es nur 24%.

In keiner der anderen Scoring-Studien wurde dieser Parameter in Bezug auf das postoperative Überleben untersucht. Da ein erhöhter Laktatwert in unserem Patientenkollektiv eine hohe Odds Ratio erhielt und im Prinzip ein einfach zu erhebender Laborwert ist, wäre es sinnvoll, in kommenden prospektiven Arbeiten die Signifikanz dieses Wertes weiter zu überprüfen.

In der Arbeit von CHEN et al war ebenfalls ein Laktatwert  $>3$  mmol/l bei Patienten unter ECMO Support mit einem schlechteren Outcome verbunden, was mit einem Nichterreichen einer VAD Implantation bzw. einer HTX gleich zu setzen war.

### **Leukozyten**

Wir konnten in unserer Arbeit für eine präoperative Leukozytenzahl  $>12$  Tsd/ $\mu$ l eine signifikant höhere postoperative Sterblichkeit auf der Intensivstation nachweisen (OR 2,917; 95% CI 1,439-5,913;  $p=0,003$ ). Insgesamt hatten 53% der Tod auf ICU Gruppe eine Leukozytenzahl  $>12$  Tsd/ $\mu$ l und nur 28% der ICU Überlebenden. Ein Leukozytenzahl  $>12$  Tsd/ $\mu$ l wurde mit 1 Punkt in unserem Score gewichtet.

In der Arbeit von OZ et al wurden eine Leukozytenzahl  $>15.000/\text{mm}^3$  und eine Temperatur von  $>38,5^\circ\text{C}$  als Infektions- bzw. Sepsisparameter und ihr Einfluss auf eine erhöhte postoperative Sterblichkeit untersucht. Sie erreichten in dem Patientenkollektiv von OZ et al allerdings keine Signifikanz und wurden mit 0 Punkten in ihrem Score gewichtet.

CHEN et al konnten in ihrem ECMO Risk Factor Screening Scale eine systemische Infektion, definiert über ein WBC  $>15.000/\text{mm}^3$ , Temperatur

>38,5°C oder eine positive Blutkultur, als Risikofaktor für ein schlechteres Outcome identifizieren.

### **Hämoglobin/ Hämatokrit**

Für einen Hämoglobinwert <12 g/dl konnten wir eine signifikant höhere postoperative Sterblichkeit auf der Intensivstation nachweisen (OR 2,359; 95% CI 1,132-4,918; p=. 0,020). Dieser Parameter ging mit 1 Punkt in unseren Risikoscore ein. Der Anteil der Patienten die auf der Intensivstation verstarben und einen Hb <12 g/dl hatten, betrug 62%, der der ICU Überlebenden 41%.

LIETZ et al führten in ihrem Risikoscore einen Hämatokritwert ≤34% Prozent als unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte 90-Tage Krankenhaus-Sterblichkeitsrate an.

In ihrem Patientenkollektiv hatten 78% der High Risk Patienten einen Hkt ≤34%, in der Low Risk Gruppe waren es 44%.

In unserem Patientenkollektiv hatten 52% der Tod auf ICU Gruppe einen Hkt ≤34% und nur 36% der ICU Überlebenden Gruppe allerdings erreichte dieser Parameter in unserem Patientenkollektiv keine Signifikanz.

### **Präoperative Medikation**

Wir konnten in unserem Patientenkollektiv zeigen, dass sowohl eine präoperative Katecholaminpflichtigkeit, als auch speziell eine präoperative Adrenalintherapie mit einer signifikant höheren Sterblichkeit in der frühen postoperativen Phase auf der Intensivstation verbunden ist (OR 6,566; 95% CI 2,950-14,616; p<0,000). Insgesamt waren in der Tod auf ICU Gruppe 92% der Patienten katecholaminpflichtig, in der ICU Überlebenden Gruppe waren es nur 64%. Von denen Patienten, die präoperativ katecholaminpflichtig waren, bekamen in der Tod auf ICU Gruppe 63% Adrenalin und nur 21% der katecholaminpflichtigen Patienten in der ICU Überlebenden Gruppe. Die Katecholaminpflichtigkeit wurde in unserem Risikoscore mit 2 Punkten

gewichtet, die Adrenalintherapie mit 6 Punkten, und war somit der wichtigste Risikofaktor postoperativ auf der Intensivstation zu versterben.

Bei KIRSCH et al wurde als einziger unabhängiger Risikofaktor die präoperative Adrenalintherapie identifiziert. In ihrem Patientenkollektiv bekamen 77,8% der Patienten, die auf der Intensivstation verstarben, präoperativ Adrenalin und nur 39,6% der ICU Überlebenden. In der ICU Überlebenden Gruppe war wie in unserem Patientenkollektiv Dobutamin das führende Katecholamin mit 94,3% [35].

### **Abschließende Beurteilung**

Die sorgfältige präoperative Patientenevaluation hat maßgeblichen Einfluss auf das postoperative Outcome bei Patienten, die ein mechanisches Unterstützungssystem erhalten [2, 44, 45].

Sowohl in unserer Arbeit, als auch in den Arbeiten mit vergleichbaren Risikoscores konnte gezeigt werden, dass nicht ein einzelner Risikofaktor alleine über ein schlechtes postoperatives Outcome entscheidet. Die verschiedenen Risikoscores vereinen mehrere Risikofaktoren und stellen so ein sinnvolles Werkzeug dar, um die klinische Situation der einzelnen Patienten präoperativ gut zu erfassen und einzuordnen [16, 40, 49, 54].

Wir haben bei unserem Score darauf geachtet, dass er einfache und vor allem schnell zu erhebende Parameter besitzt, die meistens routinemäßig erhoben werden. Da sich das Einsatzspektrum von mechanischen Unterstützungssystemen auch auf akute Situationen ausgedehnt hat, und in diesen Situationen meistens keine Zeit bleibt für aufwändige weitere Diagnostik, entsteht so präoperativ wenig Mehraufwand [38].

