

Aus dem Institut für Herz-, Thorax-, Transplantations- & Gefäßchirurgie  
der Medizinischen Hochschule Hannover

Ergebnisse der ersten 100 Patienten, die mit minimal invasiver  
Technik ein HeartWare Linksherzunterstützungssystem erhielten

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
in der Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von

Isabel Florentine Schwäblein

aus Hannover

Hannover 2019

Angenommen vom Senat am: 12.05.2020

Präsident: Prof. Dr. med. Michael P. Manns

Betreuer der Arbeit: Prof. Dr. med. Jan D. Schmitto

1. Referent: PD Dr. med. Harald Bertram

2. Referent: Prof. Dr. med. Johann Bauersachs

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2020

Prüfungsausschuss

Vorsitz: Prof. Dr. med. Benno Ure

1. Prüfer: PD Dr. med. Heiko Sorg

2. Prüfer: Prof. Dr. med. Jens Vogel-Claussen

*In tiefer Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Überblick	6
1.2 Herzinsuffizienz - Epidemiologie	6
1.3 Die Geschichte des LVAD	6
1.4 Rechtsherzversagen	8
1.5 Weitere Komplikationen nach LVAD Implantation	12
1.6 Mortalität	17
1.7 Jährliche INTERMACS Berichte	17
1.9 Minimal-invasive Operationsverfahren	19
1.9.1 Krabatsch et al.	19
1.9.2 Popov et al.	20
1.9.3 Sileshi et al.	22
1.9.4 Hillebrand et al.	23
1.9.5 Das Hannover-Verfahren	23
1.10 Fragestellung der Dissertation	27
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>28</b>
2.1 Patientengruppe	28
2.2 Datenanalyse	28
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>32</b>
3.1 Präoperative Daten	32
3.1.1 Patientenkollektiv	32
3.1.2 Echokardiographie	33
3.1.3 Hämodynamik	34
3.1.4 Laborwerte	34
3.2 Peri-operative Daten	35
3.3 Postoperative Daten	35
3.3.1 Rechtsherzversagen und RVAD Implantation	35
3.3.2 Pumpenwechsel	36
3.3.3 Überleben	38
3.3.4 Infektionen	39
3.3.5 Zusammenfassung aller postoperativen Komplikationen	40
3.4 Langzeitüberleben (Cox-Regression)	41
3.5 Risikoscore für das 30-Tage-Überleben	42
3.6 Hosmer-Lemeshow Test Ergebnis	44

<b>4. Diskussion</b>	<b>45</b>
4.1 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse	45
4.2 Limitationen	49
4.3 Schlussfolgerung und Ausblick	50
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>52</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>55</b>
7.1. Deskriptives	55
7.2. Cox-Regression für das Langzeitüberleben nach LVAD Implantation	56
7.3 Binär logistische Regression für das 30-tägige Überleben nach LVAD Implantation	56
7.4 Demonstration der Streuung der präoperativen rechtsatrialen Druckwerte im Patientenkollektiv	58
7.5 Demonstration der Verteilung der präoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion im Patientenkollektiv	58
7.6 Vorhersagewahrscheinlichkeit des Risikoscores anhand der ROC Curve	59
7.7 Verzeichnis aller Abkürzungen	60
7.8 Verzeichnis aller vorgenommenen Korrekturen	61
<b>8. Danksagung</b>	<b>62</b>
<b>9. Lebenslauf</b>	<b>63</b>
<b>10. Erklärung nach §2 Abs. 2 Nr. 7 und 8 der Promotionsordnung</b>	<b>65</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Überblick**

Im Rahmen der Einleitung soll deutlich werden, wie Herzinsuffizienz mit der Hilfe von linksventrikulären Unterstützungssystemen behandelt wird und welche Rolle das Überleben dabei spielt. Dieses wird ausführlich anhand der Phänomenologie, der Epidemiologie, der Pathophysiologie und bisherigen therapeutischen Möglichkeiten erläutert. Des Weiteren werden zwei Operationsmethoden vorgestellt. Abschließend wird in der Einleitung die Fragestellung der vorliegenden Dissertation dargelegt.

### **1.2 Herzinsuffizienz - Epidemiologie**

Der demografische Wandel der westlichen Welt und die Verlängerung der Leben kardiologischer Patienten durch moderne medizinische Therapiemöglichkeiten haben zu einer weltweit zunehmenden Prävalenz von Herzinsuffizienz geführt (1). Die American Heart Association (AHA) schätzte im Jahr 2018, dass es 6,5 Millionen Menschen mit Herzinsuffizienz in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) gibt (1). DeBakey zufolge ist die Inzidenz in den USA stetig zunehmend, mit mehr als 500.000 neuen Fällen jährlich (2). In Deutschland sind im Jahr 2017 47.414 Menschen an Herzinsuffizienz gestorben und es wurden 444.632 Krankenhausaufenthalte verzeichnet (3,4). Im Jahr 2015 wurden Kosten in Höhe von 5277 Millionen Euro durch Herzinsuffizienz verursacht (5).

### **1.3 Die Geschichte des LVAD**

Sobald die pharmazeutischen Behandlungsmöglichkeiten gegen Herzinsuffizienz ausgeschöpft sind, greift die Herztransplantation als Goldstandard der vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten der letzten Jahrzehnte (6). Allerdings ist diese durch den Mangel an Organspenden stark begrenzt, was zu einer Sterblichkeitsrate von ungefähr 30 % auf den Wartelisten führt (6, 7). Daraus resultiert eine große Nachfrage nach alternativen chirurgischen Therapieoptionen zur Behandlung der Herzinsuffizienz im Endstadium. Somit wurde die mechanisch zirkulatorische Unterstützung zu einer vielversprechenden Alternative in Bezug auf kurz-, mittel- und langfristige Unterstützung (8). Im Jahr 1969 begannen Ärzte, so wie DeBakey und Kollegen, „totale artifizielle Herzen“ zu implantieren. Das erste von DeBakeys Team entwickelte ventrikuläre Unterstützungssystem (VAD) bestand aus einem doppellumigen Silikon-Elastomer-Schlauch,

verstärkt mit Polyethylen-Terephthalat Fasern. Der äußere Schlauch war rigide und der innere komprimierbar, wobei der innere als Blutkammer diente und unter Druckluftzufuhr kollabierte. Ballventile an jedem Ende sorgten für einen unidirektionalen Fluss des Blutes von ca. 1,8 - 2,5 ml/min (2). Das ausgereifteste linksventrikuläre Unterstützungssystem (LVAD), entwickelt von der Arbeitsgruppe rund um DeBakey, war eine durch Gas energisierte synchronisierte Pumpe in hemispherischem Design, bestehend aus einem Silikonelastomer mit einem eingepägtem Diaphragma, welches die mit Luft gefüllte Kammer von der mit Blut gefüllten Kammer trennte. Kohlenstoffdioxid wurde unter Druck in die mit Luft gefüllte Kammer gepumpt und sorgte somit für einen Kollaps der mit Blut gefüllten Kammer und für die Entleerung dieser. Die Pumpe wurde extrakorporal angebracht, der zuleitende Schlauch wurde durch eine intercostale Inzision rechts am linken Atrium angebracht und der ableitende Schlauch mittels End-zu-Seit Anastomose an die rechte A. axillaris. Die Auskleidung der inneren Oberflächen der Pumpkammer sowie der verbindenden Schläuche bestand aus Dacron Velours, um eine geeignete Oberfläche für das Blut zu schaffen und damit den Bedarf an systemischen Antikoagulanzen zu reduzieren (2).

Einige Zeit später, im Jahr 1994, wurde der Gebrauch von pulsatilen LVADs erstmalig durch die „Food and Drug Administration“ (FDA) in den USA zugelassen (2,8,9).

Die ersten Versuche der Miniaturisierung der Pumpen in DeBakeys Arbeitsgruppe bestanden aus einer Axial-Strömungspumpe, die nur 86 mm lang und 25 mm breit war, bei einem Gewicht von 95 g. Der einzig bewegliche Teil im Schlauch war ein Induktorenantriebsrad. Im Rad eingebettete Magneten agierten als Rotoren für den bürstenlosen Motor. Die Pumpe konnte eine Flussgeschwindigkeit von 5 bis 6 L/min gegen einen Druck von 100 mmHg bei 10,000 U/min erzeugen und benötigte dafür weniger als 10 Watt. Es ist von geschichtlichem Interesse, dass dieses axiale Flusskonzept von Archimedes 300 v. Chr. erfunden wurde, als er die Schneckenpumpe entwickelte, um Wasser in die Höhe zu befördern (2).

Zu Beginn war der Gebrauch der ersten Generation der Systeme an eine hohe perioperative Sterblichkeit mit schwerwiegenden Komplikationen, wie z.B. Blutungen, Pumpenthrombose und Infektionen, gekoppelt. Nichtsdestotrotz wurden die Systeme stetig weiterentwickelt und miniaturisiert. Beide Entwicklungen haben das operative Resultat kontinuierlich verbessert (8). Die Inzidenz thrombembolischer Komplikationen ist mit modernen VADs kontinuierlich zurückgegangen.

Sie wurden beispielsweise für das HeartMate II von Boyle et al. mit einer Inzidenz von weniger als 3% pro Jahr angegeben (8). Darüber hinaus wurden die Einsatzmöglichkeiten auf „bridge to transplant therapy“ (BTT), „bridge to candidacy“ (BTC), „destination therapy“ (DT) und „bridge to recovery“ (BTR) erweitert. Kürzlich wurden die neuen Indikationen „bridge to decision“ und „bridge to transplantability“ definiert (2,8,10). Nachdem eine zunehmende Zahl von Hinweisen dafür sprach, „dass ein (unphysiologischer) kontinuierlicher Blutfluss ohne wesentliche Nachteile für den menschlichen Organismus ist“ (8), führten technologische Weiterentwicklungen zu dem Gebrauch von nicht-pulsatilen Systemen mit kontinuierlichem Fluss, sodass die pulsatilen Geräte in den Hintergrund traten und es zu einem deutlichen Anstieg der Implantationszahlen kam (8). Die neuen Pumpen zeigten verschiedene Verbesserungen in Bereichen der Effizienz, Einsetzbarkeit, Größe, Langzeitunterstützung und Resultaten insgesamt, verglichen mit ihren pulsatilen Vorgängern (2,10).

Bekannte Systeme sind HeartWare (HeartWare, Framingham, MA, USA), HeartMate II (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA, USA), Sunshine Heart (Sunshine Heart, Eden Prairie, MN, USA) und Circulite (CircuLite GmbH, Aachen, Deutschland). Laut Krabatsch et al. liegen die meisten Studienergebnisse mit dem Heartmate II vor, welches das Nachfolgemodell des Heartmate XVE ist (8). Die erste Implantation des Heartmate II erfolgte im Jahr 2000 und durchlief eine Vielzahl von Studien, so z.B. die Zulassungsstudien der FDA, sowie die Eurostudie (8).

Die neueste Entwicklung der Firma Thoratec ist das Heartmate III. Dieses beinhaltet eine voll magnetische, schwebende, zentrifugale Pumpe und wird direkt über dem Diaphragma, direkt neben dem Herzen implantiert und an die Aorta angeschlossen. Das Batteriesystem sowie die Steuerung befinden sich dabei weiterhin extern. Das HeartMate III kann bis zu 10 l Blut pro Minute befördern (11). Dieselbe Förderleistung erreicht auch das HeartWare HVAD als Zentrifugalpumpe der jüngsten Generation trotz enormer Miniaturisierung (8).

### **1.4 Rechtsherzversagen**

Obwohl bei Patienten mit Herzinsuffizienz in vielen Fällen die Funktion von beiden Ventrikeln eingeschränkt ist, ist die mechanisch-zirkulatorische Unterstützung zum größten Teil auf den linken Ventrikel begrenzt. Jedoch wird das post-operative Auftreten von Rechtsherzversagen (RHF) in 17 - 39% der Fälle beschrieben, und es steht im direkten Zusammenhang mit der Sterblichkeit, der Länge der intensivmedizinischen Versorgung und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes (10-13). Um den Prozess der Entwicklung von RHF bei LVAD-implantierten

Patienten zu verstehen, werden die im Folgenden beschriebenen pathophysiologischen und anatomischen Kenntnisse vorausgesetzt. Der rechte Ventrikel besteht aus drei Teilen: dem Zufluss (Trikuspidalklappe, Chordae tendineae und papilläre Muskeln), dem Korpus und dem Ausflusstrakt (14). Das Myokard des rechten Ventrikels besteht aus zwei Lagen. Die oberflächlichen Fasern sind zirkumferentiell angelegt und verlaufen parallel zur atrioventrikulären Furche, bis sie in die linksventrikulären oberflächlichen Fasern übergehen (14). Die tiefliegenden Muskelfasern sind longitudinal von der Basis zum Apex angereiht (14). Dies unterscheidet sich vom linken Ventrikel, wo die schrägen Fasern oberflächlich verlaufen, die länglichen Fasern im Subendokard und die zirkumferentiellen Fasern verlaufen dazwischen (14). Diese anatomischen Unterschiede reflektieren die verschiedenen Funktionen des rechten Ventrikels (14). Als der vorderste Teil des Herzens, dorsal zum Sternum, steht der rechte Ventrikel (RV) in Verbindung zum hochkomplianten Lungengefäßsystem (10). Darum übernimmt er die Rolle einer Niedrigdruckpumpe (10). Der RV braucht 25% der Hubarbeit für das gleiche Ejektionsvolumen wie der linke Ventrikel (LV) und die physiologische Ejektionsfraktion des RV beträgt 40-45% verglichen mit dem LV mit 50-55% (10). Ein Teil der linksventrikulären Insuffizienz ist der Rückstau (10). Darum ist der RV einem erhöhten Pulmonalarteriendruck (PAP) ausgesetzt, was wiederum zu einer erhöhten Nachlast mit potentieller Volumenüberlast führt (10). Deshalb sind beide Ventrikel auf eine ausbalancierte Hämodynamik angewiesen, und jede Veränderung in der Compliance, Form oder Größe eines der beiden Ventrikel, die aufgrund von Herzinsuffizienz entsteht, kann sich auch auf den anderen Ventrikel auswirken (10). Eine direkte Konsequenz der Inbetriebnahme eines LVADs ist daher eine erhöhte rechtsventrikuläre Vorlast, welche die rechtsventrikuläre Funktion mit potentieller Volumenüberlast herausfordert (6, 10, 14, 15). Die Volumina des linken Atriums und des linken Ventrikels werden durch das LVAD reduziert, was in einigen Fällen zu einer Linksverschiebung des ventrikulären Septums führen kann (10). Somit wird der RV negativ durch den erhöhten venösen Rückfluss durch das LVAD beeinträchtigt (9, 10, 11-13). Sollte präoperativ eine Trikuspidalinsuffizienz bestanden haben, kann diese postoperativ aufgrund der neuen Position des interventrikulären Septums zunehmen (16). Sobald sich die Hämodynamik unter der LVAD Therapie stabilisiert, nehmen der kapillare Lungenverschlussdruck (PCWP), der mittlere pulmonal-arterielle Druck und der rechtsventrikuläre systolische Druck ab (10). Darum zählen der perioperative Schutz und das pharmakologische Priming des RV zu wichtigen Zielen in der LVAD Therapie, um eine ausreichende rechtsventrikuläre Funktion, passend zum LVAD Fluss, zu gewährleisten (10). Wenn RHF auftritt, führt dies allerdings zu einer Reihe an Komplikationen, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind: beeinträchtigter LVAD Fluss, letztendlicher Bedarf an

weiteren mechanisch-zirkulatorischen Unterstützungssystemen (Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und rechtsventrikuläre Unterstützungssysteme (RVAD)), sowie eine verminderte Gewebsperfusion mit Multiorganversagen, welches sich zunächst als Nierenversagen durch Vorwärtsversagen äußert und als Leberversagen durch Rückwärtsversagen (6,10). Aus den genannten Gründen ist das Auftreten von RHF ein wichtiger Prognosefaktor in der LVAD Therapie (9). Matthews et al. schrieben, dass die perioperative Mortalität bei LVAD Implantation von 19% auf 43% ansteigt, sobald RHF auftritt (15). Obwohl es pharmakologische Therapieoptionen für die Behandlung von RHF gibt (z.B. inhaliertes Stickstoffoxid, intravenöse Applikation von Phosphodiesterase III und V Inhibitoren, Nitraten und Prostaglandinen), sind diese aufgrund der mit der Reduktion der rechtsventrikulären Nachlast einhergehenden Einleitung der systemischen Vasodilatation mit gleichzeitiger niedriger Myokardperfusion und Zuspitzung des RHF limitiert (13). Sobald die medikamentöse Therapie ausgereizt ist, kann RHF mittels mechanisch-zirkulatorischer Unterstützungssysteme wie z.B. ECMO oder RVAD behandelt werden. Kukucka et al. berichten, dass das klinische Outcome von Patienten mit RHF nach LVAD Implantation schlechter ist als das jener Patienten, die initial ein biventrikuläres Unterstützungssystem (BiVAD) erhielten (12). Jegliche Therapieoption schränkt die Lebensqualität der Patienten signifikant ein (14).

Die klinische Erfahrung zeigt, dass die meisten Patienten von der isolierten Unterstützung des linken Ventrikels profitieren (8). Die Implantation eines Unterstützungssystems allein in den linken Ventrikel bringt verschiedene Vorteile mit sich: eine kürzere Implantationszeit, eine geringere postoperative Komplikationsrate, ein höheres postoperatives Überleben und eine geringere Infektionsrate mit einem besseren Verhältnis von Risiko und Nutzen (8,12). Fitzpatrick und Kollegen berichten, dass das Überleben bis Klinikentlassung mit 71% bei den LVAD-implantierten Patienten am höchsten ist, Empfänger von initial geplanten BiVADs zeigten ein Überleben von 51% und Patienten nach verzögerter BiVAD Implantation lediglich noch eines von 29% (17). Somit ist es von größter Wichtigkeit, präoperativ entscheiden zu können, welcher Patient am meisten von der Implantation welchen Unterstützungssystems profitiert, um eine optimale Risiko-Nutzen-Strategie verfolgen zu können (17). Der Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) Bericht aus dem Jahr 2011 zeigt bereits einen eindeutigen Rückgang der postoperativ implantierten RVADs von 24,7% im Jahr 2006 auf 2,9% im Jahr 2012, allein aufgrund von verbesserter Patientenselektion durch zunehmende klinische Erfahrung (18). Trotzdem bleibt die mit RHF einhergehende Mortalität hoch (6,10). Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich daher mit einem präoperativen

Selektionstool bezüglich RHF nach LVAD Implantation. Eine Auswahl dieser wird hier beschrieben.

