Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Einfluss von spender- und empfänger-spezifischen Parametern auf das kurz- und mittelfristige Outcome nach Herztransplantation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Charlotte Sonja Böttger
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Udo Boeken

Zweitgutacher: Prof. Dr. med. Timo Brandenburger

The important thing is not to stop questioning.

(Albert Einstein)

Publikationsliste

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

1. M.B. Immohr, U. Boeken, F. Mueller, E. Prashovikj, M. Morshuis, **C. Böttger**, H. Aubin, J. Gummert, P. Akhyari, A. Lichtenberg, R. Schramm: Complications of left ventricular assist devices causing high urgency status on waiting list: impact on outcome after heart transplantation, ESC Heart Failure 8 (2), 1253-62 (2021). DOI: 10.1002/ehf2.13188

2. A. Mehdiani, M.B. Immohr, N.F. Sipahi, **C. Boettger**, H. Dalyanoglu, D. Scheiber, R. Westenfeld, H. Aubin, A. Lichtenberg, U. Boeken, P. Akhyari: Successful Heart Transplantation after Cardiopulmonary Resuscitation of Donors, Thoracic and Cardiovascular Surgeon 69 (6) 504-10 (2021). DOI: 10.1055/s-0040-1713351

3. M.B. Immohr, P. Akhyari, **C. Boettger**, A. Mehdiani, H. Dalyanoglu, R. Westenfeld, I. Tudorache, H. Aubin, A. Lichtenberg, U Boeken: Effects of Donor Age and Ischemia Time on Outcome after Heart Transplant: A 10-Year Single-Center Experience, Experimental and Clinical Transplantation 19 (4) 351-8 (2021). DOI: 10.6002/ect.2020.0279

4. M.B. Immohr, A. Mehdiani, A. Albert, **C. Boettger**, H. Dalyanoglu, D. Scheiber, R. Westenfeld, H. Aubin, A. Lichtenberg, P. Akhyari, U. Boeken: Heart transplantation in patients with ventricular assist devices: Impacts of the implantation technique and support duration, Journal of Cardiac Surgery 2, 352 – 359 (2020). DOI: 10.1111/jocs.14392

5. M.B. Immohr, U. Boeken, A. Mehdiani, **C. Boettger**, H. Aubin, H. Dalyanoglu, S. Erbel, D. Scheiber, R. Westenfeld, P. Akhyari, A. Lichtenberg: Use of Organs for Heart Transplantation after Rescue Allocation: Comparison of Outcome with Regular Allocated High Urgent Recipients, Thoracic and Cardiovascular Surgeon 69 (06), 497-503 (2021). DOI: 10.1055/s-0040-1710053

Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Doktorarbeit die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Einfluss verschiedener spender- und empfängerspezifischer Parameter auf postoperative Komplikationen und das Überleben nach Herztransplantation untersucht.
Kardiale Erkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit oder die Herzinsuffizienz, sind angesichts der alternden und stetig zunehmenden Bevölkerung in Deutschland und Europa auf dem Vormarsch. Die Herztransplantation ist der Goldstandard in der Herzinsuffizienz-Therapie.
Die Kohorte umfasst die von September 2010 bis November 2021 am Herzzentrum Düsseldorf transplantierten Patienten (n = 228). Es wurden zunächst spenderspezifische Parameter wie eine kardiopulmonale Reanimation des Spenders vor Organexplantation, die Höhe der Noradrenalindosis des Spenders während des Organspendeprozesses und das Spenderalter in Kombination mit der Gesamtischämiezeit und deren Einfluss auf postoperative Komplikationen und das Überleben untersucht. Des Weiteren wurden empfängerspezifische Parameter und deren Auswirkungen diskutiert. Dazu gehörten der Listungsstatus des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation, die präoperative Therapie mit einem ventrikulären Unterstützungssystem (VAD), der Zeitraum zwischen Implantation des VAD und der Transplantation, die Implantationstechnik des VAD und die zu einer hoch dringlichen Listung führenden, VAD-assoziierten Komplikationen.
Die Ergebnisse zeigten keinen Einfluss der kardiopulmonalen Reanimation des Spenders und der Höhe der Noradrenalindosis des Spenders auf das Überleben und die peri- und postoperativen Komplikationen nach der Herztransplantation. Bei einem Spenderalter höher als 50 Jahre sollte die gesamte Ischämiezeit zur Verbesserung des Überlebens des Empfängers möglichst kurzgehalten werden. Ist der Spender jünger als 50 Jahre, so kann sich das transplantierte Herz vollständig von einer langen Gesamtischämiezeit erholen. Der Listungsstatus des Empfängers vor Herztransplantation, Organakzeptanz via *rescue allocation*-Verfahren, eine präoperative Therapie mit VAD oder der Zeitraum von VAD-Implantation bis Transplantation wirken sich nicht nachteilig auf das Überleben und die postoperativen Komplikationen aus. Besteht die Möglichkeit einer minimalinvasiven Implantationstechnik des VAD, sollte diese der medianen Sternotomie vorgezogen werden, da postoperative Komplikationen so reduziert werden können und sich das Überleben nach HTx verbessert. Die Empfänger mit einer Infektion am VAD und gastrointestinalen Blutungen am VAD zeigen jedoch eine etwas höhere, postoperative Komplikationsrate und ein reduziertes mittelfristiges Überleben. Darüber hinaus ist ein hoch dringlicher Listungsstatus bei VAD-assoziierten Komplikation nicht nachteilig für den Empfänger.
Zusammenfassend konnte der Einfluss einzelner nachteiliger Parameter herausgearbeitet werden.
Eine kardiopulmonale Reanimation des Spenders und eine Vorbehandlung des Spenders mit Noradrenalin in hoher Dosis sollten nicht der alleinige Grund für eine Organablehnung sein. Zudem ist das Zögern bei Organangeboten im Rahmen des *rescue allocation*-Verfahren häufig nicht berechtigt, da trotz vorheriger Ablehnung des Organs von mehreren Zentren keine schlechteren Ergebnisse erzielt werden. Bei einem hohen Spenderalter spielt die gesamte Ischämiezeit eine Rolle, ist der Spender jung, kann diese auch länger als 4 Stunden sein, ohne dass sich Nachteile für den Empfänger ergeben. Bei angestrebtem bridge-to-transplant-Konzept sollte wenn möglich eine minimalinvasive VAD-Implantation erfolgen. Der beste Zeitpunkt für eine Herztransplantation bei VAD-Therapie sollte innerhalb der ersten 3 Monate oder nach 2 Jahren liegen. Ein reduziertes Überleben sowie vermehrt postoperative Komplikationen zeigen die Empfänger, welche aufgrund einer Infektion oder gastrointestinalen Blutung unter laufender VAD-Therapie hoch dringlich gelistet wurden.