Ein Risikoscore stellt gerade in der präoperativen Phase, wenn es um eine mögliche Verlegung eines kritisch kranken Patienten geht, ein sinnvolles Hilfsmittel dar, um die Kommunikation der beiden beteiligten Kliniken zu vereinfachen und die Situation objektiv einzuschätzen.

Der Großteil unserer Parameter war ebenfalls Bestandteil anderer vergleichbarer Risikoscores (Nierenfunktion, Beatmung, Alter, Re-OP, Postkardiotomie, Thrombozyten), oder konnte durch andere Studien, die sich gezielt mit einem einzelnen Risikofaktor und seinem Einfluss auf die postoperative Sterblichkeit beschäftigt haben, bekräftigt werden.

Insgesamt enthält unser Risikoscore zahlenmäßig deutlich mehr unabhängige Risikofaktoren als die anderen Scores. Auf der einen Seite ist so eine sehr differenzierte Erfassung möglich, auf der anderen Seite stellt dies eventuell auch eine Schwachstelle unseres Scores dar, da zum Teil mehrere Parameter den gleichen Funktionsausfall eines Organs beschreiben oder sich gegenseitig bedingen.

So wird in unserem Score wie oben beschrieben z.B. eine Einschränkung der Nierenfunktion im Prinzip durch 3 Parameter erfasst (Nierenersatzverfahren, Kreatinin, Harnstoff), wobei alle drei unterschiedlich gewichtet werden und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens, als unser Meinung nach eindeutigstes Merkmal eines Nierenversagens, am schwersten gewichtet wird.

Im Prinzip beschreiben die Parameter unseres Risikoscores einen **Hochrisikopatienten**. *Dieser Patient ist, wenn er alle Risikofaktoren aufweist, ein Patient in fortgeschrittenem Alter, intubiert und beatmet, im akuten Nierenversagen (Nierenersatzverfahren, erhöhter Kreatinin- und Harnstoffwert), hoch kreislaufinsuffizient (ECMO, IABP, hochgradig katecholaminpflichtig), der präoperativ reanimiert wurde, mit einer ischämischen Genese seiner Herzinsuffizienz, mit einem hohen operativen Risiko (Re-OP, vorherige HLM-OP, niedriger Hb) evtl. mit einem aktuell septischen Krankheitsbild (Leukozyten) mit einem erhöhten anaeroben Stoffwechsel (Laktat) und einer nicht zufrieden stellenden Blutgerinnung (Thrombozyten).*

Interessanterweise sind viele andere Parameter nicht signifikant bezüglich des Endpunktes „Tod auf der Intensivstation“. Darunter gehören alle hämodynamischen Parameter als auch die Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung. Ein niedriger Blutdruck prä-LVAD Implantation lässt sich vermutlich durch Katecholamine in den gewünschten

Bereich anheben. Hier war das Vorhandensein der Katecholamintherapie prädiktiver als der Blutdruckwert. Ein erniedrigtes Herz-Zeit-Volumen bzw. ein erhöhter Lungengefäßwiderstand präoperativ werden durch die LVAD Implantation postoperativ positiv beeinflusst und spielen als Prognoseparameter somit keine Rolle.

Das gleiche gilt auch für die echokardiographischen Parameter. Mag das Herz mit einer berechneten EF oder FS noch so schlecht pumpen, bzw. mit dem LVEDD noch so groß sein; nach der LVAD Implantation spielen diese Werte als prädiktive Faktoren keine Rolle mehr.

Aus der Datenanalyse ist weiterhin auffällig, dass Patienten mit extern pulsatilen LVAD Systemen deutlich häufiger postoperativ auf der Intensivstation versterben (~50%) als Patienten mit anderen Systemen (~25%). In der multivariaten Analyse ist dieser Unterschied nicht mehr signifikant. Ursache dieses initialen Unterschiedes ist die Tatsache, dass externe pulsatile LVAD Systeme, wie z.B. das BerlinHeart Excor bzw. das Thoratec System, häufig als Notfallsysteme bei schwerst kranken Patienten eingesetzt werden. Hier stehen die anderen Parameter (Katecholamine, Mehrorganversagen, etc.) im Vordergrund der negativen Prädiktion. Zum anderen spielt hier die historische Entwicklung der LVAD Systeme eine Rolle. Die großen pulsatilen Systeme, wie z.B. das Novacor oder HeartMate I wurden zu Beginn der LVAD Ära implantiert. Die heutigen Systeme sind deutlich kleiner, auch die operative Erfahrung ist deutlich besser.

### **Unsere Daten in den anderen Scores**

Abb. 42 zeigt die Daten unseres Patientenkollektives eingesetzt in die verschiedenen Risikoscores von OZ, RAO und LIETZ.

Aufgetragen sind die Punktwerte in den verschiedenen Risikoscores und die entsprechende Letalität, die mit dem jeweiligen Punktwert verbunden ist.

Die graphische Darstellung des OZ und RAO Scores mit den Daten unseres Patientenkollektives zeigte eine nahezu stetig ansteigende Letalität bei

steigender Punktezahl. Somit sind beide US-amerikanischen Scores für unser Patientengut sehr gut anwendbar.