Krabatsch et al. benannten die folgenden Kriterien für den Bedarf eines BiVAD: [1] schlechte rechtsventrikuläre Funktion, [2] Trikuspidalinsuffizienz Grad 3-4, [3] niedriger Pulmonalarteriendruck, [4] hoher zentralvenöser Druck, [5] klinische Zeichen wie Aszites, periphere Ödeme, Einflusstauung, [6] erhöhte laborchemische Parameter der Leber und Niere, sowie schlechte Gerinnungsparameter (8).

Ein bereits verbreitet verwendeter Score ist der Aaronson Score, bestehend aus den folgenden Variablen: Herzfrequenz in Ruhe, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Serum Natrium, maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub> max.), Vorhandensein einer intraventrikulären Leitungsverzögerung, sowie einer ischämischen Herzerkrankung (13).

In der bestehenden Literatur finden sich zahlreiche weitere Risikofaktoren für RHF. Dabei werden vor allem Bilirubin, Serum Kreatinin, Leukozyten- und Thrombozytenanzahl, Harnstoff und C-reaktives Protein (CRP) häufig genannt (6,10). Die Echokardiographie ist die Untersuchung der ersten Wahl, um die Herzfunktion darzustellen (10). Folgende Werte werden vermehrt als Risikofaktoren für die Entwicklung von RHF genannt: präoperativer Grad der Trikuspidalinsuffizienz, rechtsventrikuläre Funktion, sowie Geometrie (z.B. eine rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) < 30%, ein rechtsatrialer Durchmesser (RAD) > 50 mm und ein rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (RVEDD) > 35 mm), erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), verminderte trikuspidale annuläre Ebene der systolischen Exkursion (TAPSE) und die Größe des linken Vorhofes (LA) (8,10,12-13).

Hämodynamische Variablen, die als Risikofaktoren betrachtet werden, sind ein verringerter PAP (< 39 mmHg), ein erhöhter rechtsatrialer Druck, ein zentral venöser Druck (ZVD) > 15 mmHg, ein ZVD/PCWP Ratio > 0,63, ein niedriger Herzindex und ein erhöhter Widerstand des pulmonalen Gefäßsystems (6,10).

Weitere Faktoren bestehen aus dem Grad des präoperativen kardiogenen Schocks, der präoperativen Beatmung, dem präoperativen Bedarf an einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) und/oder einer ECMO, der Indikation für die LVAD Implantation (wobei die DT mit einem höheren Risiko einhergeht als BTR und BTT), einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie als Ursache, Re-Operation und Geschlecht (wobei Frauen ein größeres Risiko haben als Männer) (6,10,12-13).

Lampert et al. beschreiben, dass Tachyarrhythmien auch zu RHF beitragen können (14). Atriale

Arrhythmien treten bei mehr als 20 % der LVAD Patienten auf und verdoppeln das Risiko für RHF (14).

Diese bereits identifizierten und sehr weit variierenden Risikofaktoren sind insofern limitiert, als dass es bisher keine universelle Definition für RHF gibt aufgrund von zu kleinen Patientenkollektiven und einer zu niedrigen Prävalenz (6,15). Zudem gebrauchten nicht alle Studien multivariable Analysen in ihrer Methodik (15). Die häufig benutzten univariablen Techniken liefern andere Ergebnisse und sind inkonsistent, wenn sie in unabhängigen Proben reevaluiert werden (15).

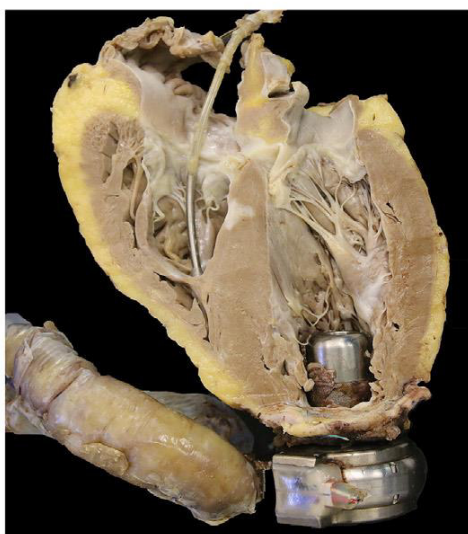
Bisher konnte deshalb keiner der vorgestellten Risikoscores in Prospektivstudien validiert werden (10). Zudem zeigt sich, dass die Ätiologie von RHF nach Implantation eines LVAD mit kontinuierlichem Fluss häufig multifaktoriell ist (16).

### **1.5 Weitere Komplikationen nach LVAD Implantation**

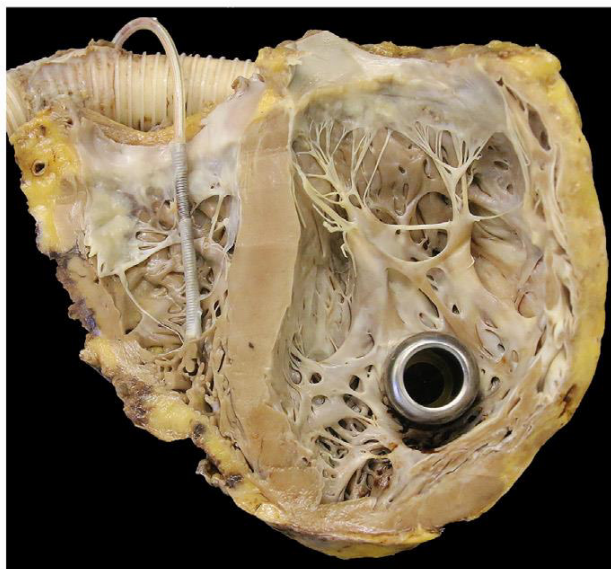
Insgesamt verbessert die Implantation eines LVAD die Belastbarkeit des Patienten, die Qualität des Lebens und die End-Organ-Dysfunktion (2,10,11). Des Weiteren können eine adäquate Hämodynamik, sowie normale Leber-, Nieren- und neurohumorale Funktionen wiederhergestellt werden (2,10,11). Schmitto et al. beschreiben eine Assoziation zwischen dem Erfolg der LVAD Implantation und der Erfindung neuer Technologien, sowie zunehmender chirurgischer Erfahrung. All das führt zu geringeren Komplikationsraten und besseren Resultaten (18).

Trotz steter Weiterentwicklung der LVAD Therapie und der inzwischen vielversprechenden Ergebnisse gibt es noch ungelöste Probleme, wie z.B. das bereits beschriebene Rechtsherzversagen nach Inbetriebnahme des LVAD, perioperative Blutungen, Thrombusformationen und Driveline-Infektionen (8). Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen ist mit den modernen VADs kontinuierlich zurückgegangen. Sie wurde beispielsweise für das HeartMate II von Boyle et al. mit weniger als 3% angegeben (8). Eine Thrombose des Kunstherzsystems gehört zu den sehr seltenen, potenziell aber lebensbedrohlichen Zuständen, welche meist einer sofortigen operativen Revision bedürfen (8). Typische Lokalisationen für Thrombusbildung auf dem HVAD werden in Abb. 1 dargestellt. Abb. 2 zeigt eine Veränderung im Flussdiagramm des LVAD-Monitors, welche auf eine Pumpenthrombose hinweist. Die Pumpe muss mehr Kraft zur Förderung des Volumens aufbringen.

a



b



c



d



e



f

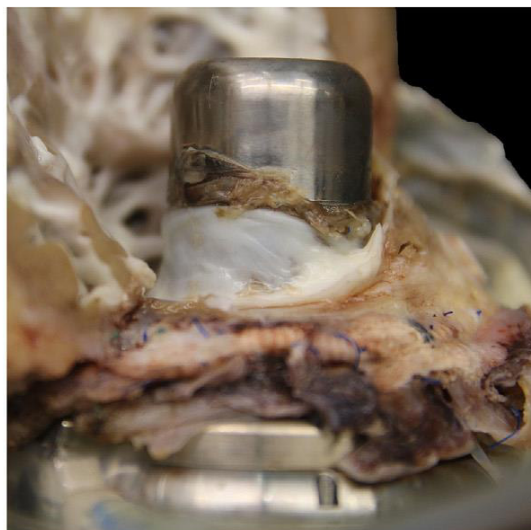


Abb. 1 Makroskopische Evaluation der HVAD Pumpen. A. Das HVAD platziert in der linksventrikulären apikalen Position. Der Thrombus kann auf der Kanüle gesehen werden. B. Das HVAD ausgerichtet auf das Diaphragma. Der Thrombus sitzt hier auf dem dem Apex naheliegendsten Teil der Kanüle. C. Der Thrombus auf dem Übergang zwischen glatter und gesinterter Oberfläche der Kanüle. D. Nahaufnahme eines locker anhängenden Thrombus am Übergang. E. Thrombus auf der glatten Oberfläche, der sich auf den gesinterter Anteil der Kanüle ausdehnt. F. Thrombus auf dem Übergang mit Ausdehnung auf den glatten Anteil der Kanüle. (Glass et al. *Cardiovasc Path.* 2019;38:14-20.) Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages.

Glass et al. beschreiben, dass der Aufbau des HVAD im Jahr 2011 insofern verändert wurde, dass ein besseres Einwachsen der Einflusskanüle in das umliegende Gewebe gewährleistet werden kann. Hierbei wurde die glatte Oberfläche aus Titan partiell mit einer rauhen aus gesinterter Mikrokügelchen aus Titan ersetzt (19).

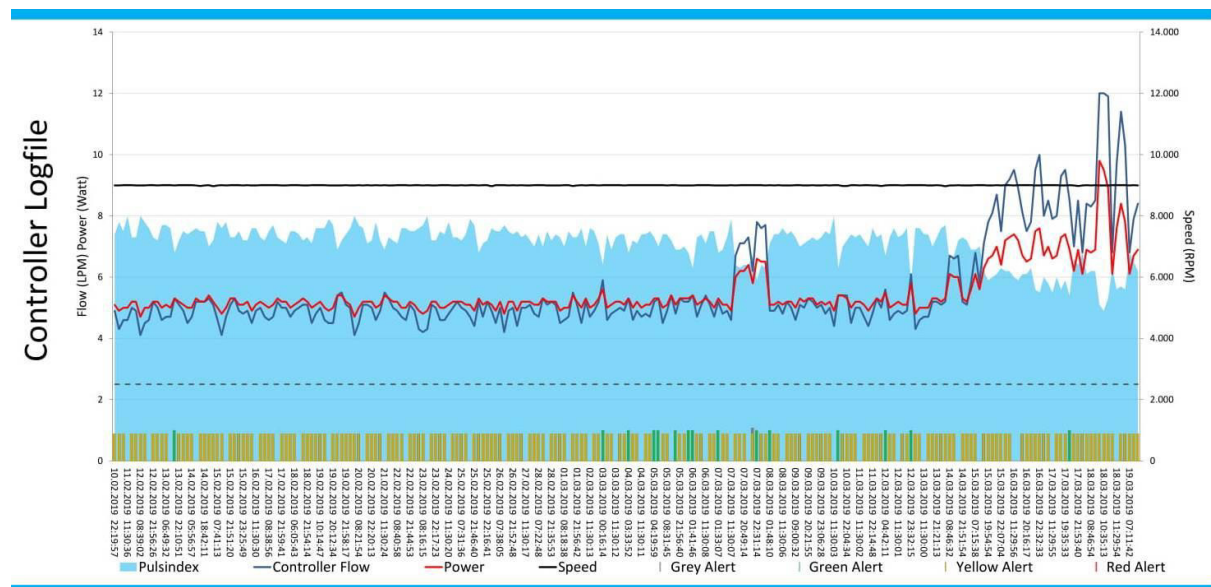


Abb. 2 Logfile eines LVAD-Systems im Falle einer Pumpenthrombose. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Schmitto aus dem Institut für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Die Arbeitsgruppe beschrieb jedoch eine Inzidenz von histologisch nachgewiesenen, unorganisierten Thromben nach Explantation des HVAD in 23 von 24 Patienten der untersuchten Patientengruppe (19). Diese befanden sich jedes Mal am Übergang der glatten und der rauhen Oberfläche der Einflusskanüle (19). Das eine HVAD, auf dem sich kein Thrombus formiert hatte, wurde so implantiert, dass der Übergang im ventrikulären Myokard versenkt wurde und nicht in Kontakt mit Blut kam (19). Klinisch wies das Kollektiv thromboembolische Ereignisse

in 41 % der Fälle auf, dabei waren 27% Schlaganfälle (19). Des Weiteren wurden zwei Fälle von intrakoronaren Embolien und ein thromboembolischer Infarkt der Milz verzeichnet (19). Als mögliche Ursachen der Thrombusformation werden eine Kombination aus Stase zwischen der Spitze der Einflusskanüle und dem Myokard, Veränderungen der mechanischen Compliance der ventrikulären Wand und Veränderungen des Blutflusses, sowie Wärmeunterschiede und vibratorische mechanische Kräfte beschrieben (11,19). Entstehende Scherkräfte können Thrombozyten aktivieren und den von Willebrand Faktor beschädigen, dies führt zu einer Unterbrechung in der Koagulationskaskade (19). Weitere Ursachen können Unregelmäßigkeiten in der Einnahme der Antikoagulanzen oder Infektionen, die zu unstillen Coumadinspiegeln führen können, sein (20).

Die aktuelle ENDURANCE Studie hat das HVAD mit dem HeartMate II verglichen, und wenngleich das HVAD bezüglich der gesamten Destinationstherapie keine Unterlegenheit aufwies, wurde eine leicht erhöhte Schlaganfallsquote von 30 % in der HVAD-Kohorte beobachtet (17).

Durch die Destinationstherapie verlängert sich die Einsatzzeit des LVAD. Da alle aktuellen Geräte eine externe Energieversorgung benötigen sind sie potentiellen Infektionen und mechanischem Stress ausgesetzt (7,21). Dies führt zu einer Zunahme der Drivelineinfektionen (DLI) (21). DLI ist eine der führenden Ursachen für Wiederaufnahmen der Patienten (21). Laut des jährlichen INTERMACS Berichtes aus 2010 liegt die Prävalenz einer Drivelineinfektion ein Jahr nach LVAD Implantation bei 19 % (22). Abb. 3 zeigt eine typische Infektion der Austrittsstelle der HVAD-Driveline.



**Abb. 3** Infektion der Drivelineaustrittsstelle. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Schmitto aus dem Institut für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Haglund et al. zeigten eine Wiederaufnahmerate aufgrund von Drivelineinfektionen in 17 % der Patienten, die ein HeartMate II erhielten und in 2 % der Patienten, bei denen ein HVAD implantiert wurde nach einem Jahr (23). Ein möglicher Vorteil des HVAD könne laut Leuck im kleineren Durchmesser der Driveline liegen (24). In der Zukunft könnten Driveline-Infektionen durch eine transkutane Energieübertragung, welche von einigen Herstellern sehr intensiv erforscht wird, möglicherweise vermieden werden (8,21,24).

Haglund et al. berichten, dass perioperative Blutungen während LVAD-Implantationen mit einem sehr hohen Verbrauch an Transfusionsprodukten und erhöhter 30 tägiger und einjähriger Mortalität einhergehen (22). Blutungen, die den Einsatz von Transfusionsprodukten indizieren, werden mit dem Auftreten von RHF, Infektionen und Entwicklung von Allosensibilisierung in Verbindung gebracht (22). Frühe Studien von HeartMate II-Implantationen als Destinations-therapie ergaben, dass 81 % aller Patienten mehr als zwei Einheiten Erythrozytenkonzentrate in den ersten 30 Tagen nach LVAD-Implantation erhielten und 30 % der Patienten eine Revisionsoperation aufgrund von mediastinalen Blutungen benötigten (22). Patienten, die ein HVAD erhielten, benötigten in der Studie von Haglund et al. signifikant weniger Transfusionsprodukte als die Patienten, die ein HeartMate II erhielten (22). Trotzdem wird der Verbrauch an Transfusionsprodukten in beiden Gruppen als exzessiv beschrieben (22). Dies führt auch

insofern zu Problemen, als dass die allosensibilisierten Patienten länger auf der Warteliste für ein Spenderherz stehen und ein höheres Risiko für zelluläre und humorale Abstoßung nach Transplantationen haben (22).

### 1.6 Mortalität

Dank des technischen und medizinischen Fortschritts konnte das Einjahresüberleben nach LVAD-Implantation auf bis zu 90% gesteigert werden (8).

So wurden im BTT-Trial beim Heartmate II Ergebnisse mit einer Mortalität von 19% präsentiert, 42% der Patienten erhielten eine Herztransplantation und 36% blieben weiterhin am LVAD (4). Das HVAD erzielte in der Eurostudie sogar 91% für das Sechsmonatsüberleben, sowie 86% für das Einjahresüberleben (8).

Hierbei ist wichtig zu wissen, dass die perioperative Mortalität stark mit dem präoperativen Patientenstatus korreliert (24). Patienten in refraktärem kardiogenen Schock bilden die am meisten gefährdete Gruppe aller VAD-Patienten (24). Diese Patienten mit einem INTERMACS Score von 1 (auch „crash and burn“ Patienten genannt) haben die schlechtesten Ergebnisse aufgrund der Kombination von dekompensiertem kardiogenen Schock und geringem kardialen Auswurf mit Multiorganversagen (24). Sie zeigen ein Einjahresüberleben von weniger als 30 % nach LVAD Implantation (24).

### 1.7 Jährliche INTERMACS Berichte

Die Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) ist eine US-amerikanische, öffentlich-private Partnerschaft zwischen dem National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), der US Food and Drug Administration (FDA), den Centres for Medicaid and Medicare Services (CMS), Krankenhäusern und der Industrie, die seit über einer Dekade Patientendaten sammelt. Jährlich wird ein Bericht über die Basisdaten mit Fokus auf Komplikationen nach VAD-Implantationen veröffentlicht. Der neunte jährliche INTERMACS Bericht aus dem Jahr 2018 beinhaltet Daten von über 25000 Patienten aus über 180 Krankenhäusern. Im Jahr 2017 wurden über 95 % aller LVAD-Implantationen mit Geräten mit kontinuierlichem Fluss durchgeführt (26). In dem Bericht aus dem Jahr 2014 wird berichtet, dass der Bedarf an intravenösen Inotropika eines Patienten weiterhin größtenteils die Schwelle zur LVAD-Implantation definiert (27). Außerdem ist die Destinationstherapie weiterhin

zunehmend und macht bereits 40 % der LVAD-Implantationen aus (27).

Das Gesamtüberleben wird mit > 80 % nach einem Jahr und 70 % nach zwei Jahren angegeben und ist seit Jahren unverändert (26-28). Der INTERMACS Score, auf den ich mich in dieser Arbeit wiederholt beziehen, teilt die Patienten mit einem New York Heart Association (NYHA)-Stadium von 4 (dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe mit Begleitsymptomen wie Dyspnoe, Nykturie, Zyanose, allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Angina pectoris, kalte Extremitäten und Ödeme) in Profile 1 – 6 ein. Die größte Patientengruppe, die 2018 in den USA ein LVAD erhielt, fiel in die Gruppe 2 (stabil, aber mit Intropikabedarf) mit fast 37 % (26). Laut dem INTERMACS Bericht sind die wichtigsten Risikofaktoren für frühe Mortalität ein INTERMACS Score von 1 und 2, Nierenversagen und RHF (26,28). Frühes postoperatives Multiorganversagen, RHF und Apoplex bilden das größte Risiko für Tod (26,28). Nach den ersten sechs Monaten bleiben der Apoplex, Infektionen, und Multiorganversagen die Hauptursache von Tod bis zu vier Jahren postoperativ (26,28). Des Weiteren wird berichtet, dass das postoperative Auftreten von den oben genannten Komplikationen einen großen Einfluss auf das weitere Überleben habe (26,28).

### **1.8 Konventionelle LVAD-Implantation**

Eine LVAD-Implantation kann auf verschiedene Weisen erfolgen. Heutzutage ist die – modifizierte – konventionelle Operationsmethode weit verbreitet. Diese wird über eine mediane Sternotomie unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) in drei Schritten durchgeführt: Verbindung des linken Ventrikels mit der Einflusskanüle, Tunneln der Driveline und Anastomose der Ausflusskanüle an die ascendierende Aorta (29). Die HLM wird klassischerweise an das rechte Atrium und die ascendierende Aorta angeschlossen (29). Durch den Gebrauch der HLM kann eine spätere Thrombusbildung durch Trabekulae, die in die Einflusskanüle gelangen, vermieden werden (29). Um die apikale Kanüle einzusetzen, wird die Vorderwand des linken Ventrikels eine Daumenbreite vom Apex und eine Daumenbreite von der linken vorderen deszendierenden Koronararterie (LAD) geöffnet (29). Der apikale Verbindungsring wird mit zwölf 3-0 Prolenenähten fixiert und mit mittelgroßen Teflongewebestücken unterstützt (29). Die Nähte reichen tief ins Myokardium, ohne das intraventrikuläre Cavum zu erreichen (29). Tiefe Stiche sind vor allem bei Patienten, die kurz zuvor einen Myokardinfarkt erlitten haben, wichtig (29). Apikal sollte ein gleichmäßiges rundes Loch entstehen (29). Im zweiten Schritt wird die Driveline getunnelt (29). Drivelineinfektionen bilden eine der

häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen nach LVAD-Implantationen (29). Darum ist es bei diesem zweiten Teil der Operation essentiell, auf ein steriles Einbringen der Driveline zu achten (29). Die Ausleitung der Driveline aus dem Körper des Patienten befindet sich meistens im rechten unteren Quadranten der Abdominalwand, ungefähr drei Fingerbreit über der rechten Spina iliaca (29). Da der Tunnel so lang wie möglich sein sollte, wird häufig bei kleineren Patienten ein Tunneln durch zwei Schritte vorgezogen (29). Hierbei wird im ersten Schritt der Tunnel rechts lateral des Patienten gebildet und im zweiten Schritt wird der Tunnel weiter zur definitiven Austrittsstelle der Driveline gebildet (29). Krabatsch et al. verwenden eine lange Maier Klemme, die üblicherweise zum Legen von mediastinalen Drainagen verwendet wird, da sie ohne Nähte und Ligaturen sicher verwendet werden kann, nachdem die Spitze der Driveline mit einer Thoraxdrainage verbunden wurde (29). Mit dieser Tunneltechnik können Verletzungen der abdominalen Organe vermieden werden (29). Beim Ausleiten der Driveline aus dem Körper sollte darauf geachtet werden, dass der veloursbeschichtete Teil sich komplett im Tunnel befindet, da eine bessere Heilung gewährleistet ist, wenn sich der nur silikon- oder plastikbeschichtete Teil auf Hautniveau befindet (29). Für die Anastomose der LVAD Ausflusskanüle an die seitlich angeklebte Aorta ascendens werden 4-0 oder 5-0 fortlaufende Prolenenähte gesetzt (29). Während die konventionelle Methode eine gute Darstellung des LV ermöglicht, wird jedoch eine Re-Operation zum LVAD-Wechsel oder Explantation, Aortenklappenersatz oder Herztransplantation dadurch erschwert (30).

### **1.9 Minimal-invasive Operationsverfahren**

Bis heute gibt es keine einheitliche Definition des minimal-invasiven Vorgehens (7). Häufig wird es als Vorgehen ohne Sternotomie angesehen (7). Mit der Zeit wurden verschiedene minimal-invasive LVAD-Implantationstechniken entwickelt. Einige davon werden im Anschluss vorgestellt. Die hauptsächlichen Unterschiede werden in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

#### **1.9.1 Krabatsch et al.**

Krabatsch et al. bezeichnen eine LVAD-Implantation nur dann als „minimal-invasiv“, wenn auf eine Sternotomie und den Einsatz der HLM verzichtet wird. Es werden zwei Inzisionen zur Thorakotomie durchgeführt, eine davon im sechsten linken Interkostalraum (ICR) über dem linksventrikulären Apex und die andere im dritten rechten ICR, dicht am Sternum (29). Die

Aorta ascendens wird durch die erste Inzision erreicht und der LV Apex durch die zweite (29). Dabei operieren immer zwei Chirurgen simultan und verkürzen damit die Operationszeit. Der apikale Ring wird mit dem schlagenden Herzen verbunden. Die Driveline wird getunnelt und mit der Steuereinheit verbunden. Nach Abschluss der Anastomose zwischen der Ausflusskanüle und der Aorta ascendens wird diese intraperikardial zur apikalen Inzision getunnelt und mit dem Pumpengehäuse verbunden (29). Nachdem der apikale Zugang geschaffen wurde, wird die Pumpe unverzüglich in den linken Ventrikel eingesetzt. Um den Blutverlust hierbei einzuschränken, wird auf ein zügiges Tempo geachtet, und es kann Adenosin bei Bedarf gegeben werden. Nach finaler Entlüftung kann das LVAD in Betrieb genommen werden. Die Arbeitsgruppe beschreibt diese Operationsmethode als optimal für Patienten, bei denen der Einsatz der HLM und eine Sternotomie ein signifikantes Risiko für postoperative Morbidität bedeuten (29). Eine Thorakotomie links lateral, wie sie vor 15 Jahren durchgeführt wurde, würde eine Re-Sternotomie bei voroperierten Patienten umgehen, ist aber schmerzhafter für den Patienten und bietet nur eingeschränkten Zugang zum rechten Herzen (29).

### **1.9.2 Popov et al.**

Popov et al. beschreiben die minimal-invasive LVAD-Implantation mittels einzelner anterolateraler Thorakotomie links durch den fünften ICR, gefolgt von einer Perikardiotomie als Zugang zum Apex des linken Ventrikels (30). Die Implantation findet mit HLM statt, und es wird das HVAD (siehe Abb. 4) verwendet.

a



b



Abb. 4 HVAD Einflusskanüle mit a) glatter Oberfläche aus Titan und b) mit partiell angerauter Oberfläche aus gesinterten Mikrokügelchen aus Titan (Glass et al. Cardiovasc Path. 2019;38:14-20.) Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages.

Der Ring des HVAD wird auf dem LV direkt lateral zur LAD angebracht. Nach Exzision eines runden Loches in der LV Wand wird das Cavum auf Thromben überprüft. Anschließend kann die Pumpe in den Ring eingesetzt und festgeschraubt werden (30). Die parietale Pleura über der unteren Grenze des Aortenbogens distal zum Ursprung der linken A. subclavia wird disseziert und der Bogen freigelegt (30). Die Ausflusskanüle wird intraperikardial aufwärts an der Seite des LV ein- und direkt unter dem Aortenbogen perikardial ausgebracht (30). Anschließend wird das LVAD entlüftet (30). Der untere Teil des Aortenbogens wird mittels einer langen Duvalschen Klemme gehalten und mit einer langen Satinsky Klemme, die über einen kleinen Zugang im zweiten ICR in den Thorax eingebracht wird, übernommen (30). So kann die Ausflusskanüle an den unteren Teil des Aortenbogens anastomosiert werden (30). Das Perikardium über dem LV wird mittels eines Patches verschlossen (30). Bei dieser Operationsmethode wird von schneller Heilung und Entlassung nach drei Wochen postoperativ sowie exzellenten kosmetischen Ergebnissen berichtet (30). Zusätzlich wird die Sternotomie als Zugang für eine Folgeoperation gewahrt, und die Ausflusskanüle wird vom Sternum ferngehalten, was bei Re-Operation vor einer Verletzung der Ausflusskanüle schützt (30). Zudem ist das Risiko für ein Verbiegen oder Verdrehen der Ausflusskanüle reduziert (30). Als hauptsächlicher Vorteil dieser Operationsmethode wird das Vermeiden oder Verzögern einer Aortenklappeninsuffizienz nach LVAD-Implantation beschrieben, da sich die Anastomose weit weg von der Aortenwurzel befindet (30). Bei dieser Methode sind jedoch die Lagebeurteilung der Ausflusskanüle sowie die Anastomose zwischen Ausflusskanüle und Aorta ascendens durch die rechte Minithorakotomie erschwert (30).

### 1.9.3 Sileshi et al.

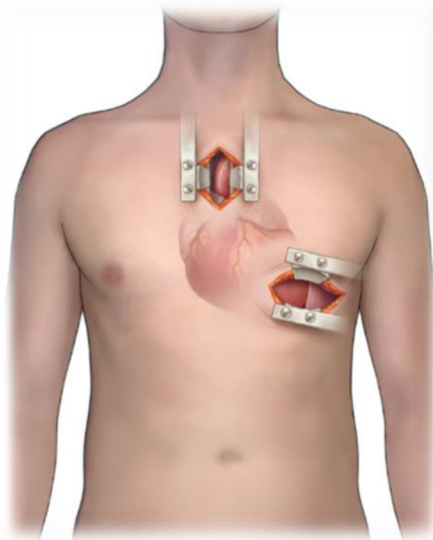
Sileshi et al. beschreiben eine sechs Zentimeter große linke anteriore Thorakotomie (LT) mit einer vier Zentimeter großen oberen „J“ Hemisteronotomie für das Platzieren der Ausflusskanüle (31). Im Anschluss wird der apikale Ring auf dem LV angebracht, gefolgt von einer Heparin-gabe (31). Die Ausflusskanüle wird in das Perikard getunnelt und mit end-to-side Anastomose an die proximale Aorta ascendens angebracht (31). Präoperativ wird individuell erwogen, ob der Eingriff ohne HLM erfolgen kann (31). Die Arbeitsgruppe berichtet, dass die perioperativen Transfusionen in der LT-Gruppe niedriger seien als in der konventionellen Gruppe. Außerdem hätten die Patienten eine kürzere mechanische Beatmungszeit (31). Die Inzidenz der zusammengefassten Komplikationen war zwischen beiden Gruppen vergleichbar, und auch beim Überleben zeigte sich kein Unterschied (31). Als theoretische Vorteile der LT-Methode

werden die geringe Adhäsionsbildung und die Protektion des RV, da das Perikard nicht eröffnet wird, beschrieben (31).

### 1.9.4 Hillebrand et al.

Hillebrand et al. beschreiben eine minimal-invasive Methode, verbunden mit Wiederherstellung der Trikuspidalklappe, was bei Patienten mit ischämischer und non-ischämischer Kardiomyopathie häufig notwendig ist (32). Es erfolgt zunächst die Wiederherstellung der Trikuspidalklappe. Im Anschluss wird das LVAD dann eingebracht (32).

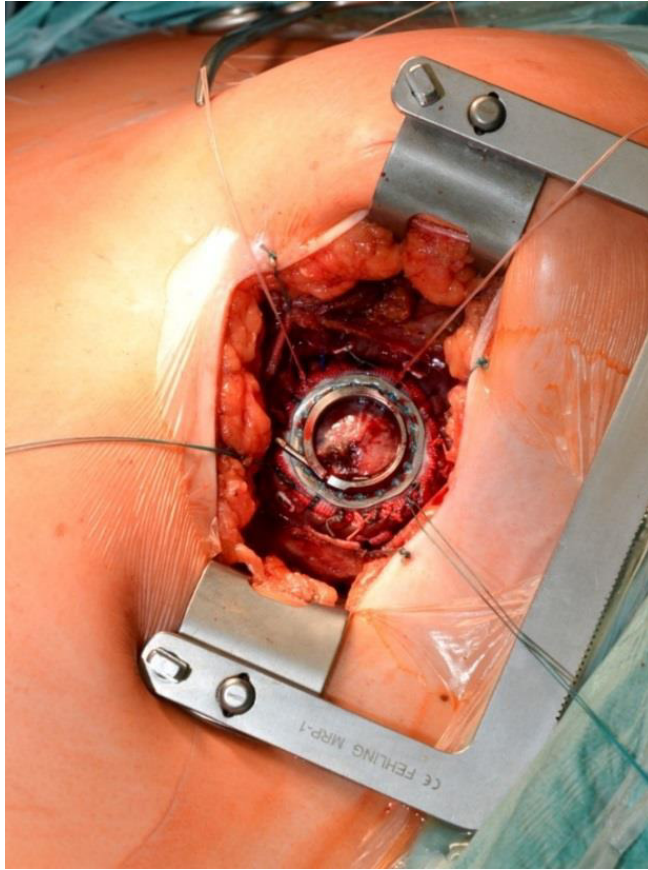
### 1.9.5 Das Hannover-Verfahren



Schmitto et al. etablierten 2012 ein minimal-invasives Verfahren zur LVAD Implantation des HVAD. Dieses wird in der Literatur als obere Hemisternotomie, kombiniert mit einer anterolateralen Thorakotomie, beschrieben (Abb. 5) (18).

Zunächst wird der kardiopulmonale Bypass über eine venöse Kanüle in der rechten V. femoralis und eine arterielle Kanüle in der aufsteigenden Aorta über eine obere Hemisternotomie gelegt (18). Das Perikard bleibt hierbei größtenteils verschlossen und wird lediglich anterior der Aorta ascendens geöffnet (18).

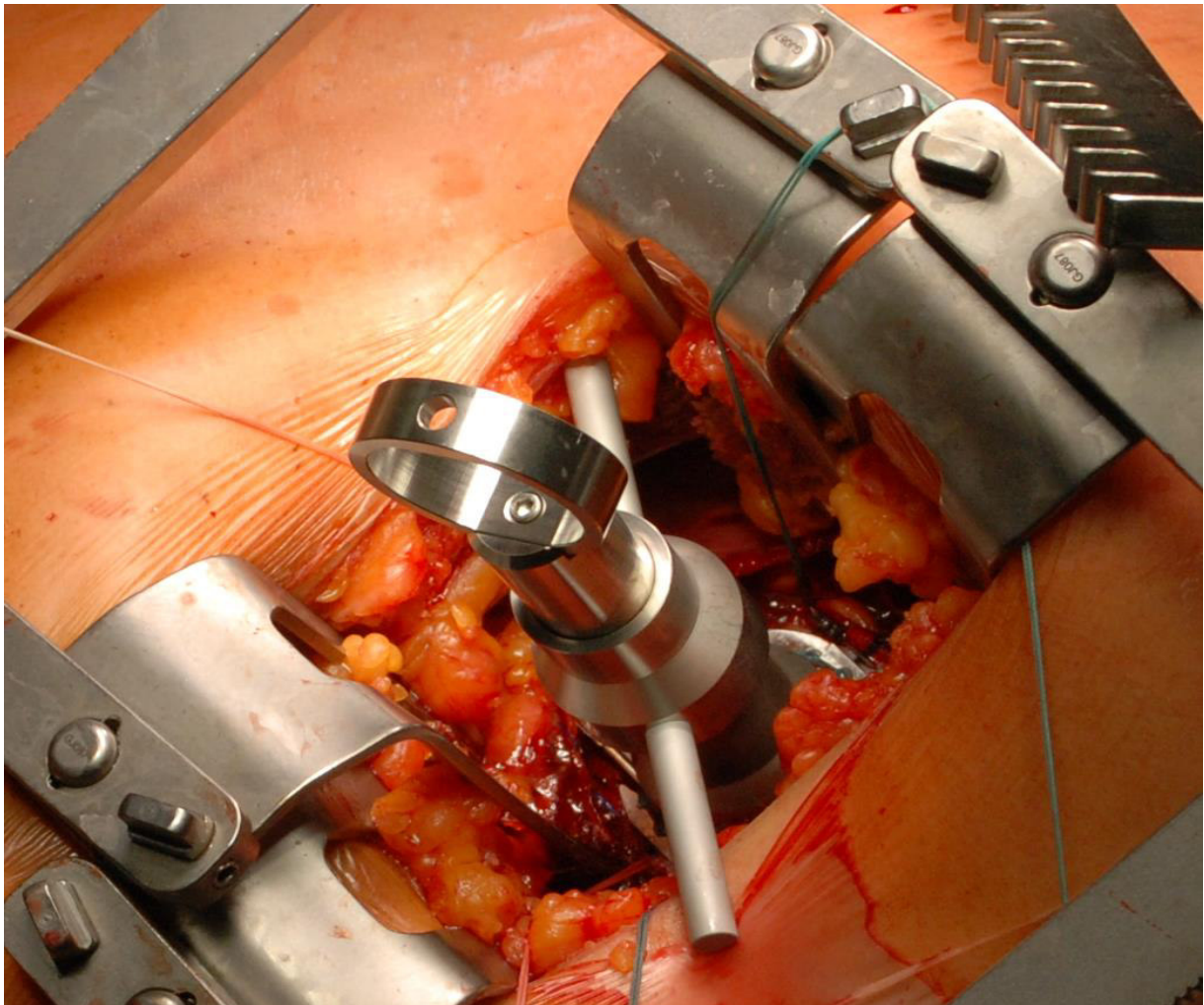
**Abb. 5** Obere Hemisternotomie kombiniert mit einer anterolateralen Thorakotomie (Schmitto et al. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:511-3.) Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages.