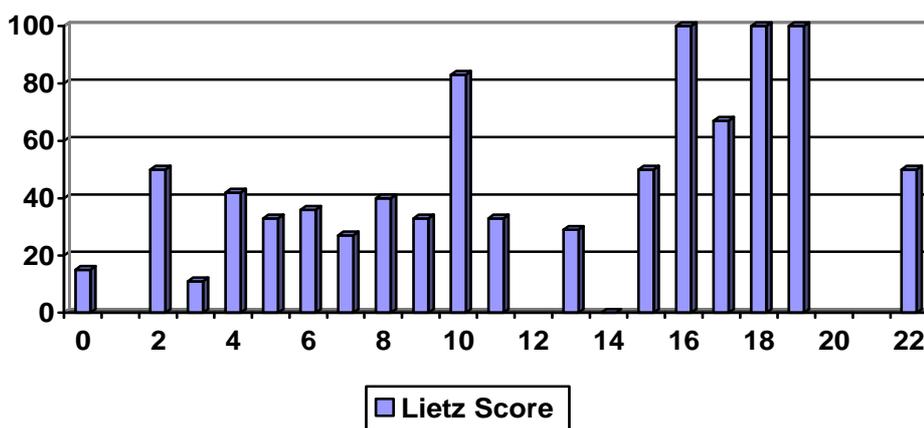
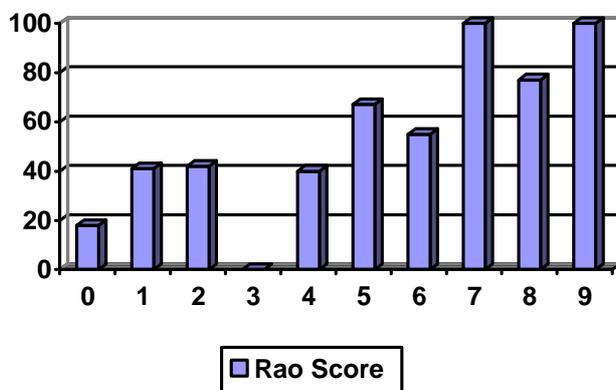
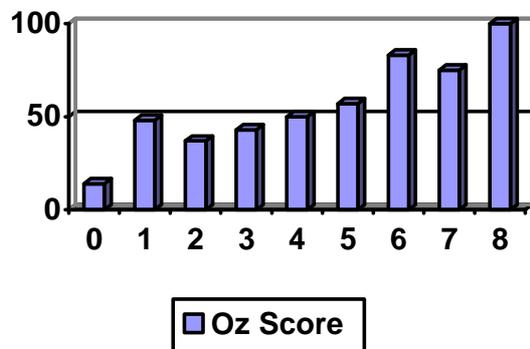


Abb. 42 Letalität unseres Patientengutes in anderen Risikoscores

Die graphische Darstellung unserer Patientendaten im LIETZ Score zeigt einen nicht ganz so schönen Verlauf wie in den beiden anderen Scores. Dies könnte daran liegen, dass LIETZ et al ihren Score für ein Patientenkollektiv erarbeitet

haben, bei dem die VAD Implantation als Destination Therapie und nicht als Akutherapie eingesetzt wurde.

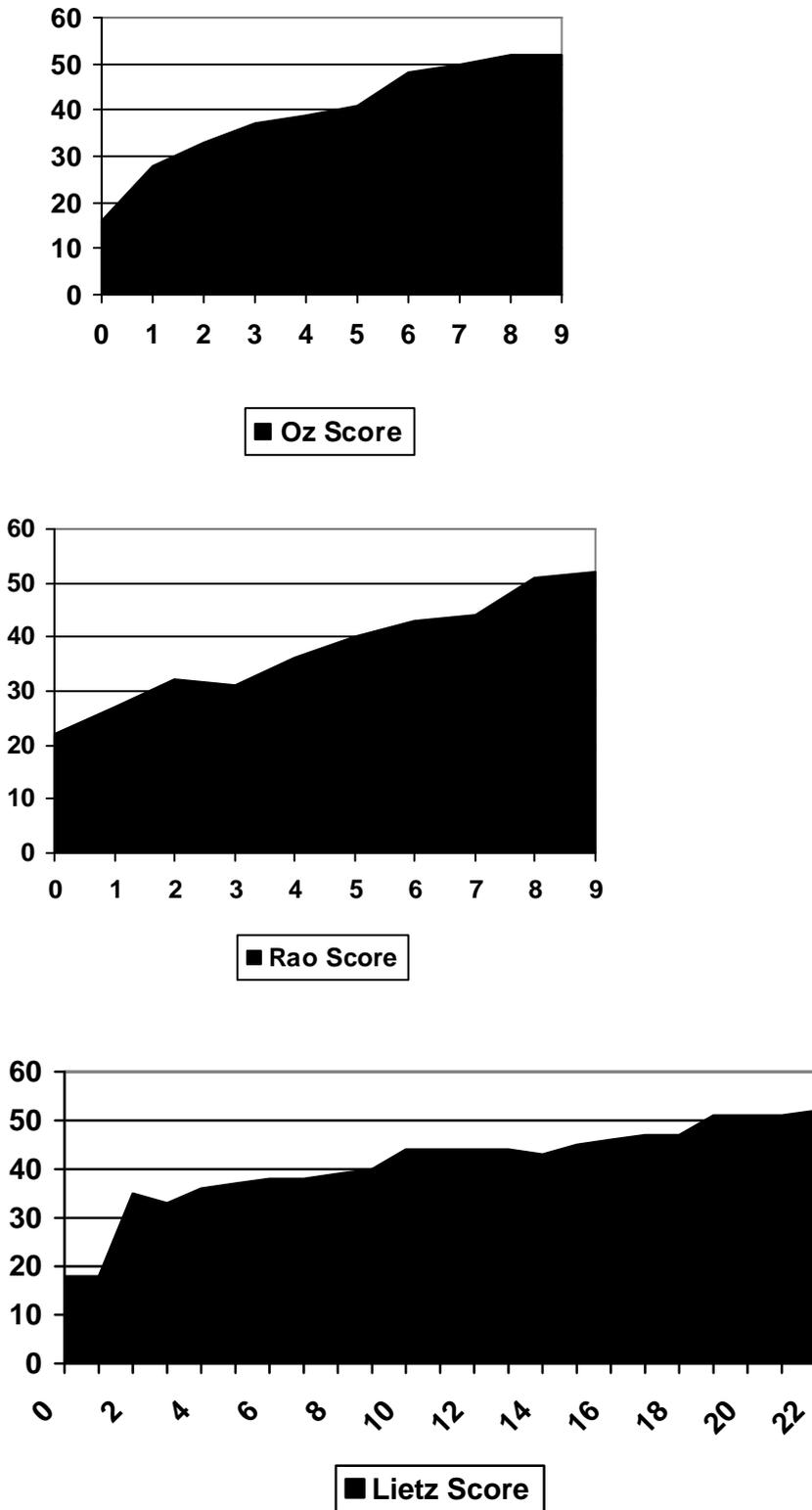


Abb. 43 Summierte Letalität unseres Patientengutes in anderen Risikoscores

Abb. 43 zeigt die summierte Letalität der einzelnen Risikoscores mit den Daten unseres Patientenkollektives.