**Abb. 6** Mit Nähten fixierter Pumpenring des HVAD, anastomosiert an den Apex des linken Ventrikels durch eine linke anterolaterale Thorakotomie. (Schmitto et al. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Feb;143(2):511-3.) Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages.

Somit wird die rechtsventrikuläre Funktion gewahrt und stabilisiert sowie eine unnötige Dilatation des rechten Ventrikels während des Eingriffs vermieden (besonders während der Inbetriebnahme des LVADs) (18). Des Weiteren wird eine anterolaterale Thorakotomie durchgeführt, und ein epikardialer per Naht zu befestigender Ring wird auf dem Apex des linken Ventrikels angebracht (18).

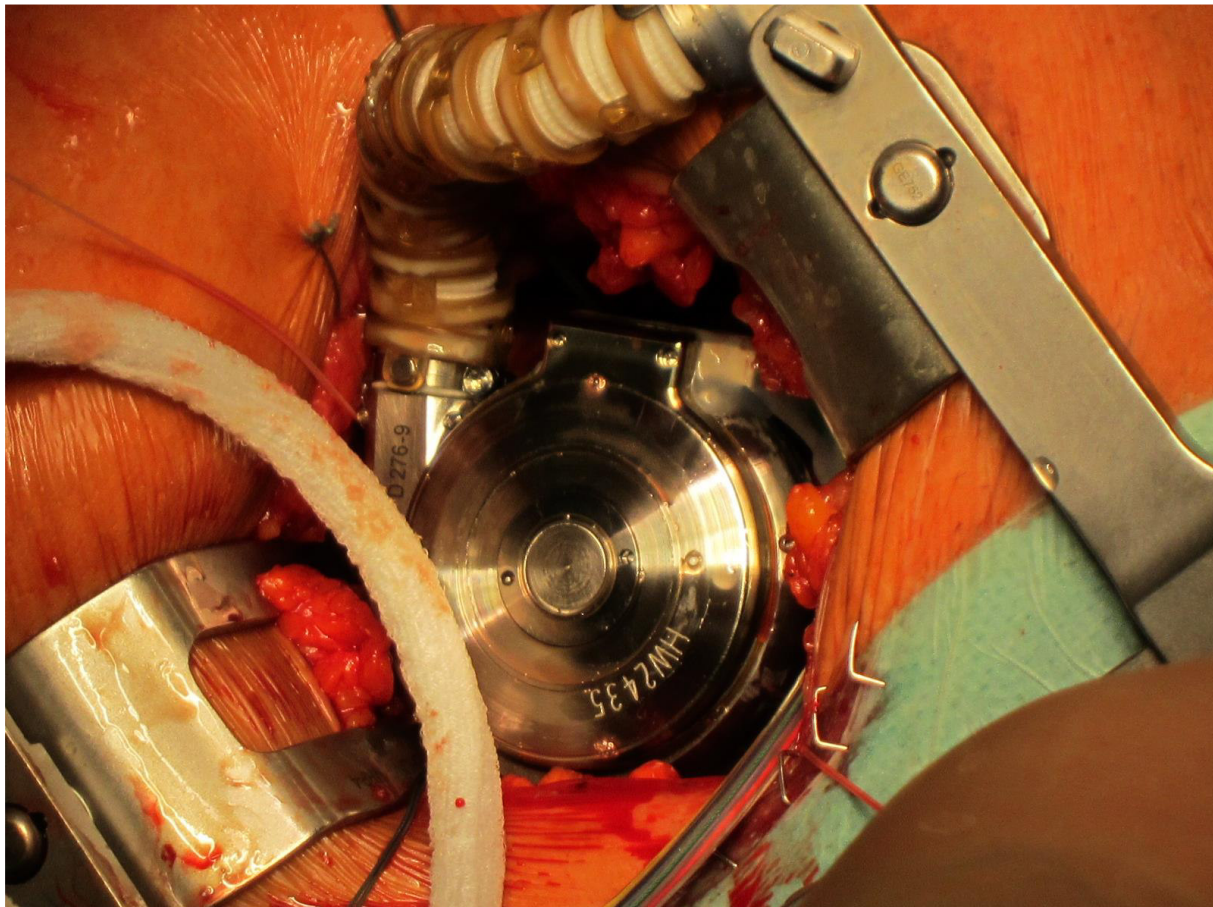
Hierzu wird eine laufende 2-0 Prolene Polypropylennaht (Ethicon, Inc, Somerville, NJ, USA) verwendet (Abb. 6) (18). Nachdem der Ring befestigt ist, werden Nähte und Ring mittels des chirurgischen Klebers BioGlue (CryoLife, Inc, Kennesaw, Ga, USA) versiegelt (18).



**Abb. 7** Vorbereitung zur Implantation des HVAD in den linksventrikulären Apex. (Schmitto et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;143:511-3.) Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages.

Danach wird die HVAD Pumpe durch den Ring in den LV Apex eingebracht (Abb. 7) (18). Der ausleitende Teil des Implantats wird über die Thorakotomie zu der oberen Hemisternotomie durch das Perikard getunnelt und mittels End-zu-Seit-Anastomose mit der Aorta ascendens verbunden (18). Das Antriebssystem wird in die Rektusscheide in Umbilikalnähe eingebracht und dann subkutan in den linken unteren Quadranten platziert (18). Bei der „Hannover Methode“ wird die Driveline doppelt durch den M. rectus abdominis getunnelt, sodass eine längere intrafasziale Strecke geschaffen wird, um mechanischen Stress zu vermindern und die Eintrittspforte für Erreger bis zum LVAD zu verlängern (7,21).

Nach Entlüftung des Systems über eine Stichinzision in den ausfließenden Teil wird die LVAD Pumpe gestartet (Abb. 8) (18).



**Abb. 8** Implantiertes HVAD. (Schmitto et al. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:511-3.) Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages.

Diese vorgestellten minimal-invasiven Methoden sind in ihrer Ausführung zwar anspruchsvoller als die konventionelle Methode, bringen aber verschiedene Vorteile mit sich: Zuerst einmal wird das chirurgisch induzierte Trauma reduziert. Dies führt zu einer schnelleren Heilung, kürzeren Beatmungszeiten und verringerten Komplikationsraten, da weniger postoperative Blutungen auftreten und die Patienten weniger Schmerzen haben (25,28-31). Weiterhin sinkt der Bedarf an Transfusionsprodukten, der Gebrauch von Antikoagulationsmitteln verringert sich und somit sinken die Kosten (13,28-31). Zusätzlich wird das Auftreten von RHF reduziert, weil das Perikard geschlossen bleibt und es kommt zu weniger Adhäsionen und Revisionsoperationen, was in Fällen des „bridge-to-transplant“ die anatomischen Gegebenheiten besser erhält (7,18,25,31). Es wird zwar intraoperativ eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, eine Inspektion des linken Ventrikels auf Thromben ist jedoch anhand dieser Methode nicht möglich (18). Dies stellt eine Einschränkung der minimal-invasiven

Methode dar. Schmitto et. al beschreiben, wie wichtig die Position der Ausflusskanüle ist. Eine falsche Positionierung kann zu Turbulenzen im Blutfluss führen, welche wiederum in Thrombenbildung oder Abknicken der Ausflusskanüle führen können (7,25). Die beschriebenen Methoden unterscheiden sich unter anderem darin, dass manche den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) voraussetzen und andere nicht. Positive Aspekte für den Einsatz der HLM sind die Möglichkeit der Inspektion des linken Ventrikels, sowie die besseren hämodynamischen Therapieoptionen, die kombinierte Eingriffe (z.B. Klappenersatz oder Verschluss eines Septums) ermöglichen (7).

**TABELLE 1. Minimal-Invasive OP-Methoden**

	<b>Ster- notomie</b>	<b>HL M</b>	<b>Inzision en</b>	<b>Besonderheiten</b>
Krabatsch et al. (29)	-	-	6. ICR links und 3. ICR rechts	- 2 Chirurgen operieren simultan
Popov et al. (30)	-	+	5. ICR links	- einzelne Thorakotomie - Anastomose weit distal von Aortenwurzel
Sileshi et al. (30)	Hemist- ernoto- mie	+/-	Linkssei- tige an- teriore Thora- kotomie und obere Hemist- ernoto- mie	
Hillebrand et al. (32)	Partiell	+	Partielle Ster- notomie zum 5. ICR	- Kombinierbar mit Wiederherstellung der Trikuspidalklappe
Schmitto et al. (18)	Obere Hemist- ernoto- mie	+/-	Obere Hemist- ernoto- mie und anterol- aterale Thora- kotomie	

### 1.10 Fragestellung der Dissertation

Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der eigenständig gesammelten Fallzahlen aus der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie die verschiedenen Endpunkte nach minimal-invasiver Implantation eines HVAD zu betrachten. Besonderes Augenmerk wird

hierbei auf die Endpunkte Überleben, Inzidenz einer VAD-assoziierten Infektion, eines Pumpenwechsels, eines Rechtsherzversagens und die Notwendigkeit einer RVAD-Implantation nach LVAD Implantation gerichtet. Zudem wird ein Risikoscore für das 30-Tage-Überleben berechnet und vorgestellt.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientengruppe

Diese retrospektive monozentrische Studie wurde an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) durchgeführt. Die Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der MHH führt seit 2004 LVAD Implantationen durch. In dieser Studie wurden die ersten 100 Patienten, die sich der oben beschriebenen minimal-invasiven LVAD Implantation im Zeitraum zwischen dem 16.12.2011 und dem 02.01.2014 unterzogen haben, aufgenommen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover genehmigt und entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die benötigten Daten

waren elektronisch in den Programmen der MHH gespeichert, sodass kein direkter studienbedingter Patientenkontakt stattgefunden hat. Alle Patienten haben der pseudomysierten Verwendung ihrer Daten für wissenschaftliche Zwecke zugestimmt. Patienten, die ein isoliertes RVAD oder ein BiVAD erhielten oder beim Aufnahmezeitpunkt minderjährig waren, wurden exkludiert.

### 2.2 Datenanalyse

Für die Datenanalyse wurden allgemeine epidemiologische Daten, sowie Alter, Geschlecht, NYHA und INTERMACS Level erhoben. Zusätzlich wurden linksventrikuläre und atriale

**TABELLE 2**

**Patientenkollektiv**

		Patienten (n)	Mittelwert	SD
Alter		100	54,588	12,04
Geschlecht m/w		75/25		
NYHA	I	-		
	II	-		
	III	23		
	IV	77		
INTERMACS	I	21		
	II	17		
	III	59		
	IV	1		
Postoperativer Krankenhausaufenthalt (Tage)		100	32,33	24,52

NYHA: Von der New York Heart Association veröffentlichtes Schema zur Einteilung von Herzerkrankungen

INTERMACS: Klassifikation der Herzinsuffizienz

der US Assist Device Registry, die Patienten mit NYHA Stadium 4 in die Gruppen 1-6 einteilt (17)

echokardiografische Parameter sowie der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) notiert (Tabelle 2). Die Messung der Parameter erfolgte nach standardisiertem Vorgehen, ist jedoch auch vom jeweiligen Untersucher- und der Anatomie des Patienten abhängig, sodass Modifikationen möglich sind. Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels ist eine monoplane Bestimmung aus dem apikalen Vierkammerblick. Bei jedoch asymmetrischem linken Ventrikel wird die linksventrikuläre Ejektionsfraktion biplan aus dem apikalen Vier- und Zweikammerblick berechnet. Die Größe des linken Ventrikels wird mittels LVEDD angegeben. Dieser wird im M-Modus in parasternaler Auslotung erhoben. Die Größe des linken Vorhofs (LA) wird ebenfalls im M-Modus in der parasternalen Längsachse gemessen. Die Beurteilung der Funktion der Trikuspidalklappe erfolgt über den Nachweis eines Insuffizienzjets im Farb-Doppler-Modus über den apikalen Vierkammerblick. Die Schweregradabschätzung wird über die provimale Jetbreite und Jetgröße durchgeführt.

Darüber hinaus wurden hämodynamische und laborchemische Untersuchungswerte aufgezeichnet. Der präoperative Bedarf einer ECMO oder intraaortalen Ballonpumpe wurde ebenfalls verzeichnet.

Die Datenanalyse wurde mittels SPSS Version 25 .0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ausgeführt. Zuerst wurden die Daten deskriptiv analysiert, um eine allgemeine Einsicht in das Patientenkollektiv zu gewinnen. Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten und Prozente angegeben, kontinuierliche Variablen als Mittelwerte inklusive Standardabweichungen, ggf. Median und Interquartilbereich, zusammengefasst. Gruppenweise Vergleiche normalverteilter Variablen erfolgten mit dem Chi<sup>2</sup>-Test, Vergleiche nichtnormalverteilter Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test. P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Für die statistische Auswertung des Überlebens begann die Beobachtungszeit eines jeden Patienten am Tag der LVAD Implantation und endete zum Zeitpunkt des Todes, beziehungsweise der Herztransplantation. Weitere erfasste Endpunkte sind die Inzidenz einer VAD-assoziierten Infektion, eines Pumpenwechsels, eines Rechtsherzversagens und die Notwendigkeit einer RVAD-Implantation nach LVAD Implantation. Das Ende des Beobachtungszeitraums war am 15.09.2016. Zur Analyse der Daten wurde RHF definiert als die Unfähigkeit der pulmonalen Zirkulation, trotz maximaler medikamentöser Therapie den linken Ventrikel zu füllen,. Das heißt, wenn a) eine Unterstützung durch ein RVAD oder b) eine ECMO, c) ein Inotropikagebrauch > 14 Tage und/ oder d) inotropische Unterstützung beginnend nach über 14 Tagen post Implantation, e) inhaliertes Stickstoffoxid (NO), f) ein pulmonaler Vasodilatator, gegeben über 2-14 Tage nach der Implantation des LVAD, erforderlich sind, oder g) wenn bei

Entlassung aus der Klinik eine Intotropikatherapie erfolgen musste, um eine ausreichende rechtsventrikuläre Pumpleistung zu erzielen (2).

Die Indikation für all diese Therapieoptionen war allein durch den behandelnden Arzt auf Basis der Symptome für klinisch relevantes RHF gestellt worden.

Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurde das Auftreten der Endpunkte Rechtsherzversagen, Infektionen, sowie aller oben genannter Endpunkte zusammengefasst nach LVAD-Implantation angezeigt. Die genannten Endpunkte werden auch zusammenfassend betrachtet, um zu demonstrieren, wie hoch das generelle Risiko für Komplikationen nach LVAD-Implantation ist.

Anschließend wird der gleichzeitige Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht, NYHA-Status, LVEF, LVEDD, LA, Trikuspidalklappeninsuffizienz, RA\_mean, NT-proBNP, Aspartat-Aminotransferase (AST) und Serum Harnstoff auf das Langzeitüberleben bis ins Jahr 2016 mit Hilfe der schrittweisen Cox-Regression untersucht. Diese Risikofaktoren wurden so ausgewählt, dass sie von klinischer Relevanz sind und möglichst in anderen Studien erwähnt wurden.

Abschließend wurden die Variablen Alter, AST, LA, LVEF, LVEDD, NT-proBNP, NYHA und Geschlecht mittels einer binären logistischen Regressionsanalyse auf ihren Einfluss hinsichtlich des 30-Tage-Überlebens überprüft. Voraussetzung dafür war, dass die verwendeten Variablen untereinander nicht signifikant miteinander korrelierten. Es wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt: zunächst unter Einschluss aller betrachteten Faktoren. Die hierbei errechneten Koeffizienten und ihre Konstante wurden in der Folge zur Bildung eines Scores verwendet. Um die wichtigsten Faktoren zu selektieren, wurde zusätzlich eine schrittweise Vorwärts- und Rückwärtsselektion durchgeführt: Bei der Vorwärts-Selektion wurden –beginnend mit der Variablen der geringsten Irrtumswahrscheinlichkeit- nacheinander so lange Variablen mit ins Modell aufgenommen, bis unter den Verbleibenden keine einzige mehr einen p-Wert von unter 0,1 aufwies. Bei der Rückwärtsselektion wurden –beginnend mit der Variablen mit der höchsten Irrtumswahrscheinlichkeit- so lange Variablen aus dem Modell entfernt, bis nur noch welche mit einem p-Wert von 0,05 oder weniger darin verblieben sind.

Mit den Ergebnissen der Regressionsgleichung unter Einschluss aller betrachteten Faktoren wurde ein Score zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit für Versterben innerhalb von 30 Tagen berechnet. Selektivität und Spezifität dieses Scores wurden mit Hilfe einer Receiver Operator Characteristic (ROC) berechnet und als Kurve dargestellt. Als Ersatz für eine externe Validierung wurde das finale Modell mit dem Hosmer-Lemeshow-Test analysiert. Um das Risiko des Sterbens innerhalb der ersten 30 Tage nach LVAD-Implantation zu bestimmen, wurde die

logistische Regressionsformel ( $e^x / (1+e^x)$ ) verwendet. Dabei steht  $x$  für die Summe der Produkte, die sich aus der Multiplikation der Regressionskoeffizienten für jeden Risikofaktor mit dem patientenspezifischen Wert dieses Faktors plus der Konstante der logistischen Regressionsgleichung ergibt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Präoperative Daten

##### 3.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen Dezember 2011 und Januar 2014 wurden die ersten 100 LVADs des Typs HeartWare (produziert durch HeartWare Inc., Framingham, MA, USA) minimal invasiv in der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) implantiert.

**TABELLE 3**

**Mechanische Unterstützung**

		Pre-op (n)	Post-op (n)
Mechanische Unterstützung	ECMO	11	6
	IABP	3	0

ECMO: extrakorporale Membranoxygenation  
IABP: intraaortale Ballonpumpe

Sämtliche quantitativen Daten werden als  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei  $55 \pm 12$ . Der jüngste Patient der Kohorte war 19 Jahre und der älteste Patient 74 Jahre alt. Das Kollektiv besteht aus 75 (75%) männlichen Patienten und 25 (25%) weiblichen Patienten.

Die ursächliche kardialen Vordiagnose für Herzversagen war bei 56 Patienten dilatative Kardiomyopathie und bei 44 Patienten ischämische Kardiomyopathie. Die Mehrheit der Patienten hatte präoperativ einen NYHA Score von 4 (77%), 23 Patienten hatten einen Score von 3 (23%). Bezüglich des INTERMACS Scores wurde 1 Patient mit 4

**TABELLE 4**

**Kardiale Anamnese**

		n Patienten
Kardiale Vor-Operationen	Bypassoperation	17
	Klappenersatz	8
	Kombination	4
	LVAD	2
	Aortenersatz	1

klassifiziert (stabile Patienten, die keine Inotropika, Beatmung oder intermittierende mechanische Unterstützung brauchen), 59 (59%) der Patienten hatten einen Score von 3 (stabile Patienten, die keine Inotropika brauchten und auf einer Intermediate Care Station liegen), 17 (17%) der Patienten hatten einen Score von 2 (Intubation, Beatmung, Inotropikagebrauch auf Intensivstation) und 21 (21%) der Patienten wurden als Score 1 eingestuft (präoperativer Bedarf eines mechanischen Unterstützungssystems) (siehe Tabelle 3). Die fehlenden zwei (2%) Patienten konnten retrospektiv aufgrund von fehlenden Werten in den Patientenakten nicht sicher eingeteilt werden. Es standen von 94 Patienten Daten über die Notwendigkeit des präoperativen Einsatzes von mechanischen Unterstützungssystemen zur Verfügung. 86 (91%)

Patienten brauchten keine mechanische Unterstützung vor der Operation, 11 (12%) Patienten erhielten präoperativ eine ECMO und 3 (3%) Patienten erhielten eine IABP (siehe Tabelle 3). 34 (34%) der Patienten waren anamnestisch bereits kardial voroperiert, davon hatten 17 (50 %) Für Informationen über kardiale Voroperationen siehe Tabelle 4.

Wir konnten alle Patienten (100%) bis zum Endpunkt am 15.09.2016 beobachten. Die mittlere Follow-up Zeit beträgt 26,8 Monate und die mediane Follow-up Zeit 29,62 Monate.

### 3.1.2 Echokardiographie

Der gesundheitliche Status der Patienten wurde präoperativ unter anderem mittels Echokardiographie ermittelt. Das Patientenkollektiv wies eine durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 21 % auf. Besonderes Augenmerk galt präoperativ der Trikuspidalklappeninsuffizienz. 77 (77 %) der Patienten wiesen eine Trikuspidalklappeninsuffizienz auf. 32 (32 %) der Patienten wurden als Grad 1 klassifiziert und 30 (30 %) der Patienten als Grad 2. Grad 3 Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde bei 15 (15 %) der Patienten diagnostiziert. Für weitere relevante Werte siehe Tabelle 5.

		<b>n Patienten</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>
LVEF (%)		100	20,77	6,71
LVEDD (mm)		100	68,42	11,74
LA (mm)		100	50,92	9,48
Tricuspidalklappeninsuffizienz (Grad)	I	32		
	II	30		
	III	15		
	IV	-		
LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion				
LVEDD: linksventrikuläre enddiastolische Dimension				
LA: links atrialer Durchmesser				

### 3.1.3 Hämodynamik

Ungefähr zwei Tage, aber maximal sieben Tage, vor der LVAD Implantation wurde bei den Patienten eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit konnten nicht alle Werte aufgeführt werden, siehe die Anzahl der erhobenen Werte in Tabelle 6. Die durchschnittlichen Werte unseres Patientenkollektivs sind in Tabelle 6 zu finden.

**TABELLE 6**

**Hämodynamik (prä-operativ)**

		<b>Patienten (n)</b>	<b>Mittel- wert</b>	<b>SD</b>
RA	mean (mmHg)	88	14,48	7,12
PA	mean (mmHg)	88	34,83	10,57
PCWP	(mmHg)	67	25,05	9,18
PVR	(dyn x sec x cm <sup>-5</sup> )	62	219,70	151,74
CI	(Fick) (l/min/m <sup>2</sup> )	71	1,84	0,52
RA mean: mittlerer rechtsatrialer Druck				
PA mean: mittlerer Pulmonalarteriendruck				
PCWP: pulmonaler Lungenverschlussdruck				
PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand				
CI: kardialer Index				

### 3.1.4 Laborwerte

Es wurde je drei Tage prä-, wie auch drei Tage postoperativ eine Blutuntersuchung bei den Patienten durchgeführt. Die Mittelwerte sind in Tabelle 7 nachzulesen.



Tabelle 8). Die Freiheit von Rechtsherzversagen nach drei Jahren beträgt 90,8%.

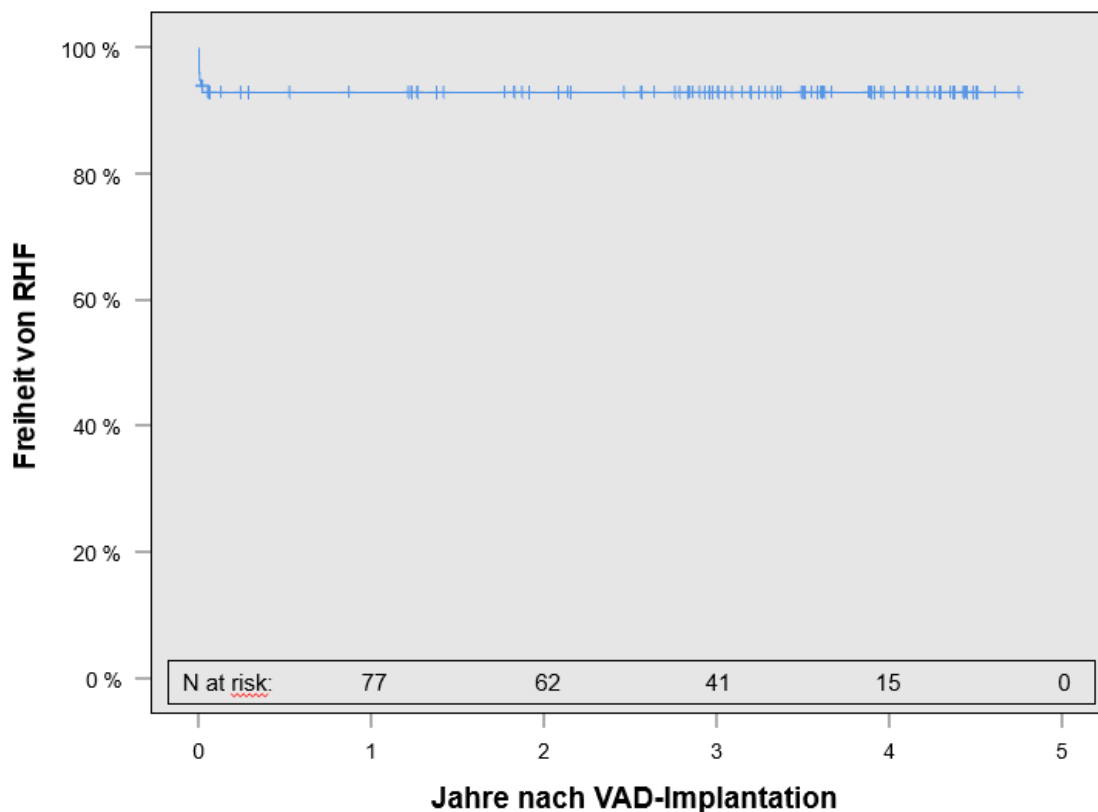


Abb. 9 Kaplan-Meier Analyse über die Freiheit von RHF nach LVAD-Implantation.

Es wurden keine Patienten mit Inotropikabedarf entlassen. Nach einem Jahr haben zwei weitere Patienten ein RHF entwickelt, und im weiteren Follow-up bleibt diese Zahl konstant (siehe Abb. 10).

### 3.3.2 Pumpenwechsel

Insgesamt 10 % der Patienten mussten sich in den ersten drei Jahren postoperativ einem Pumpenwechsel unterziehen (siehe Abb. 11). In unserem Patientenkollektiv kam es in 9 Fällen zu einer Pumpenthrombose, eine wird beispielhaft in Abb. 12 dargestellt. Die Freiheit von einem Pumpenwechsel nach drei Jahren beträgt 87,8%. Infektionen führten in unserer Studie nicht zu einem Pumpenwechsel. Technische Komplikationen traten nicht auf. Ein Patient erlitt eine iatrogene Colonverletzung bei LVAD-Implantation und musste sich einer Colonteilresektion unterziehen. Hierfür wurde die Drivelineaustrittsstelle verlegt. Nach

Abheilung der Komplikation musste ein Pumpenwechsel erfolgen, da die Driveline nicht erneut verlegt werden kann und an ihre übliche Lokalisation gebracht werden sollte.

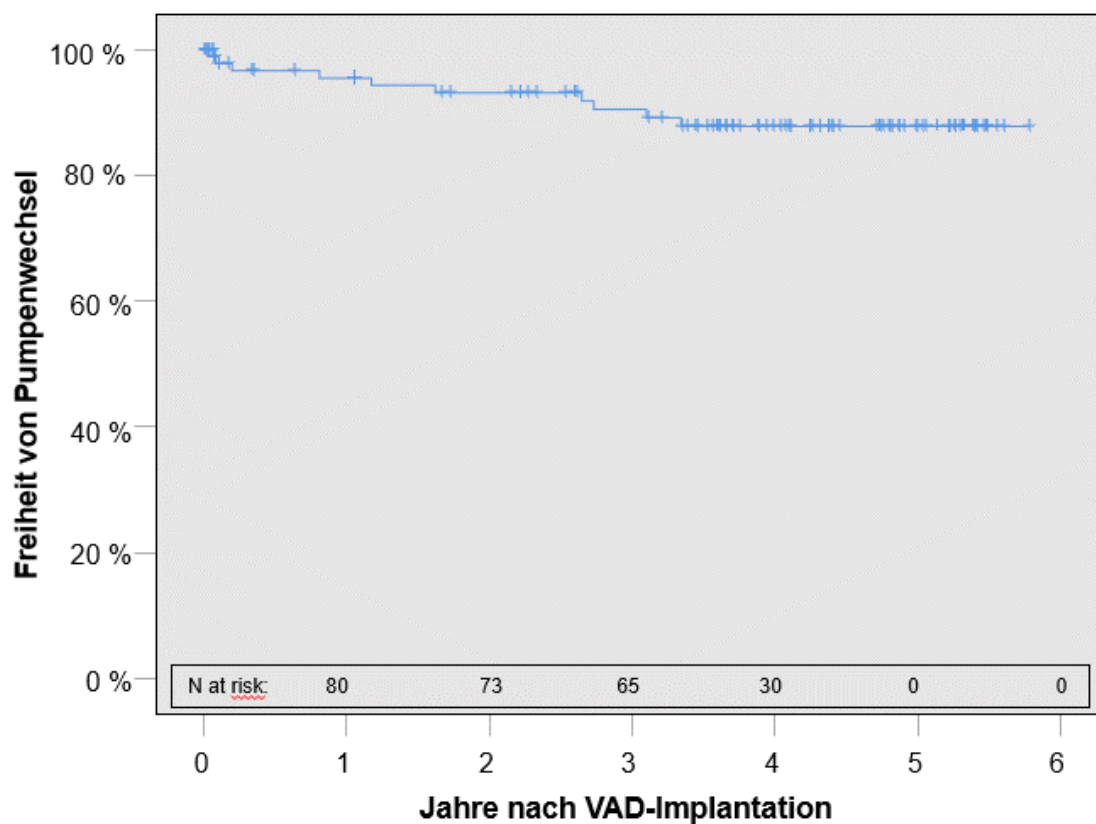


Abb. 11 Kaplan-Meier Analyse über die Freiheit der Patienten von einem Pumpenwechsel.



**Abb. 12 Thrombusbildung in einem HVAD nach erfolgter Explantation. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Schmitto aus dem Institut für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover.**

### **3.3.3 Überleben**

Nach 30 Tagen postoperativ haben 91% der Patienten überlebt. Von den neun verstorbenen Patienten 30 Tage nach VAD-Implantation sind sechs an Multiorganversagen und die anderen drei Patienten an Rechtsherzversagen verstorben. Abb. 13 zeigt, dass direkt postoperativ eine steile Abnahme der Überlebensrate vorliegt. Nach einem halben Jahr überlebten über 80 % der Patienten. Ein Jahr postoperativ lebten noch 77 % der Patienten. Hierbei starben neun (9 %) der Patienten an Multiorganversagen aufgrund der hämodynamischen Instabilität. Vier Patienten (4 %) starben an RHF. Weitere selten aufgetretene Todesursachen waren in je einem Fall eine intrakranielle Blutung und eine intraoperative Blutung. Nach zwei Jahren lag die Überlebensrate bei 76 %, nach drei Jahren bei 68,9 % und nach vier Jahren bei 63,7 % (siehe Abb. 13).

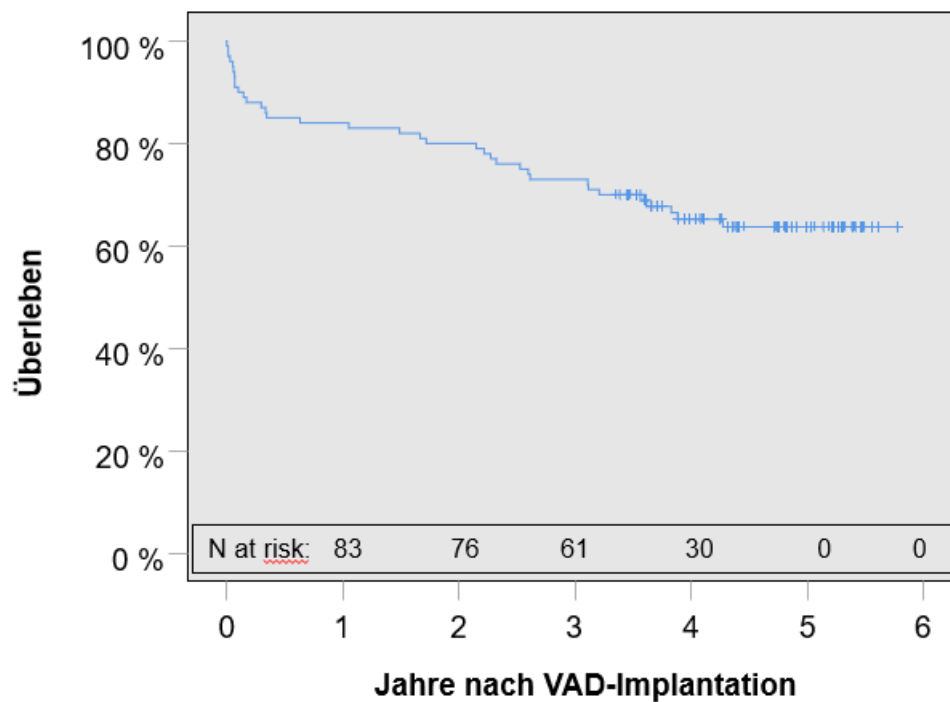


Abb. 13 Kaplan-Meier Analyse über das Überleben nach LVAD-Implantation.

### 3.3.4 Infektionen

In den ersten 30 Tagen postoperativ kam es nur zu einem Fall einer VAD-assoziierten Infektion (siehe Abb. 14).

Insgesamt 22% der Patienten erlitten im ersten Jahr postoperativ eine VAD-assoziierte Infektion. Die Freiheit von Infektionen nach drei Jahren beträgt 73,2%.

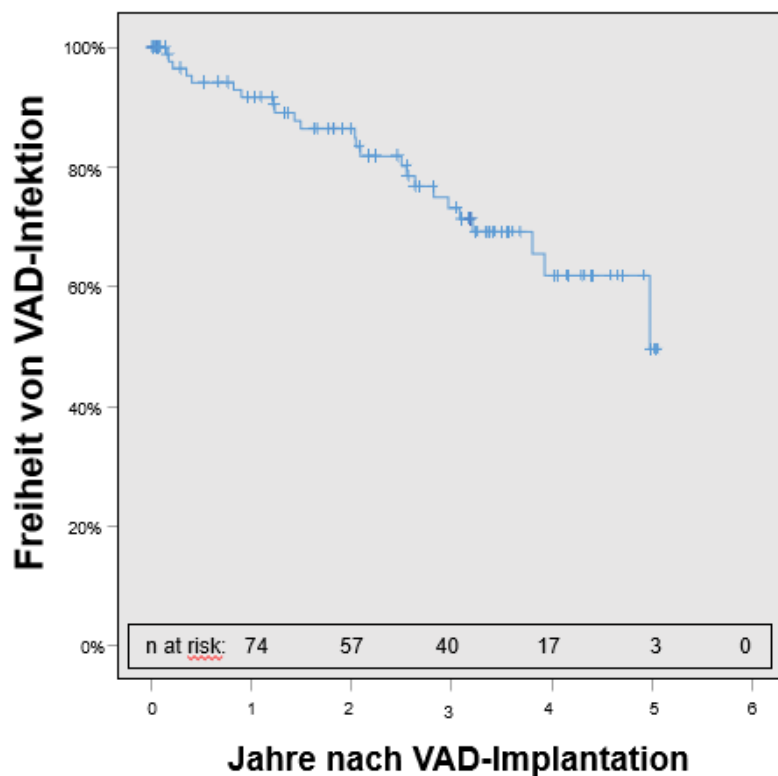


Abb. 14 Kaplan-Meier Analyse über die Freiheit von Infektionen nach LVAD-Implantation.

### 3.3.5 Zusammenfassung aller postoperativen Komplikationen

Betrachtet man die Häufigkeiten aller bereits genannten Komplikationen nach LVAD-Implantation (RHF, Tod, VAD-assoziierte Infektionen und Pumpenwechsel) zusammengefasst, zeigt sich, dass bei 17 % der Patienten in den ersten 30 Tagen postoperativ ein Ereignis auftritt. Nach 6 Monaten kam es bei 25 % der Patienten zu Komplikationen und nach einem Jahr bei 30 % der Patienten (siehe Abb. 15). Die Freiheit von allen zusammengefassten postoperativen Komplikationen nach drei Jahren beträgt 43,5%.

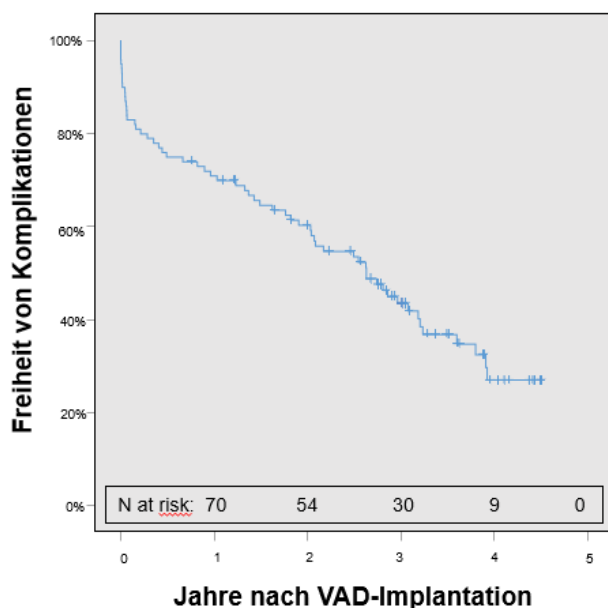


Abb. 15 Kaplan-Meier Analyse über die Freiheit aller genannten Komplikationen nach LVAD-Implantation.