Wie schon in Abb. 42 dargestellt, sieht man in den Scores von OZ und RAO einen nahezu stetig ansteigenden Verlauf der summierten Letalität bei steigendem Punktescore.

Die Kurve des LIETZ Scores verläuft deutlich ungenauer, was in der bereits oben genannten etwas anderen Indikationsstellung begründet sein könnte.

Ein weiterer Nachteil der oben beschriebenen Scores sind die Verwendung schlecht zu erhebener bzw. schlecht steuerbarer Parameter. DENG benutzt den Parameter „Sepsis“, der nur schlecht definiert ist. Das gleiche gilt für den Parameter „Oligurie“, der erst nach ein paar Stunden definitiv beurteilt werden kann. Zudem sind Laborwerte wie die „PTT“ oder Hämodynamikwerte wie „ZVD“ stark schwankend.

Auch wenn die Ergebnisse unserer Daten in den verschiedenen anderen Scores kein schlechtes Ergebnis zeigen, so ist es doch wahrscheinlich, dass jeder Score auf das Patientengut des jeweiligen Krankenhauses zugeschnitten ist, und auch für dieses Patientengut die besten Ergebnisse und die zuverlässigsten Abschätzungen zeigen. Das führt dazu, dass die verschiedenen Scores nur bedingt auf andere Kollektive übertragbar sind.

Aus diesem Grund haben wir einen Münster spezifischen Risikoscore entwickelt, der eine verlässliche Möglichkeit bietet, das Outcome unserer Patienten präoperativ abzuschätzen.

Insgesamt haben wir in dem Münsteraner Risikoscore drei Risikogruppen unterschieden (low, medium und high). Zwischen den einzelnen Risikogruppen gab es erhebliche Unterschiede in der postoperativen Letalitätsrate. So betrug sie in der low-risk Gruppe 20%, in der medium-risk Gruppe 56% und in der high-risk Gruppe 92%. Diese Letalitätsraten dienen als Richtwerte in der präoperativen Einschätzung eines Patienten vor einer VAD Implantation. Sie dienen auch zur Veranschaulichung des Risikos so einer VAD Implantation für die Angehörigen eines betroffenen Patienten.

## **Limitationen**

Alle statistischen Scores haben gewisse Limitationen. Dies liegt in der Natur der Sache, dass statistische Tests eben nur eine „Wahrscheinlichkeit“ beschreiben und nicht ein klar definiertes Outcome. Auch wenn unsere „Zahlen“, die die Erfahrung der letzten Jahre widerspiegeln, Ärzten und Angehörigen helfen eine Entscheidung zu treffen, so wird man auch in Zukunft Patienten nicht ausschließlich aufgrund eines hohen Risikoscores die VAD Implantation vorenthalten.

Für einen jungen Patienten im schweren katecholaminpflichtigen Herz-, Lungen und Nierenversagen bleibt die LVAD Implantation die letzte therapeutische Möglichkeit zu überleben. Unser Score dient jedoch den Angehörigen und beteiligten Kollegen (Kardiologen, Anästhesisten, Intensivmedizinern, Zuweisern) verlässliche Informationen über die mögliche Prognose des Patienten nach LVAD Implantation und die zu erwartenden Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf zu erheben.

Unsere Analyse konnte zeigen, dass auch 2 von insgesamt 53 Patienten mit einem Score von 0 Punkten auf der Intensivstation verstarben. Im Gegenschluss konnten wir aber auch zeigen, dass ein Patient mit einem hohen Score von 34 Punkten den Aufenthalt auf der Intensivstation überlebt hat. Jedoch sind alle Patienten mit einem Scorewert über 35 Punkte postoperativ auf der Intensivstation verstorben.

## 5. Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Herzinsuffizienz ist eine der weltweit häufigsten Erkrankungen. Die 1-Jahres-Letalität bei Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz beträgt 50%. Die orthotope Herztransplantation stellt weiterhin den Goldstandard in der Therapie dieser Patienten dar. Da die Nachfrage nach Spenderorganen das Angebot um ein Vielfaches übersteigt, stellen mechanische Herzunterstützungssysteme eine effektive Möglichkeit dar, die Wartezeit bis zur Herztransplantation zu überbrücken. Eine sorgfältige präoperative Patientenevaluation hat einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Outcome dieser Patienten. Ziel dieser Arbeit war die Implementation eines Münster spezifischen Risikoscores zur Abschätzung der postoperativen Sterblichkeit auf der Intensivstation nach VAD Implantation.

**Methodik:** Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 194 Patienten, die im Zeitraum zwischen 1996-2008 an der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des UKM eine VAD Implantation erhalten haben. Insgesamt wurden 100 präoperative Marker pro Patient/in erhoben, und ihr Einfluss auf den primären Endpunkt dieser Arbeit „Tod auf der Intensivstation“ untersucht. Zuerst erfolgte eine univariate Analyse, für die kontinuierlichen Variablen mit ANOVA und für die kategoriellen Variablen mit einem  $\chi^2$ -Test. Bei signifikanten kontinuierlichen Variablen erfolgte mittels receiver operated curves (ROC) die Bestimmung eines dichotomen Cut-off Wertes. Anschließend erfolgte zur Bestimmung der kombinierten Signifikanz eine multinominale logistische Regressionsanalyse (MLR). Anhand der Odds Ratio (OR) erfolgte dann eine Punkteinteilung in Risikofaktorenpunkte. Alle statistischen Analysen erfolgten mit SPSS 14.0.