### 3.4 Langzeitüberleben (Cox-Regression)

Es wurde der gleichzeitige Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht, NYHA-Status, LVEF, LVEDD, LA-Durchmesser, Trikuspidalklappeninsuffizienz, mittlerer rechtsatrialer Druck, NT-proBNP, AST und Serum Harnstoff auf die Überlebenszeit bis 2016 mit Hilfe der Cox-Regression untersucht. Zunächst mittels Einschchlussmethode, hierbei war einzig der mittlere rechtsatriale Druck von signifikantem Einfluss auf das Langzeitüberleben ( $p = 0,005$ ).

In diesem Patientenkollektiv wurden zwei bis sieben Tage präoperativ rechtsatriale Druckwerte von 2 – 33 mmHg gemessen (siehe Diagramm zur Streuung im Anhang). Der mittlere RA-Wert beträgt 14,48 mmHg ( $\pm 7,12$ ), was stark vom Normwert  $< 10$  mmHg abweicht. Unter Vorwärtsselektion bleibt der mittlere rechtsatriale Druck der einzig signifikante Faktor ( $p = 0,002$ ), und auch unter Rückwärtsselektion wird der mittlere rechtsatriale Druck als signifikant eingestuft ( $p = 0,000$ ), jedoch wird im letzten Schritt der Selektion das NT-proBNP mit einem p-Wert von 0,075 beibehalten. Ein Hazard Ratio (HR) über 1 weist auf eine Risikoerhöhung bei höherem Wert des Parameters hin, ein HR unter 1 auf eine Risikoverringerung bei steigenden Parameterwerten.

### 3.5 Risikoscore für das 30-Tage-Überleben

Bei der Betrachtung der 30-Tage-Letalität ordnete die binär logistische Regression bei Einschluss aller Faktoren keinem der Faktoren eine Signifikanz unter dem gesetzten Grenzwert von 0,05 zu (siehe erste eingesetzte Tabelle). Höheres Alter und höhere LVEF steigern das Risiko (letztere vermutlich als Anzeiger höheren Katecholaminbedarfs), die übrigen Faktoren reduzieren bei steigenden Werten die Wahrscheinlichkeit für frühes postoperatives Versterben. Frauen haben hierfür lediglich 18,4% des Risikos der Männer.

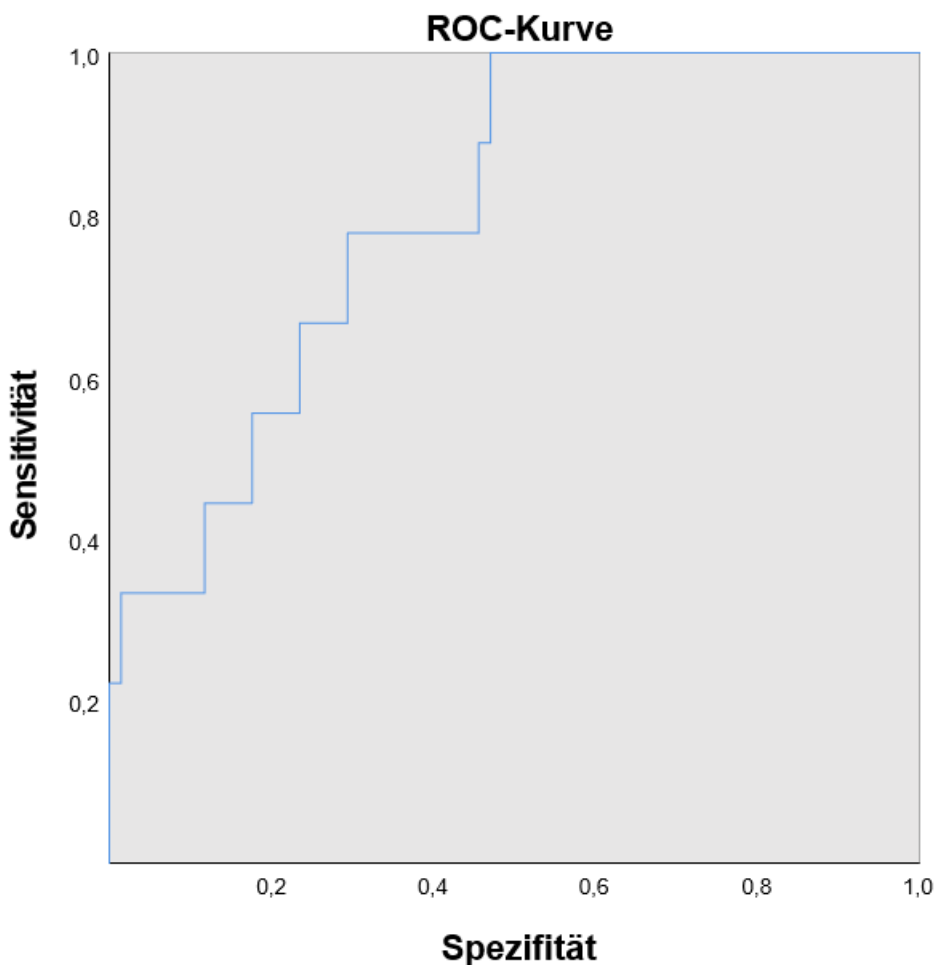
**TABELLE 9**  
Risikoscore 30-Tage-Überleben nach minimal-invasiver HVAD Implantation

Variable	Koeffizient	Odds Ratio
Alter (Jahre)	0,034	1,035
AST (U/l)	-0,002	0,998
LA-Durchmesser (mm)	-0,05	0,951
LVEF (%)	0,108	1,114
LVEDD (mm)	-0,074	0,929
NT-proBNP (pg/ml)	0,00003	1,00003
NYHA	-1,196	0,302
Geschlecht (m = 1; w = 2)	-1,694	0,184

*Die Konstante der Regressionsgleichung beträgt 7,405.*

In der schrittweisen binär logistischen Regression zeigte sich lediglich die LVEF signifikant prädiktiv ( $p = 0,019$ ) für das 30-Tage-Überleben. Betrachten wir das Odds Ratio (1,11), wird deutlich, dass die LVEF das 30-Tage-Überleben negativ beeinflusst, je größer sie ist. Bei univariater Analyse sind die LVEF ( $p = 0,012$ ) und der LVEDD ( $p = 0,040$ ) signifikant. Auch hier zeigt sich bei Betrachtung des Exponenten, dass das 30-tägige Überleben durch die LVEF negativ beeinflusst wird, je größer sie ist und bei dem LVEDD je kleiner der Wert ist.

Die vorherig bereits genannten Variablen ergaben für das 30-Tage-Überleben eine ROC-Kurve mit einer area under the curve (AUC) von 80,4 % ( $p = 0,003$ ) (siehe Abb. 16)



**Abb. 16** Receiver Operating Characteristic Kurve für das 30-tägige Überleben mit den o.g. Variablen

Die Koeffizienten, Konstanten und Hazard Ratios der Regressionsgleichung für das Modell sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Die Regressionsgleichung lautet  $(e^x / (1+e^x))$ . Die Eulerzahl  $e$  beträgt 2.71828.  $X$  entspricht der Summe der Produkte, die sich aus der Multiplikation des Regressionskoeffizienten mit jedem berücksichtigten Risikofaktor und dem patientenspezifischen Wert dieses Risikofaktors ergeben und mit der Konstante addiert werden. Es folgt eine Beispielrechnung an Patient Nr. 3:

$$\begin{aligned}
 X = & 0,034 * 72 \text{ [Alter in Jahren]} \\
 & + -0,002 * 40 \text{ [AST in U/l]} \\
 & + -0,05 * 63 \text{ [LA in mm]} \\
 & + 0,108 * 30 \text{ [LVEF in \%]} \\
 & + -0,074 * 52 \text{ [LVEDD in mm]} \\
 & + 0,00003 * 8649 \text{ [NTproBNP in pg/ml]} \\
 & + -1,196 * 4 \text{ [NYHA-Status: 1-4]}
 \end{aligned}$$

+ -1,694 \* 1 [Geschlecht: m=1; w=2]

+ 7,405 [Konstante]

Das gezeigte Beispiel an einem Patienten unseres Kollektiv ergibt für ihn eine Wahrscheinlichkeit für das Versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach LVAD-Implantation von 26,4 %.

### **3.6 Hosmer-Lemeshow Test Ergebnis**

Dem Hosmer-Lemeshow-Test zufolge ist das berechnete Regressionsmodell gut kalibriert und die Probe stabil ( $p= 0,248$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Zusammenfassend betrachtet wird deutlich, dass unser Patientenkollektiv sehr schwer an Herzinsuffizienz erkrankt ist. 77 % der Patienten haben ein NYHA Stadium IV und 38 % der Patienten einen INTERMACS Score von 1 oder 2. Die deutlich reduzierte LVEF, von durchschnittlich 21 %, in unserer Gruppe unterstreicht dies ebenfalls. Zudem leiden 77 % der Patienten an einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Das operierte Patientenkollektiv bei Hillebrand et al. bestand beispielsweise aus 75 % Patienten des INTERMACS Stadiums 4 und nur 25 % des Stadiums I (32).

Andere Studien haben das Auftreten von RHF nach LVAD-Implantation in 10-42 % der Fälle beschrieben. In unserem Patientenkollektiv trat dagegen RHF nur mit einer Inzidenz von 7 % auf (n = 7) (siehe Tabelle 8) (12).

Nach einem Jahr haben neun der Patienten ein RHF entwickelt, diese Zahl hielt sich in der weiteren Nachbeobachtungszeit konstant. Dies könnte durch frühe Intervention, gutes präoperatives Management und den Einsatz der minimal-invasiven Technik mittels oberer Hemisternotomie kombiniert mit einer anterolateralen Thorakotomie erklärt werden. Diese Technik verringert das chirurgische Trauma, Blutungen und das Auftreten von RHF dadurch, dass das Perikard geschlossen bleibt und so die rechtsventrikuläre Funktion stabilisiert, indem eine Dilatation des rechten Ventrikels während der Operation vermieden wird (18). Darüber hinaus vermindert diese Technik laut Schmitto et. al das Auftreten von Schmerzen, Kosten, Arrhythmien sowie den Bedarf an Transfusionsprodukten/Antikoagulanzen und an Komplikationen insgesamt (18). Diese Ergebnisse stimmen zum großen Teil mit denen anderer minimal-invasiver Techniken überein. Einigkeit herrscht in allen Studien bei dem verminderten Auftreten von Rechtsherzversagen. Man vermutet einen protektiven Effekt auf den rechten Ventrikel durch das nur partielle Eröffnen des Perikards (18,31-32). Auch Sileshi et al. und Haberl et al. berichten, dass im Vergleich zur konventionell operierten Gruppe weniger Transfusionsprodukte gebraucht wurden (18,31,33). Antikoagulanzen werden in den verschiedenen Berichten nur teilweise erwähnt und häufig ohne eine genaue Angabe von Dosierung und Dauer. Das macht es schwer, hier einen Vergleich zu ziehen.

Schmerzen sind subjektiv zu beurteilen, hier stimmen jedoch die Angaben der Autoren überein, dass die minimal-invasiven Zugänge weniger schmerzhaft sind als eine konventionelle Sternotomie. Außerdem vermeidet man sternale Instabilität und Infektionen, und es ist klinisch nachvollziehbar, dass die Rehabilitationszeit somit verkürzt wird (32).

Durch kürzere Krankenhausaufenthalte, kürzere Aufenthalte auf Intensivstation sowie die verkürzte Rehabilitationszeit werden weiterhin Kosten reduziert (18,33).

Die „Hannover Methode“ unterscheidet sich insofern anderen minimal-invasiven Methoden, als dass das HVAD nicht auf der dem Zwerchfell zugewandten Seite des LV angebracht wird, sondern direkt in der Längsachse an der Spitze des LV, was eine optimale und sichere Position der Einflusskanüle gewährleistet. Dies vermeidet Obstruktionen beim Bluteinstrom, sowie einen endokardialen Kontakt der Pumpe, was wiederum protektiv gegen Arrhythmien wirkt (18).

Schmitto et al. beschreiben die eingeschränkte Einsicht speziell zum rechten Ventrikel, den erhöhten Schweregrad der Durchführung im Vergleich zur konventionellen Sternotomie und die erschwerte Einschätzung der exakten Länge der Ausflusskanüle als Limitationen ihrer Technik (18).

Ein Pumpenwechsel musste in drei Jahren Nachbeobachtungszeit bei 10 % der Patienten durchgeführt werden. Hier handelt es sich um eine späte Komplikation, die größtenteils mit der Bildung von Pumpenthrombosen erklärt werden kann. Direkt postoperativ kam es nur im Einzelfall zu einem Pumpenwechsel, welcher aufgrund einer Pumpenthrombose indiziert wurde. Dies entspricht auch dem Ergebnis anderer Studiengruppen (31).

Das postoperative Überleben kann in den ersten 30 Tagen mit 92 %, im Vergleich zu anderen Studien, die minimal-invasive Implantationstechniken untersuchten, als gut beurteilt werden. Haberl et al. beschreiben ein Überleben während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes von 85%. Nach einem Jahr leben noch 83 % der Patienten. Das Langzeitüberleben nach 3 Jahren liegt bei 63,7 % (33). Dies entspricht in etwa dem angegebenen Überleben im neunten, siebten und sechsten jährlichen INTERMACS Bericht (26-28). In diesen wurde nicht zwischen verschiedenen Operationsmethoden, wie konventionell modifizierten oder minimal-invasiven Techniken, unterschieden.

Ein großes Problem stellen VAD-assoziierte Infektionen dar. Fast die Hälfte (40 %) aller Patienten entwickeln in den ersten drei Jahren nach LVAD-Implantation eine Infektion. Hierbei handelt es sich nicht um zügig postoperativ auftretende Infektionen, sondern um Driveline-Infektionen, die der Tatsache, dass dauerhaft eine Eintrittspforte für Bakterien in den menschlichen Körper besteht, geschuldet sind. Wie einleitend bereits erwähnt, wird eine transkutane Energieversorgung des LVAD bereits intensiv erforscht, was die Driveline-Infektionen deutlich reduzieren könnte (8).

Das Auftreten der zusammengefassten Komplikationen kann in unserem Kollektiv nach 30 Tagen mit 5 % als sehr gut bewertet werden und entspricht in etwa den Ergebnissen der anderen Studiengruppen (31,33). Nach einem Jahr treten bei 30 % der Patienten Komplikationen auf und nach drei Jahren bei 70 %, Zahlen, die in Zukunft weiterhin reduziert werden sollten.

Es wird deutlich, dass eine minimal-invasive Operationstechnik auf unterschiedliche Weisen modifiziert werden kann und gegenüber der konventionellen Methode viele Vorteile zu bieten hat. Hierbei sollte die Technik individuell auf den Patienten abgestimmt werden, und Nebendiagnosen (z.B. eine Trikuspidalklappeninsuffizienz), Vor-Operationen (z.B. mittels einer vorangegangenen Sternotomie), anatomische Gegebenheiten und Krankheitsstatus sollten mit in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Laut Krabatsch et al. sollten minimal-invasive Implantationstechniken bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine mediane Sternotomie und der Einsatz einer HLM ein Risiko für postoperative Morbiditäten darstellen (29). Weitere Autoren äußerten, dass die Sternotomie Patienten bei Zustand nach Kardiotomie oder Thorakotomie vorbehalten bleibt (33). Sileshi et al. wählen lediglich Patienten für die minimal-invasive Technik aus, die unter anderem eine adäquate Lungenfunktion vorwiesen (31). Patienten, die eine begleitende Operation, z.B. einen Klappenersatz benötigten, wurden konventionell operiert (31). Durch die minimal-invasive Technik können, wie oben bereits erwähnt, die Raten für einige Komplikationen verringert werden. Das Gesamtüberleben konnte bisher jedoch durch keine der genannten Methoden signifikant verbessert werden, und manche Komplikationen, wie der Pumpenwechsel aufgrund von mechanischen Problemen nach einigen Jahren, sowie die später auftretende Driveline-Infektion, hängen nicht mit der Implantationstechnik des LVAD zusammen. Hier müssen technische Verbesserungen erforscht und entwickelt werden.

Nach unseren Analysen hat vor allem der mittlere RA-Druck einen prädiktiven Aussagewert über das Langzeitüberleben. Der Parameter spiegelt die Ausprägung der Herzinsuffizienz wider. Der mittlere rechtsatriale Druck zeigt einerseits die eingeschränkte Funktion des LV, wodurch das Blut sich im rechten Vorhof staut, andererseits auch ein möglich beginnendes RHF an. In unserem Kollektiv haben wir einen mittleren RA-Druck von 14,48 mmHg, die Verteilung der gemessenen Werte reicht von 2 – 33 mmHg (siehe im Anhang das Diagramm zur Streuung) der Normbereich liegt unter 10 mmHg, somit sind die Werte unserer Patienten stark erhöht.

Die LVAD-Implantation ist trotz innovativer und minimal-invasiver Operationsmethoden noch mit vielen, auch früh auftretenden, Komplikationen verbunden. Es ist zwar möglich, aber wenig

konkret, präoperativ das Risikoverhältnis für ein frühes Versterben des einzelnen Patienten im Vergleich zum Durchschnittsrisiko unserer Patientengruppe zu kalkulieren. Im Rahmen dieser Studie wurde daher ein Risikoscore für das 30-tägige Überleben nach LVAD-Implantation erstellt.

Wir berechneten das geschätzte Risiko für die 30-Tage-Letalität anhand der präoperativ nicht invasiv gemessenen, routinemäßig erhobenen Variablen Alter, Geschlecht, NYHA-Status, LVEF, LVEDD, LA-Durchmesser, Trikuspidalklappeninsuffizienz, mittlerer rechtsatrialer Druck, NT-proBNP, AST und Serum Harnstoff. Das so ermittelte Risiko sagt das 30-tägige Überleben mit ausreichend hoher Spezifität und Sensitivität voraus (siehe Abb. 16) und könnte präoperativ helfen, die Patienten mit geringeren Überlebenschancen zu identifizieren; eventuell würden sie von einer früheren Entlassung des Ventrikels profitieren. Ein derartiger Score ermöglicht risikoadjustierte Vergleiche unterschiedlicher Behandlungsverfahren.

Im Folgenden wird betrachtet, was mögliche klinische Erklärungen für die gefundenen Risikofaktoren sind.

Die LVEF zeigte sich, in unserer Studie, in der multivariaten Analyse als einziger signifikanter Faktor für die Prädiktion des 30-Tage-Überlebens. In der univariaten Analyse ergaben sich die LVEF und der LVEDD als signifikante Faktoren. Die LVEF als Indikator der linksventrikulären Funktion ist in unserem Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Wert von knapp 21 % stark reduziert, und auch der erhöhte linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser von durchschnittlich 68,42 mm/m<sup>2</sup> spiegelt die eingeschränkte linksventrikuläre Funktion in unserem Kollektiv wider. Es fällt jedoch auf, dass sich die Prädiktionen beider Werte negativ auf das Überleben auswirken, je besser sie klinisch sind, d.h. eine höhere LVEF und ein niedrigerer LVEDD. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass die Patienten mit Katecholaminen behandelt werden und je nach Krankheitsstatus mehr oder weniger davon erhalten. Die Katecholamine bewirken, dass die Herzfunktion, d.h. der Auswurf, verbessert wird, dadurch nimmt die LVEF zu und der LVEDD ab. In diesem Zusammenhang stehen diese Werte dadurch nicht für die Restfunktion des Herzens, sondern für den Katecholaminbedarf und die daraus resultierende Verbesserung der Werte bei schwererer Erkrankung, was zu diesem zunächst widersprüchlichem Ergebnis führen kann. Bei genauer Betrachtung unseres Kollektivs fällt jedoch auf, dass ein Patient eine ungewöhnlich hohe LVEF aufweist, was das Ergebnis wie oben beschrieben beeinflusst (siehe Anhang).

Die weiteren Faktoren, die Teil des Risikoscores sind, obwohl sie einzeln betrachtet nicht signifikant sind, werden nun betrachtet. Patienten mit einem hohen, also schlechten NYHA-

Stadium sind körperlich stark eingeschränkt sind und leiden dauerhaft und auch in Ruhe unter Symptomen wie Dyspnoe, Nykturie, Zyanose, Schwäche und Angina pectoris, was zeigt, dass ihre Herzinsuffizienz stark ausgeprägt ist und auch die Dysfunktion anderer Organe widerspiegelt. Somit ist das NYHA-Stadium ein sehr weit gefasster Indikator für Herzinsuffizienz. Unser Kollektiv wurde zu 77 % als Stadium 4 eingestuft, und so zeigt auch das in unserer Gruppe stark erhöhte NT-proBNP von durchschnittlich 9681,06 pg/mL die stark eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels. Es gibt weitere Beispiele für ein Rückwärtsversagen, z.B. das erhöhte AST. Es ist bekannt, dass ein schwerer Rückstau des Blutes und schlechte Gewebsperfusion zu einem Leberversagen führen können und dass das AST ein guter Parameter ist, um das Fortschreiten dieses Prozesses einzuschätzen (16). Der Durchmesser des linken Vorhofs (durchschnittlich 50,92 mm) ist in unserem Patientenkollektiv ebenfalls erhöht. Dies spiegelt das Rückwärtsversagen aufgrund des Linksherzversagens wider.

Das Patientenalter und das Geschlecht liefern Anhalt für eine Prädiktion des Todes nach LVAD-Implantation, da davon auszugehen ist, dass der Grad der Erkrankung eher ausschlaggebend ist. Jedoch zeigte die Studie von Baumwol et al., dass sich jüngere Patienten nach LVAD-Implantation insgesamt besser erholen (34). Unserem Risikoscore zufolge haben weibliche Patientinnen ein geringeres Risiko für das Versterben 30 Tage postoperativ als Männer. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von der weiteren aktuellen Literatur, wobei die Datenlage bisher noch limitiert und nicht eindeutig ist (35). In einer Metaanalyse, die geschlechtsspezifische Ergebnisse nach LVAD-Implantation von Geräten mit kontinuierlichem Fluss evaluiert hat, zeigte sich, dass Frauen ein signifikant höheres Risiko für Schlaganfälle und RHF haben als Männer (35). Laut der Studie wird die Mortalität dadurch jedoch nicht zwangsläufig beeinflusst (35). Betrachtet man die für Frauen nachteiligen Ergebnisse der anderen Studiengruppen und das Ergebnis dieser Arbeit, scheinen weibliche HF Patientinnen von der minimal-invasiven Operationsmethode zu profitieren (35).

### **4.2 Limitationen**

Die wesentliche Limitation dieser Studie liegt in ihrer retrospektiven Natur. Es war teilweise schwierig, essentielle Patientendaten im Datensystem der MHH (ALIDA) zu finden. Die Untersuchungsergebnisse sind initial in Papierform und werden im Verlauf eingescannt, um sie den Mitarbeitern der MHH zugänglich zu machen. Offenbar waren manche Untersuchungsberichte noch nicht digitalisiert, als die Daten für unserer Studie gesammelt wurden und waren somit nur erschwert oder gar nicht auffindbar. Da dies eine monozentrische

Studie ist, ist die Übertragbarkeit limitiert. Es wurden nur die ersten 100 Patienten, die mit der minimal-invasiven Operationsmethode operiert wurden, betrachtet.

Des Weiteren wurde die Operation nur von zwei Chirurgen durchgeführt, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

### **4.3 Schlussfolgerung und Ausblick**

Um einen universell einsetzbaren und validen Risikoscore zur Prädiktion des 30-Tage-Überlebens zu erhalten, müsste diese Studie an einer anderen Patientengruppe validiert werden. Dies wurde bisher nicht gemacht und es könnte eine Aufgabe für die Zukunft sein, den Risikoscore z.B. anhand der nach Januar 2014 operierten Patienten zu validieren.

Ein generell valider und einfach anzuwendender Risikoscore für das Versterben innerhalb von 30 Tagen nach LVAD-Implantation kann helfen, den Zeitpunkt für die (operative) Therapie besser und individueller auszuwählen und somit das Ergebnis zu verbessern. Aktuelle Studien beschreiben, dass vor allem ältere und multimorbide Patienten, bzw. Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz von der minimal-invasiven Technik profitieren, da sie ein erhöhtes Risiko für posoperative Komplikationen, wie z.B. Blutungen, Infektionen und respiratorische Probleme haben (31). Unsere Studie hat gezeigt, dass die präoperativen Werte NYHA-Stadium, LVEF, LVEDD, LA-Durchmesser, NT-proBNP und AST, sowie Geschlecht und Alter des Patienten einen Einfluss auf das 30-tägige Überleben nach minimal-invasiver LVAD-Implantation haben. Die Laborwerte AST und NT-proBNP sind Teil der üblichen Blutuntersuchung vor der Operation. Auch wird ein Patient mit Herzversagen routinemäßig in das entsprechende NYHA-Stadium eingeteilt und erhält präoperativ eine Echokardiographie. Dies macht unsere Prozedur für das geschätzte Risiko für das Versterben 30 Tage nach Operation nicht-invasiv, einfach anwendbar und ohne zusätzliche Kosten in jedem Krankenhaus, das LVAD-Implantationen durchführt, praktikabel.

Neuere mechanische Linksherzunterstützungssysteme, wie z.B. das HeartMate III (Thoratec Corp, Pleasanton, CA, USA), welches 2014 durch Prof. Schmitto erstmalig weltweit implantiert wurde, bringen zahlreiche Vorteile durch stetige Weiterentwicklung mit sich. Das HeartMate III ist eine kompakte intraperikardiale Pump mit Zentrifugalfloss und einem, durch Magnetismus, frei schwebenden Rotor (11). Durch das aktiv kontrollierte rotieren und freie Schweben des Rotors werden die Lücken im Blutfluss weiter, was das Trauma der Blutbestandteile verringern kann (11). Dadurch können hämatologische Komplikationen wie

hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle, gastrointestinale Blutungen und Pumpenthrombose vermindert werden (11). Ein weiterer Vorteil des HeartMate III ist die geringe Größe und die fest eingebaute Einflusskanüle (36). Diese muss intrathorakal platziert werden und eliminiert somit die sonst operativ gebildete abdominale Tasche (36).

Obwohl bekannt ist, dass es Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich Verlauf, Therapie und Outcomes im Rahmen des Herzversagens gibt, sind die leitlinienbasierten Therapien nicht daran angepasst (35). Es sollte daher unter anderem weiter untersucht werden, ob und warum speziell Frauen von minimal-invasiven Implantationsmethoden profitieren können.

### 5. Zusammenfassung

Terminale Herzinsuffizienz ist heutzutage eine weit verbreitete Erkrankung und kann in einem Kollektiv von schwer erkrankten Patienten durch die Implantation eines LVAD behandelt werden. Dieser Eingriff wird von einer Vielzahl an Früh- und Spät komplikationen begleitet. Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Optimierung bzw. Minimalisierung der Implantationsmethode und mit der Entwicklung von Risikoscores, um Patienten mit hohem Risiko präoperativ zu identifizieren und ihnen eine sichere Therapie zuteilwerden zu lassen. Nach aktueller Studienlage scheinen vor allem ältere und multimorbide Patienten, bzw. Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz von der minimal-invasiven Technik zu profitieren, da sie ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben (33). Nachdem bereits viele verschiedene minimal-invasive Operationsmethoden beschrieben und Komplikationen auch teilweise reduziert wurden, ist die Sterblichkeit und die Komplikationsrate postoperativ trotzdem noch hoch. Die vorliegende Studie ergibt, dass die Faktoren NYHA-Stadium, LVEF, LVEDD, LA-Durchmesser, NT-proBNP und AST, sowie Geschlecht und Alter des Patienten wichtige Prädiktoren für das Überleben bis 30 Tage nach LVAD-Implantation sind. Für das Langzeitüberleben zeigte sich der mittlere RA-Druck prädiktiv und geringer auch das NT-proBNP.

Es ist klinisch nachvollziehbar, wieso diese Faktoren das Überleben beeinflussen.

Außerdem gelangt man an die Werte kostengünstig, einfach und durch nicht-invasive Maßnahmen. Könnten die Faktoren anhand einer größeren Patientengruppe validiert werden, wäre der Score ein einfaches und doch effektives Werkzeug, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein frühes postoperatives Versterben präoperativ zu identifizieren und mit Hilfe risikoadjustierter Vergleiche Therapievarianten genauer beurteilen zu können.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Benjamin EJ, Salim SV, Clifton WC et al. Heart Disease and Stroke Statistics; Circulation. 2018; 137:e67-e492
- (2) DeBakey ME. Development of Mechanical Heart Devices. Ann Thorac Surg 2005; 79:2228 –31
- (3) <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>
- (4) [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=BF5AA3F75B1443D2E1A34F119E27A10A0.tomcat\\_GO\\_2\\_3?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1534862620330&auswahloperation=abrufabelleAuswertungAuswahlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=23131-0001&auswahltext=%23Z-01.01.2015%23ICD10C-ICD10-I50&nummer=3&variable=1&name=GES025&werteabruf=Werteabruf](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=BF5AA3F75B1443D2E1A34F119E27A10A0.tomcat_GO_2_3?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1534862620330&auswahloperation=abrufabelleAuswertungAuswahlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=23131-0001&auswahltext=%23Z-01.01.2015%23ICD10C-ICD10-I50&nummer=3&variable=1&name=GES025&werteabruf=Werteabruf)
- (5) <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0001&sachmerkmal=ICD10Y&sachschlüssel=ICD10-I00-I99,ICD10-I10-I15,ICD10-I20-I25,ICD10-I21,ICD10-I22,Icd10-I30-I52,ICD10-I50,ICD10-I60-I69,ICD10-I60-I61,ICD10-I63,ICD10-I64,ICD10-I69,ICD10-I80-I89,ICD10-I83>
- (6) Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: Incidence, risk factors, and effect on outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 139:1316-24
- (7) Hanke JS, Rojas SV, Avsar M et al. Minimally-invasive LVAD Implantation: State of the Art. Curr Cardiol Rev 2015; 11:246-251
- (8) Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A et al. Fortschritte bei implantierbaren mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen. Herz 2011; 36:622-9
- (9) Hamdan R, Mansour H, Nassar P et al. Prevention of right heart failure after left ventricular assist device implantation by phosphodiesterase 5 inhibitor. Artif Organs 2014; 38:963-7
- (10) Argirou M, Kolokotron SM, Sakellaridis T et al. Right heart failure post left ventricular assist device implantation. J Thorac Dis. 2014; 6:S52-9
- (11) Schmitto JD, Hanke JS, Rojas SV et al. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). J Heart Lung Transplant 2015; 34:858-860
- (12) Kukucka M, Potapov E, Stepanenko E et al. Acute impact of left ventricular unloading by left ventricular assist device on the right ventricle geometry and function: Effect of nitric oxide inhalation. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141:1009-14
- (13) Potapov E, Meyer D, Swaminathan M et al. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: A prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. J Heart Lung Transplant 2011;30:870-8
- (14) Lampert BC, Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant 2015; 34:1123-30
- (15) Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD et al. 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 2008; 51:2163-72
- (16) Morgan JA, Paone G, Nemeš HW et al. Impact of continuous-flow left ventricular assist device support in right ventricular function. J Heart Lung Transplant 2013; 32:398-403
- (17) Fitzpatrick JR 3<sup>rd</sup>, Frederick JR, Hsu VM et al. A Risk Score Derived from Preoperative Data Analyses Predicts the Need for Biventricular Mechanical Circulatory Support. J Heart Lung Transplant 2008; 27:1286-1292
- (18) Schmitto JD, Molitoris U, Haverich A et al. Implantation of a centrifugal pump as a left ventricular assist device through a novel, minimized approach: Upper hemisternotomy combined with anterolateral thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 143:511-3
- (19) Glass CH, Christakis A, Fishbein GA et al., Thrombus on the inflow cannula of the HeartWare HVAD: an update. Cardiovasc Pathol 2018; 38:14-20

- (20) Hanke JS, Dogan G, Wert L et al. Left ventricular assist device exchange for the treatment of HeartMate II pump thrombosis. *J Thorac Dis* 2018; 10:1728-1736
- (21) Wert L, Hanke JS, Dogan G et al. Reduction of driveline infections through doubled driveline tunneling of left ventricular assist devices – 5-year follow-up. *J Thorac Dis* 2018; 10:1703-1710
- (22) Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:115-123
- (23) Haglund NA, Davis ME, Tricarico NM et al. Perioperative Blood Product Use: A Comparison Between HeartWare and HeartMate II Devices. *Ann Thorac Surg* 2014;98: 842-9
- (24) Leuck AM. Left ventricular assist device driveline infections: recent advances and future goals. *J Throac Dis* 2015; 7:2151-2157
- (25) Wert L, Chatterjee A, Dogan G et al. Minimally invasive surgery improves outcome of left ventricular assist device surgery in cardiogenic shock. *J Thorac Dis* 2018; 10:1696-1702
- (26) Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36:1080-1086
- (27) Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD et al. Sixth annual INTERMACS report: A 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:555-564
- (28) Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD et al. Seventh annual INTERMACS report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1495-1504
- (29) Krabatsch T, Drews T, Potapov E et al. Different surgical strategies for implantation of continuous-flow VADs – Experience from Deutsches Herzzentrum Berlin. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3:472-474
- (30) Popov AF, Mohite PN, Sabashnikov A et al. Minimally invasive HeartWare LVAD implantation through single left thoracotomy. *J Artif Organs* 2015; 18:170-172
- (31) Sileshi B, O’Hara BK, Davis ME et al. Outcomes of Patients Implanted Using a Left Thoracotomy Technique for a Miniaturized Centrifugal Continuous-Flow Pump. *ASAIO J* 2016; 62:539-544
- (32) Hillebrand J, Hoffmeier A, Djie Tiong Tjan T et al. Minimally Invasive Implantation of HeartWare Assist Device and Simultaneous Tricuspid Valve Reconstruction Through Partial Upper Sternotomy. *Artif Organs* 2017; 41:418-23
- (33) Haberl T, Riebandt J, Mahr S et al. Viennese approach to minimize the invasiveness of ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46:991-996
- (34) Baumwol J, Macdonald PS, Keogh AM et al. Right heart failure and “failure to thrive” after left ventricular assist device: Clinical predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:888-895
- (35) Blumer V, Mendirichaga R, Hernandez GA et al. Sex-Specific Outcome Disparities in Patients Receiving Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices: A Systematic Review and Meta-analysis. *ASAIO J* 2017;XX:1-10
- (36) Schmitto JD, Krabatsch T, Damme L et al. Less invasive HeartMate 3 left ventricular assist device implantation. *J Thorac Dis* 2018; 10:1692-1695

## 7. Anhang

### 7.1. Deskriptives

**TABELLE 10**  
Deskriptive Daten des Patientenkollektivs

Variable	Verfügbare (%)	Daten	Median	Mean ( $\pm$ SD)
Geschlecht (m=1; w=2)	100		1	1,21 ( $\pm$ 0,41)
Alter (Jahre)	100		54	54,588 $\pm$ 12,041
LVAD-System (HVAD)	100		1	1 $\pm$ 0
OP-Methode (1=konventionell; 2=minimal-invasiv)	100		2	2 $\pm$ 0
Aufenthaltsstage (Tage)	100		22,5	31,61 ( $\pm$ 24,52)
Diagnose (1=dilatative Kardiomyopathie; 2=ischämische Kardiomyopathie)	96		1	1,5 ( $\pm$ 0,71)
Vor-Operationen	100		0	0,41 ( $\pm$ 0,59)
Intermacs (Grad 1-4)	97		3	2,39 ( $\pm$ 0,82)
NYHA (Stadium 1-4)	96		4	3,83 ( $\pm$ 0,38)
Präoperative ECMO-Tage (Tage)	96		0	0,75 ( $\pm$ 2,43)
Präoperative IABP-Tage (Tage)	96		0	0,83 ( $\pm$ 6,80)
Präoperative LV-EF (%)	90		20	20,77 ( $\pm$ 6,71)
Präoperative LVEDD (mm)	83		66	68,42 ( $\pm$ 11,74)
Präoperative LA (mm)	82		47	50,92 ( $\pm$ 9,48)
Präoperative Trikuspidalklappeninsuffizienz (Grad)	87		1	1,58 ( $\pm$ 0,88)
Präoperativer rechtsatrialer Druck (mmHg)	89		12,5	14,48 ( $\pm$ 7,12)
Präoperatives NTproBNP (pg/ml)	87		4060,5	9681,057 ( $\pm$ 10637,88)
Präoperatives AST (U/l)	96		29,5	121,41 ( $\pm$ 378,97)
Präoperative Harnsäure im Serum ( $\mu$ mol/l)	96		8,30	11,38 ( $\pm$ 7,35)
Zeit an der HLM (Minuten)	88		52	68,76 ( $\pm$ 46,17)