**Ergebnis:** Insgesamt wurden in unserem Patientenkollektiv 18 unabhängige Risikofaktoren ermittelt, die mit einem erhöhten Risiko, in der frühen postoperativen Phase auf der Intensivstation zu versterben, einhergingen. Anhand dieser Risikofaktoren erfolgte die Implementation eines präoperativen Risikoscores. Die einzelnen Risikofaktoren erhielten entsprechend ihrer Odds

Ratio eine unterschiedliche Gewichtung (Adrenalin 6 Pkt., Laktat >3mg/dl 5 Pkt., vorherige HLM-OP 5 Pkt., Re-OP 5 Pkt., Nierenersatzverfahren 4 Pkt., ECMO 4 Pkt., Intubation 4 Pkt., Thrombozyten < 100 Tsd/ $\mu$ l 3 Pkt., Notfall-Implanation 2 Pkt., Harnstoff > 40 mg/dl 2 Pkt., Katecholamine 2 Pkt., Kreatinin > 1,5 mg/dl 2 Pkt., Leukozyten > 12 Tsd/ $\mu$ l 1 Pkt., präoperative CPR 1 Pkt., IABP 1 Pkt., Hb <12 mg/dl 1 Pkt., ICM 1 Pkt., Alter > 50 Jahre 1 Pkt.). Maximal sind in diesem Risikoscore 50 Punkte zu erreichen. Anhand der Risikofaktorpunkte wurden drei verschiedene Risikogruppen bestimmt: low-risk (0-15), medium-risk (16-30) und high-risk (31-50). Das Risiko postoperativ zu versterben betrug in der low-risk Gruppe 20%, in der medium-risk Gruppe 56% und in der high-risk Gruppe 92%.

**Diskussion:** Die in dieser Arbeit ermittelten Risikofaktoren decken sich zu einem großen Teil mit den Risikofaktoren, die in vorangegangenen Arbeiten von OZ, DENG, RAO u. LIETZ et al als Risikofaktoren identifiziert wurden. Insgesamt beschreiben diese Risikofaktoren einen schwer kranken Hochrisikopatienten. Der wesentliche Vorteil dieser Arbeit im Vergleich zu den bereits bestehenden Risikoscores besteht sicherlich in dem Patientenkollektiv, da nur Daten von Patienten eines Zentrums verwendet wurden. Einziges Ausschlusskriterium war ein Alter unter 17 Jahren. Außerdem wurden im Vergleich zu den anderen Scores viele verschiedene VAD Systeme verwendet, was eine gewisse Verallgemeinbarkeit erlaubt.

**Schlussfolgerung:** Der in dieser Arbeit entstandene Münster spezifische VAD Risikoscore funktioniert für das Patientenkollektiv an diesem Zentrum sehr gut und stellt eine sinnvolle Entscheidungshilfe bei Patienten vor einer VAD Implantation dar. Auf der anderen Seite konnte jedoch auch gezeigt werden, dass die verschiedenen bestehenden sowie auch der Münster spezifische Risikoscore am besten auf das jeweilige Patientengut zugeschnitten sind. Schlussendlich sind alle Risikoscores nur Statistik. Jeder Patient sollte sorgfältig und individuell evaluiert werden und die Indikation zur VAD Implantation wird auch in Zukunft keinem Patienten nur aufgrund eines schlechten Risikoscores verwehrt bleiben.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Aaronson KD, Eppinger MJ, Dyke DB, Wright S, Pagani FD. (2002) Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. *J Am Coll Cardiol*; 39:1247-54.
- (2) Aaronson KD, Patel H, Pagani FD. (2003) Patient selection for left ventricular assist device therapy. *Ann Thorac Surg*; 75:S29-S35.
- (3) Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., Rodeheffer RJ. (2007) Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*; 115:1563-70.
- (4) Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di DM, Menicanti L, Meida de OS, Beyersdorf F, Kron IL, Suma H, Kouchoukos NT, Moore W, McCarthy PM, Oz MC, Fontan F, Scott ML, Accola KA. (2004) Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol*; 44:1439-45.
- (5) Athanasuleas CL, Stanley AW, Jr., Buckberg GD, Dor V, DiDonato M, Blackstone EH. (2001) Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol*; 37:1199-209.
- (6) Barnard CN. (1967) The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*; 41:1271-4.
- (7) Batista RJ, Santos JL, Takeshita N, Bocchino L, Lima PN, Cunha MA. (1996) Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. *J Card Surg*; 11:96-7.
- (8) Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. (2001) Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*; 134:550-60.
- (9) Butler J, Geisberg C, Howser R, Portner PM, Rogers JG, Deng MC, Pierson RN, III. (2006) Relationship between renal function and left ventricular assist device use. *Ann Thorac Surg*; 81:1745-51.
- (10) Chen YS, Ko WJ, Chi NH, Wu IH, Huang SC, Chen RJ, Chou NK, Hsu RB, Lin FY, Wang SS, Chu SH, Yu HY. (2004) Risk factor screening scale to optimize treatment for potential heart transplant candidates

- under extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Transplant*; 4:1818-25.
- (11) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*; 352:1539-49.
  - (12) Cohn JN, Tognoni G. (2001) A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*; 345:1667-75.
  - (13) Copeland JG, Arabia FA, Tsau PH, Nolan PE, McClellan D, Smith RG, Slepian MJ. (2003) Total artificial hearts: bridge to transplantation. *Cardiol Clin*; 21:101-13.
  - (14) Dagenais F, Portner PM, Robbins RC, Oyer PE. (2001) The Novacor left ventricular assist system: clinical experience from the Novacor registry. *J Card Surg*; 16:267-71.
  - (15) Dang NC, Topkara VK, Kim BT, Mercado ML, Kay J, Naka Y. (2005) Clinical outcomes in patients with chronic congestive heart failure who undergo left ventricular assist device implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 130:1302-9.
  - (16) Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, Gronda E, Jansen PG, Vigano M, Wieselthaler GM, Reichart B, Vitali E, Pavie A, Mesana T, Loisanse DY, Wheeldon DR, Portner PM. (2001) Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation*; 103:231-7.
  - (17) Digitalis Investigation Group. (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*; 336:525-33.
  - (18) El-Banayosy A, Deng M, Loisanse DY, Vetter H, Gronda E, Loebe M, Vigano M. (1999) The European experience of Novacor left ventricular assist (LVAS) therapy as a bridge to transplant: a retrospective multi-centre study. *Eur J Cardiothorac Surg*; 15:835-41.
  - (19) Esmore D, Kaye D, Spratt P, Larbalestier R, Ruygrok P, Tsui S, Meyers D, Fiane AE, Woodard J. (2008) A prospective, multicenter trial of the VentrAssist left ventricular assist device for bridge to transplant: safety and efficacy. *J Heart Lung Transplant*; 27:579-88.
  - (20) Farrar DJ. (1994) Preoperative predictors of survival in patients with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation. Thoratec Ventricular Assist Device Principal Investigators. *J Heart Lung Transplant*; 13:93-100.