## 7.2. Cox-Regression für das Langzeitüberleben nach LVAD Implantation

**TABELLE 11**  
SPSS-Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse: Einschlussmethode

Variable	Signifikanz	Hazard Ratio
Geschlecht (M/W)	0,21	0,43
Alter (Jahre)	0,51	1,01
NYHA (Stadium 1-4)	0,78	0,87
Präoperative LV-EF (%)	0,79	0,99
Präoperative LVEDD (mm)	0,40	0,98
Präoperative LA (mm)	0,45	0,98
Präoperative Trikuspidalklappeninsuffizienz (Grad)	0,23	0,71
Präoperativer rechtsatrialer Druck (mmHg)	0,01	1,10
Präoperatives NTproBNP (pg/ml)	0,42	1,00
Präoperatives AST (U/l)	0,43	1,00
Präoperative Harnsäure im Serum ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,70	1,00

**TABELLE 12**  
SPSS-Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse: Vorwärtsselektion

Variable	Signifikanz	Hazard Ratio
Präoperativer rechtsatrialer Druck (mmHg)	0,00	1,09

**TABELLE 13**  
SPSS-Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse: Rückwärtsselektion

Variable	Signifikanz	Hazard Ratio
Präoperativer rechtsatrialer Druck (mmHg)	0,00	1,11
Präoperatives NTproBNP (pg/ml)	0,08	1,00

## 7.3 Binär logistische Regression für das 30-tägige Überleben nach LVAD Implantation

**TABELLE 14**  
SPSS-Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse: Einschlussmethode

Variable	Signifikanz	Odds Ratio
----------	-------------	------------

<b>Geschlecht (M/W)</b>	0,18	-1,69
<b>Alter (Jahre)</b>	0,40	0,03
<b>NYHA (Stadium 1-4)</b>	0,30	-1,20
<b>Präoperative LV-EF (%)</b>	0,07	1,11
<b>Präoperative LVEDD (mmHg)</b>	0,93	-0,07
<b>Präoperative LA (mm)</b>	0,45	-0,05
<b>Präoperatives NTproBNP (pg/ml)</b>	1,00	0,00
<b>Präoperatives AST (U/l)</b>	1,00	-0,00

Die Konstante der Regressionsgleichung beträgt 7,41.

**TABELLE 15**  
**SPSS-Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse: Vorwärtsselektion**

<b>Variable</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>Odds Ratio</b>
<b>Präoperative LVEDD (mm)</b>	0,04	0,96

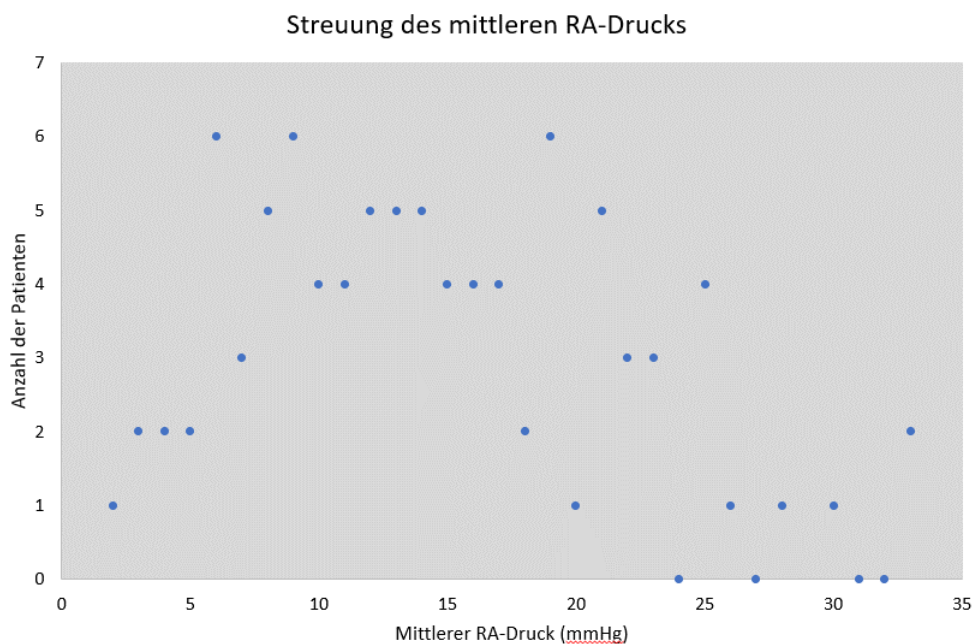
Die Konstante der Regressionsgleichung beträgt -5,01.

**TABELLE 16**  
**SPSS-Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse: Rückwärtsselektion**

<b>Variable</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>Odds Ratio</b>
<b>Präoperative LVEF (%)</b>	0,02	1,14

Die Konstante der Regressionsgleichung beträgt -2,02.

### 7.4 Demonstration der Streuung der präoperativen rechtsatrialen Druckwerte im Patientenkollektiv



### 7.5 Demonstration der Verteilung der präoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion im Patientenkollektiv

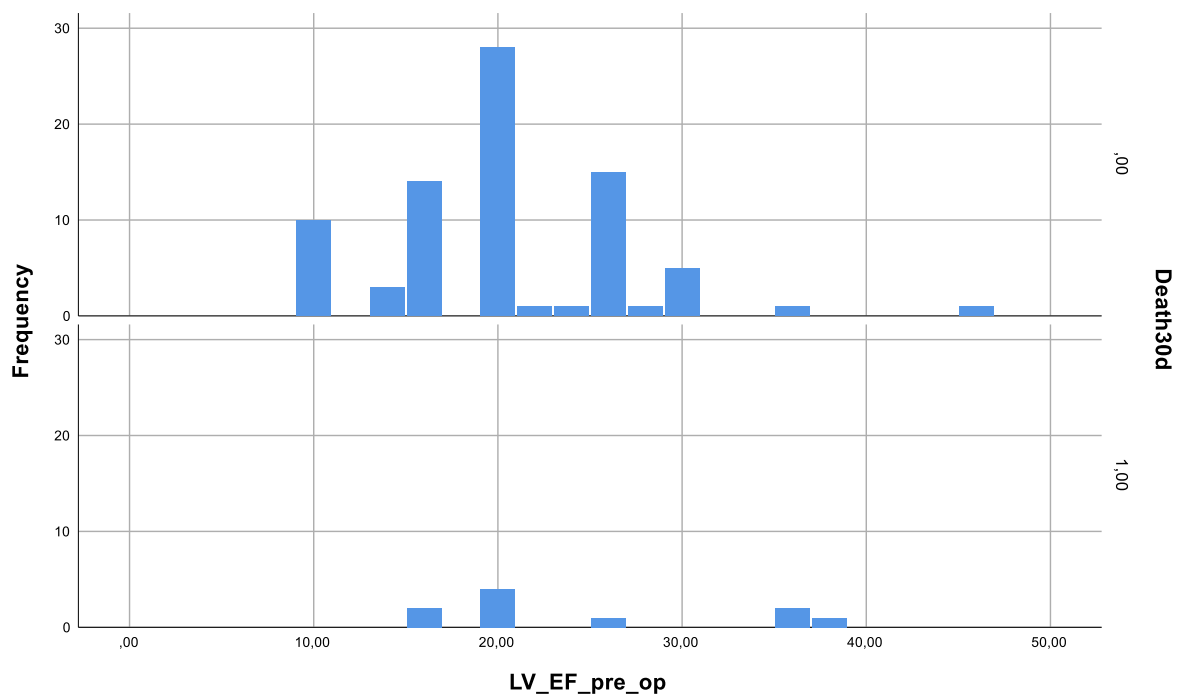


Abb. 17 Histogramm zur Darstellung der Verteilung der präoperativen Werte der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV\_EF\_pre\_op) in Bezug auf das 30-tägige Überleben (Death30d)

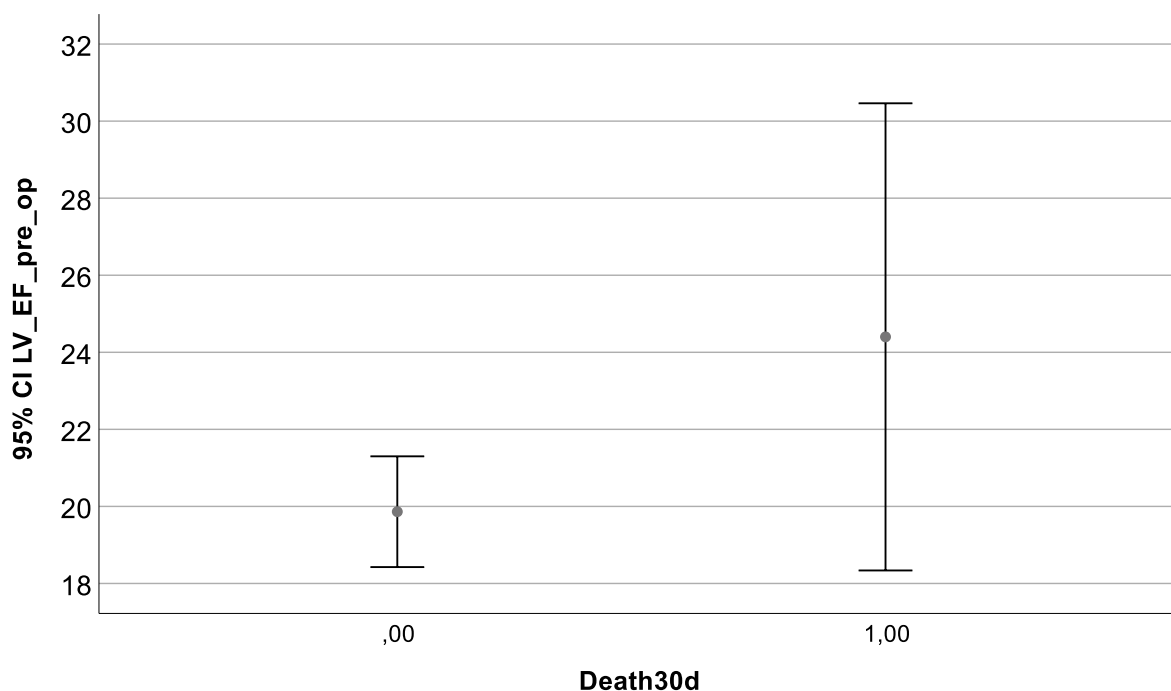


Abb. 18 Boxplotdiagramm zur Darstellung der Verteilung der präoperativen Werte der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV\_EF\_pre\_op) in Bezug auf das 30-tägige Überleben (Death30d) bei einem Konfidenzintervall von 95%.

## 7.6 Vorhersagewahrscheinlichkeit des Risikoscores anhand der ROC Curve

TABELLE 17

Relevante Sensitivitäten und Spezifitäten des Risikoscores für das Überleben 30 Tage nach LVAD Implantation

Positiv, wenn $\geq$	Sensitivität	Spezifität
0,0000000	1,000	1,000
...	...	...
0,1083256	0,667	0,265
...	...	...
0,1580246	0,556	0,235
...	...	...
0,1984302	0,444	0,176
...	...	...
0,2375786	0,333	0,118
...	...	...
0,4442682	0,222	0,015
...	...	...
0,6401954	0,111	0,000
1,0000000	0,000	0,000

## 7.7 Verzeichnis aller Abkürzungen

**TABELLE 18**

**Verzeichnis aller verwendeten Abkürzungen**

<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>USA</b>	Verinigte Staaten von Amerika
<b>VAD</b>	Ventrikuläres Unterstützungssystem
<b>LVAD</b>	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>BTT</b>	Bridge to transplantation
<b>BTC</b>	Bridge to candidacy
<b>DT</b>	Destination therapy
<b>BTR</b>	Bridge to recovery
<b>RHF</b>	Rechtsherzversagen
<b>RV</b>	Rechter Ventrikel
<b>LV</b>	Linker Ventrikel
<b>PAP</b>	Pulmonalarteriendruck
<b>PCWP</b>	Kapillarer Lungenverschlussdruck
<b>ECMO</b>	Extrakorporale Membranoxygenierung
<b>RVAD</b>	Rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
<b>BiVAD</b>	Biventrikuläres Unterstützungssystem
<b>INTERMACS</b>	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
<b>LVEF</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>VO<sub>2</sub> max.</b>	Maximale Sauerstoffaufnahme
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>RVEF</b>	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>RAD</b>	Rechtsatrialer Durchmesser
<b>RVEDD</b>	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
<b>LVEDD</b>	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
<b>TAPSE</b>	Trikuspidale annuläre Ebene der systolischen Exkursion
<b>LA</b>	Linker Vorhof
<b>ZVD</b>	Zentralvenöser Druck
<b>IABP</b>	Intraaortale Ballonpumpe
<b>DLI</b>	Driveline Infektion
<b>NHLBI</b>	National Heart, Lung and Blood Insitute
<b>CMS</b>	Centres for Medicaid and Medicare Services
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>HLM</b>	Herzlungenmaschine
<b>LAD</b>	Linke vordere deszendierende Koronararterie
<b>ICR</b>	Interkostalraum
<b>LT</b>	Linke anteriore Thorakotomie

<b>RA_mean</b>	Mittlerer rechtsatrialer Druck
<b>AST</b>	Aspartat-Aminotransferase
<b>ROC</b>	Receiver Operator Characteristic
<b>MHH</b>	Medizinische Hochschule Hannover
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>PVR</b>	Pulmonaler Gefäßwiderstand
<b>CI</b>	Kardialer Index
<b>NO</b>	Stickoxid
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>HF</b>	Herzversagen
<b>ALIDA</b>	Elektronisches Patientendatensystem der MHH

## 7.8 Verzeichnis aller vorgenommenen Korrekturen

**TABELLE 19**

### Verzeichnis aller vorgenommenen Korrekturen

Alle Abkürzungen wurden im Text bei der ersten Erwähnung ausgeschrieben.

Alle Abkürzungen wurden in einem Verzeichnis aufgelistet (Tabelle 18).

Es wurde hervorgehoben, dass das terminale Herzversagen nur in einem schwer erkrankten Patientenkollektiv durch die LVAD-Implantation behandelt wird.

Im Ergebnisteil wurden die fälschlicherweise eingefügten Standardabweichungen bei Prozentzahlen entfernt.

Abb. 11 bzgl. der Freiheit von einem Pumpenwechsel wurde durch die richtige Kaplan-Meier Kurve ersetzt.

Die fehlenden Messeinheiten in den Tabellen 5-7 und 10 wurden ergänzt.

Unter Punkt 3.1.3 und 3.4 wurde konkretisiert, dass die Rechtsherzkatheteruntersuchung in unserem Kollektiv 2-7 Tage präoperativ durchgeführt wurde.

Der Wert des systolischen Pulmonalarteriendrucks, welcher mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung erhoben wird, wurde aus der echokardiographischen Tabelle 5 gelöscht.

In Abschnitt 2.2 wurde die Erläuterung der technischen Durchführung der Echokardiographie ergänzt.

Im Anhang unter Punkt 7.4 wurde ein Diagramm zur Streuung der mittleren RA-Druckwerte eingefügt.

Unter Punkt 3.4 wurde konkretisiert, wie hoch die erhobenen mittleren RA-Druckwerte sind, wann die Messung präoperativ durchgeführt wurde, wie hoch der Normwert ist.

Unter Abschnitt 4.3 wurde ergänzt, dass der vorgestellte Risikoscore bisher nicht validiert bzw. angewendet wurde und dies eine Aufgabe für das Patientenkollektiv ab Januar 2014 sein könnte.

Unter Punkt 3.3.4 wurde der fehlerhafte Satz, dass 40% der Patienten nach drei Jahren eine VAD-Infektion erlitten, gestrichen. Es gilt der bereits bestehende Satz, dass die Freiheit von Infektion nach drei Jahren 73,2% beträgt.

### 8. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Schmitto, der mir die Bearbeitung dieses Themas ermöglichte.

Ebenso meinem Betreuer, PD Dr. med. Dietmar Böthig, danke ich sehr für all die Arbeit, Mühe und Geduld, die diese Arbeit erforderte, sowie für viele aufbauende Worte, derer es von Zeit zu Zeit bedurfte, Optimismus und Antworten auf alle Fragen, ob persönlich, telefonisch oder per Mail. Diese Betreuung ist nicht selbstverständlich.

Ich danke weiterhin allen Mitarbeitern im Institut für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie.

Mein herzlicher und tiefer Dank gilt meinen Eltern, denen diese Arbeit gewidmet ist. Sie haben mir geholfen zu dem Menschen zu werden, der ich heute bin und haben mir ermöglicht jeden Weg zu gehen, den ich mir ausgesucht habe und ich kann sicher sein, dass sie mich dabei auch weiterhin unterstützen werden. All meine Liebe und Dankbarkeit gehört ihnen.

Ebenso möchte ich meiner Schwester Sabrina danken, die mich stets auf den Boden der Tatsachen zurückholt und mich in ihrer mir völlig entgegengesetzten Art so wunderbar erdet.

Meinen engsten und liebsten Freunden, die mich in schweren Zeiten unterstützen, mich wohlwollend von der Arbeit ablenkten und immer für mich da sind und denjenigen, die sich diese Arbeit durchlesen, korrigieren und beim Layout helfen mussten, sei ebenfalls von Herzen gedankt. Sie sind ein unersetzbarer Teil meines Lebens. Vielen Dank für all die Unterstützung und schönen Momente unserer Freundschaft.

## **10. Erklärung nach §2 Abs. 2 Nr. 7 und 8 der Promotionsordnung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Ergebnisse der ersten 100 Patienten, die mit minimal invasiver Technik ein HeartWare Links-herzunterstützungssystem erhielten.

im Institut für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. J.-D. Schmitto und, bezüglich der statistischen Erhebungen und Berechnungen, von PD Dr. med. D. Böthig ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- und ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

(Isabel Schwäblein)

Hannover, den 14.05.2020