- (21) Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. (2000) Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, 355:1575-81.
- (22) Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L. (2002) Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 360:196-202.
- (23) Fraser CD, Jr., Carberry KE, Owens WR, Arrington KA, Morales DL, Heinle JS, McKenzie ED. (2006) Preliminary experience with the MicroMed DeBakey pediatric ventricular assist device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*; 109-14.
- (24) Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, Poirier VL, Dasse KA. (2001) Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 122:1186-95.
- (25) Friedrich EB, Bohm M. (2007) Management of end stage heart failure. *Heart*, 93:626-31.
- (26) Goldstein DJ. (2003) Worldwide experience with the MicroMed DeBakey Ventricular Assist Device as a bridge to transplantation. *Circulation*; 108 Suppl 1:II272-II277.
- (27) Gracin N, Johnson MR, Spokas D, Allen J, Bartlett L, Piccione W, Parrillo JE, Costanzo MR, Calvin JE. (1998) The use of APACHE II scores to select candidates for left ventricular assist device placement. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. *J Heart Lung Transplant*; 17:1017-23.
- (28) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 362:772-6.
- (29) Helman DN, Morales DL, Edwards NM, Mancini DM, Chen JM, Rose EA, Oz MC. (1999) Left ventricular assist device bridge-to-transplant network improves survival after failed cardiectomy. *Ann Thorac Surg*; 68:1187-94.
- (30) Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. (2005) [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol*; 94:488-509.

- (31) Huang R, Deng M, Rogers JG, Howser R, Portner PM, Pierson RN, III, Butler J. (2006) Effect of age on outcomes after left ventricular assist device placement. *Transplant Proc*; 38:1496-8.
- (32) Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. (2001) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*; 104:2996-3007.
- (33) Innes CA, Wagstaff AJ. (2003) Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs*; 63:2651-71.
- (34) Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. (2000) Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*; 21:614-32.
- (35) Kirsch M, Vermes E, Radu C, Streich B, Nakashima K, Mekontso-Dessap A, Loisanche D. (2008) Impact of preoperative hemodynamic support on early outcome in patients assisted with paracorporeal Thoratec((R)) ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg*.
- (36) Klotz S, Loehner A, Drees G, Scheld HH. (2006) [Surgical therapy of end-stage heart failure. State of the art 2006]. *Herz*; 31:445-54.
- (37) Klotz S, Scheld HH. (2008) Mechanische Assist-Systeme zur Herzunterstützung. *Intensivmedizin up2date*; 4:145-64.
- (38) Koerner MM, Jahanyar J. (2008) Assist devices for circulatory support in therapy-refractory acute heart failure. *Curr Opin Cardiol*; 23:399-406.
- (39) Levy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, Aliot E, Capucci A, Cosio F, Crijns H, Jordaens L, Hauer RN, Lombardi F, Luderitz B. (1998) Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*; 19:1294-320.
- (40) Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, Rogers JG, Naka Y, Mancini D, Miller LW. (2007) Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation*; 116:497-505.

- (41) Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. (2008) The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol*; 51:2163-72.
- (42) McCarthy PM, Smedira NO, Vargo RL, Goormastic M, Hobbs RE, Starling RC, Young JB. (1998) One hundred patients with the HeartMate left ventricular assist device: evolving concepts and technology. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 115:904-12.
- (43) McMurray JJ, Stewart S. (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*; 83:596-602.
- (44) Mielniczuk L, Mussivand T, Davies R, Mesana TG, Masters RG, Hendry PJ, Keon WJ, Haddad HA. (2004) Patient selection for left ventricular assist devices. *Artif Organs*; 28:152-7.
- (45) Miller LW. (2003) Patient selection for the use of ventricular assist devices as a bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg*; 75:S66-S71.
- (46) Miller LW, Lietz K. (2006) Candidate selection for long-term left ventricular assist device therapy for refractory heart failure. *J Heart Lung Transplant*; 25:756-64.
- (47) Muehrcke DD, McCarthy PM, Stewart RW, Foster RC, Ogella DA, Borsh JA, Cosgrove DM, III. (1996) Extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*; 61:684-91.
- (48) Norman JC, Cooley DA, Igo SR, Hibbs CW, Johnson MD, Bennett JG, Fuqua JM, Trono R, Edmonds CH. (1977) Prognostic indices for survival during postcardiotomy intra-aortic balloon pumping. Methods of scoring and classification, with implications for left ventricular assist device utilization. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 74:709-20.
- (49) Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, Weinberg AD, Thompson SM, Catanese KA, Vargo RL, McCarthy PM, Rose EA, Levin HR. (1995) Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation*; 92:II169-II173.
- (50) Pappone C, Augello G, Rosanio S, Vicedomini G, Santinelli V, Romano M, Agricola E, Maggi F, Buchmayr G, Moretti G, Mika Y, Ben-Haim SA, Wolzt M, Stix G, Schmidinger H. (2004) First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 15:418-27.
- (51) Pennington DG, McBride LR, Kanter KR, Miller LW, Ruzevich SA, Naunheim K, Swartz MT, Termuhlen D. (1989) Bridging to heart

- transplantation with circulatory support devices. *J Heart Transplant*; 8:116-23.
- (52) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gattlin M. (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*; 348:1309-21.
- (53) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*; 341:709-17.
- (54) Rao V, Oz MC, Flannery MA, Catanese KA, Argenziano M, Naka Y. (2003) Revised screening scale to predict survival after insertion of a left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 125:855-62.
- (55) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Svirghe-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. (2001) Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*; 345:1435-43.
- (56) Rothenburger M, Drebber K, Tjan TD, Schmidt C, Schmid C, Wichter T, Scheld HH, Deiwick M. (2003) Aortic valve replacement for aortic regurgitation and stenosis, in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*; 23:703-9.
- (57) Rothenburger M, Wilhelm MJ, Hammel D, Schmidt C, Tjan TD, Bocker D, Scheld HH, Schmid C. (2002) Treatment of thrombus formation associated with the MicroMed DeBakey VAD using recombinant tissue plasminogen activator. *Circulation*; 106:1189-1192.
- (58) Schmid C, Debus V, Gogarten W, Loher A, Drees G, Scheld HH, Tjan TD. (2006) Pediatric assist with the Medos and Excor systems in small children. *ASAIO J*; 52:505-8.
- (59) Schmid C, Tjan T, Etz C, Welp H, Rukosujew A, Klotz S, Drees G, Gogarten W, Scheld HH. (2006) The excor device - revival of an old system with excellent results. *Thorac Cardiovasc Surg*; 54:393-9.
- (60) Schmid C, Tjan TD, Etz C, Schmidt C, Wenzelburger F, Wilhelm M, Rothenburger M, Drees G, Scheld HH. (2005) First clinical experience with the Incor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*; 24:1188-94.
- (61) Siegenthaler MP, Martin J, Pernice K, Doenst T, Sorg S, Trummer G, Friesewinkel O, Beyersdorf F. (2003) The Jarvik 2000 is associated with

- less infections than the HeartMate left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg*; 23:748-54.
- (62) Starling RC, Jessup M. (2004) Worldwide clinical experience with the CorCap Cardiac Support Device. *J Card Fail*; 10:S225-S233.
- (63) Stevenson LW, Miller LW, svigne-Nickens P, Ascheim DD, Parides MK, Renlund DG, Oren RM, Krueger SK, Costanzo MR, Wann LS, Levitan RG, Mancini D. (2004) Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation*; 110:975-81.
- (64) Sun BC. (2003) Indications for long-term assist device placement as bridge to transplantation. *Cardiol Clin*; 21:51-5.
- (65) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. (2005) [Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: executive summary (update 2005)]. *Rev Esp Cardiol*; 58:1062-92.
- (66) Task Force on AHF. (2005) Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of AHF: The Task Force on AHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*; 26:416.
- (67) Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, Hertz MI. (2005) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant*; 24:945-55.
- (68) Tjan TD, Kondruweit M, Scheld HH, Roeder N, Borggrefe M, Schmidt C, Schober O, Deng MC. (2000) The bad ventricle--revascularization versus transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg*; 48:9-14.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Behandlungsschema bei terminaler Herzinsuffizienz (aus Friedrich EB und Bohm M. Management of end stage heart failure. <i>Heart</i> . 2007; 93:626-631 [25])	9
Abb. 2	Systematische Einteilung der Kurzzeit- und Langzeit-Assist-Systeme (aus [37])	17
Abb. 3	Aufbau eines LVAD Systems am Beispiel des HeartMate I.	18
Abb. 4	Boxplot Diagramm der Patienten die auf und nicht auf der Intensivstation am VAD verstarben (Details siehe Text)	28
Abb. 5	Art der Operation	34
Abb. 6	Anzahl der VAD-Implantationen im zeitlichen Verlauf	35
Abb. 7	Anzahl der verschiedenen verwendeten LVAD-Systeme	35
Abb. 8	Todesursachen am LVAD (MOF= Multiorganversagen, ICB= Intrazerebrale Blutung, RHF= Rechtsherzversagen)	38
Abb. 9	Geschlechterverteilung	41
Abb. 10	Altersverteilung	41
Abb. 11	ROC Kurven Alter	42
Abb. 12	BMI Verteilung	43
Abb. 13	BSA Verteilung	43
Abb. 14	ROC Kurven Hämoglobin	47
Abb. 15	Hämoglobinwerte	48
Abb. 16	ROC Kurven Leukozytenzahl	48
Abb. 17	Leukozyten	49
Abb. 18	Thrombozyten	50
Abb. 19	ROC Kurven Laktatwert	51
Abb. 20	Laktatwert	51
Abb. 21	ROC Kurven Kreatinin	52
Abb. 22	Kreatinin	53
Abb. 23	ROC Kurven Harnstoffwert	53
Abb. 24	Harnstoff	54
Abb. 25	Notfallimplantation	56

Abb. 26 Implantationsart; (Elektiv u. Dringlich=Nicht-Notfalleingriff; Notfall u. Post-HLM=Notfalleingriff) .....	57
Abb. 27 Reoperationsstatus .....	58
Abb. 28 HLM .....	59
Abb. 29 ECMO Support.....	60
Abb. 30 IABP Unterstützung prä-LVAD Implantation .....	61
Abb. 31 CPR präoperativ .....	61
Abb. 32 Notwendigkeit der maschinellen Beatmung prä-LVAD Implantation ...	62
Abb. 33 Nierenersatzverfahren präoperativ.....	63
Abb. 34 Präoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation .....	64
Abb. 35 Katecholamine .....	66
Abb. 36 Katecholaminverteilung.....	67
Abb. 37 Mittelwerte im Risikoscore .....	71
Abb. 38 Scoreverteilung zwischen den beiden Gruppen Tod auf ICU und ICU Überlebende (prozentual).....	71
Abb. 39 Kumulatives Überleben der Risikoscoregruppen low, medium und high .....	72
Abb. 40 ICU Überleben anhand der Risikoscore Gruppen.....	73
Abb. 41 Risikoscore .....	73
Abb. 42 Letalität unseres Patientengutes in anderen Risikoscores.....	95
Abb. 43 Summierte Letalität unseres Patientengutes in anderen Risikoscores	96

## 8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	NYHA Klassifikation .....	8
Tab. 2	Herzinsuffizienz Klassifikation nach der American Heart Association ..	8
Tab. 3	Relative Kontraindikationen zur mechanischen Assist-Therapie [37]....	17
Tab. 4	LVAD Systeme .....	36
Tab. 5	LVAD Dauer (Tage).....	37
Tab. 6	Präoperative demographische Daten .....	39
Tab. 7	Ätiologie .....	40
Tab. 8	Altersgruppen .....	42
Tab. 9	Echokardiographie und Elektrokardiographie.....	44
Tab. 10	Hämodynamik .....	45
Tab. 11	Präoperative Laborwerte (*Eingang in die multinominalen logistische Regression) .....	46
Tab. 12	Präoperativer klinischer Status.....	55
Tab. 13	Präoperative Medikation.....	65
Tab. 14	Statistik der univariaten Analyse .....	68
Tab. 15	Cut-off Werte bei der ROC Analyse .....	69
Tab. 16	Risikoscore.....	70
Tab. 17	Risikoscoreverteilung und Letalitätsrate.....	72
Tab. 18	bestehende LVAD Risikoscores.....	75
Tab. 19	Matthews RVFRS.....	76

## 9. Abkürzungsverzeichnis

<i>BiVAD</i>	biventricular assist device
<i>BMI</i>	body-mass-index
<i>BSA</i>	body-surface-area
<i>BTR</i>	bridge to recovery
<i>BTT</i>	bridge to transplantation
<i>CI</i>	Cardiac Index
<i>CPR</i>	cardio pulmonale Reanimation
<i>CRT</i>	kardiale Resynchronisationstherapie
<i>CVVH</i>	kontinuierliche venö-venöse Hämofiltration
<i>DCM</i>	dilatative Kardiomyopathie
<i>DT</i>	destination therapy
<i>ECMO</i>	Extrakorporale Membranoxygenierung
<i>EK</i>	Erythrozytenkonzentrat
<i>FFP</i>	fresh frozen plasma
<i>HLM</i>	Herzlungenmaschine
<i>HTX</i>	Herztransplantation
<i>HZV</i>	Herzeitvolumen
<i>IABP</i>	Intra-aortale Ballon Gegenpulsation
<i>ICB</i>	intrazerebrale Blutung
<i>ICM</i>	ischämische Kardiomyopathie
<i>ICU</i>	intensiv care unit
<i>KM</i>	Kardiomyopathie
<i>LVAD</i>	left ventricular assist device
<i>MAP</i>	mittlerer arterieller Blutdruck
<i>MOF</i>	Multiorganversagen
<i>PAP</i>	pulmonal arterieller Blutdruck
<i>PCWP</i>	pulmonal kapillärer Verschlussdruck
<i>RHF</i>	Rechtsherzversagen
<i>RVAD</i>	right ventricular assist device
<i>TAH</i>	total artificial heart
<i>TK</i>	Thrombozytenkonzentrat
<i>VAD</i>	ventricular assist device
<i>ZVD</i>	zentraler Venendruck

## 10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. H.H. Scheld, Direktor der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der Westfälischen-Wilhelms Universität Münster, dafür, dass ich diese Arbeit in seiner Klinik erstellen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Klotz, für die Überlassung des Themas und die großartige Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit. Er stand mir bei allen anfallenden Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite. Nicht zuletzt seinem persönlichen Engagement ist es zu verdanken, dass ich diese Arbeit verfassen konnte.

Weiterhin möchte ich Frau Fugmann, Dokumentarin an der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentralarchivs danken, die mir bei der Gewinnung der Patientendaten geholfen haben.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meiner Freundin Susanne danken, die mich jeder Zeit unterstützt haben, meine Launen ausgehalten haben, und mich aufgebaut und ermutigt haben weiterzumachen wenn es mal nicht so gut lief.

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Christian Riehl

Geboren am 15.08.1980 in Dortmund

Familienstand: ledig

Konfession: katholisch

### Schulbildung:

---

1987-1991	Grundschule Niederaden
1991-1997	Ludwig-Uhland-Realschule in Lünen
1997-2000	Freiherr-vom-Stein Gymnasium in Lünen

### Zivildienst:

---

2000-2001: DRK Lünen/ Rettungsdienst, Ausbildung zum Rettungssanitäter und anschließende Tätigkeit im Rettungsdienst der Stadt Lünen

### Universitäre Ausbildung:

---

2002:	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster
2002-2004:	studentische Hilfskraft in der Pflege, St.-Johanneshospital Dortmund
2004:	Physikum
2004-2007:	verschiedene Famulaturen: <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinik für <b>Anästhesiologie u. operative Intensivmedizin</b>, St.-Marien-Hospital Lünen</li><li>• <b>Medizinische Klinik mit Abteilung für Kardiologie</b>, St.-Vincenz-Krankenhaus Paderborn</li></ul>

- Klinik für **Anästhesiologie u. operative Intensivmedizin**, St.-Vincenz-Krankenhaus Paderborn
- Klinik für **Kinder und Jugendmedizin**, Clemenshospital Münster
- Klinik für **Neurologie/ Stroke Unit**, St.-Vincenz-Krankenhaus Paderborn

2006-2007: studentische Hilfskraft in der Klinik für Allgemeinchirurgie des UKM

**2007-2008: Praktisches Jahr**

Februar – Juni 2007: 1.Tertial in der Klinik für **Anästhesiologie u. operative Intensivmedizin**, St.-Marien-Hospital Lünen

Juni – Oktober 2007: 2.Tertial in der **Medizinischen Klinik I u. II**, St.-Marien-Hospital Lünen

Oktober 2007-

Januar 2008: 3.Tertial in der **Chirurgischen Klinik** der Städtischen Kliniken Dortmund

Mai 2008: Abschluss des Studiums der Humanmedizin mit dem **Hammerexamen**

Juni 2008 **Approbation als Arzt**

Oktober 2008: Assistenzarzt in der **Klinik für Anästhesiologie u. operative Intensivmedizin des St.-Vincenz Krankenhauses** Paderborn, Chefarzt Dr. med. Albert Götte

Paderborn, den 31.10.2008