Summary

The influence of different donor- and recipient specific parameters on postoperative complications and survival after cardiac transplantation was investigated.

The numerous cases of coronary artery disease or heart failure is rising with regard to the aging and steadily increasing population in Germany and Europe. Heart transplantation is the gold standard in heart failure therapy.

The cohort includes patients transplanted at Herzzentrum Düsseldorf from September 2010 to November 2021 (n = 228). Donor-specific parameters as donor's cardiopulmonary resuscitation before organ harvesting, noradrenaline level during the organ donation process and donor age in combination with total ischemic time as well as their influence on postoperative complications and survival were investigated. Furthermore, recipient-specific parameters and their impact were discussed. This includes recipient's listing status, the preoperative ventricular assist device (VAD) therapy, the duration of VAD therapy, the VAD implantation technique and the VAD-associated complications leading to high-urgent listing.

The results showed no effect of donor cardiopulmonary resuscitation and donor norepinephrine level on outcome after heart transplantation. In case of donor age higher than 50 years, the total ischemia time should be kept as short as possible, otherwise the recipient's survival will be reduced. If the donor is younger than 50 years, the transplanted heart can recover from a long total ischemia time. The recipient's listing status before heart transplantation and organ acceptance via rescue allocation procedure, preoperative therapy with VAD or the duration of VAD therapy do not adversely affect the outcome. If a minimally invasive procedure of VAD may be performed, it should be preferred over median sternotomy, as it can reduce postoperative complications and improve survival after HTx. However, recipients with infection and gastrointestinal bleeding while VAD supported, show a slightly higher complication rate postoperatively and reduced midterm survival. In addition, other VAD-associated complication requiring high urgent status on waiting list are not a disadvantage to the recipients outcome.

In conclusion, the influence of single adverse parameters could be elaborated.

Donor cardiopulmonary resuscitation and donor pretreatment with high-dose norepinephrine should not be the reason for organ rejection. In addition, a hesitation of accepting rescue allocation organs should be justified, despite previous rejection of the organ from several centers. If the donor is younger than 50 years, an extension over 4 hours may be possible without disadvantages for the recipient or an impaired outcome. If possible, a minimally invasive VAD implantation should be preferred, in particular a bridge-to-transplant-concept is aimed. Cardiac transplantation after VAD therapy should be performed within the first 3 months after implantation or after 2 years. Reduced survival as well as increased postoperative complications are shown by recipients who were listed as highly urgent due to infection or gastrointestinal bleeding during ongoing VAD therapy.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	*American College of Cardiology*
ADH	Antidiuretisches Hormon
AIDS	*Acquired immune deficiency syndrome* (erworbenes Immunschwächesyndrom)
AHA	*American Heart Association*
BMI	Body-Mass-Index
BTR	*Bridge to Recovery*
BTT	*Bridge to Transplantation*
BiVAD	*Biventricular Assist Device*
CI	*Cardiac Index* (Herzindex)
CMV	Cytomegalie-Virus
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CRT	*Cardiac resynchronization therapy*
CVVHD	*Continuous veno-venous hemodialysis* (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse)
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DT	*Destination Therapy*
ECMO	*Extracorporeal membrane oxygenation*
ECLS	*Extracorporeal life support*
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	*European Society of Cardiology*
ET	Eurotransplant
FFP	*Fresh Frozen Plasma*
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI-Blutung	Gastrointestinale Blutung
GIT	Gastrointestinaltrakt
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HMWM	Hochmolekulares von-Willebrand-Multimer
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HU	*High urgent* (hoch dringlich)
HRST	Herzrhythmusstörungen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
ICU	*Intensive care unit* (Intensivstation)
IMC	*Intermediate care* Station (Überwachungsstation)
INR	*International Normalized Ratio*

INTERMACS	*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*
ISHLT	*International Society for Heart and Lung Transplantation*
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MIC	Minimalinvasive Chirurgie
MKU	Mechanische Kreislaufunterstützung
NA	Noradrenalin
NT	*Not transplantable* (nicht transplantabel)
NYHA	*New York Heart Association*
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RHK	Rechtsherzkatheteruntersuchung
RVAD	Rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
SPSS	*Superior Performing Software System*
T	*Transplantable* (transplantabel)
TAH	*Total artificial heart* (Totales Kunstherz)
TK	Thrombozytenkonzentrat
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VAD	*Ventricular assist device* (Ventrikuläres Unterstützungssystem)
WHO	*World Health Organization*
WHS	Wundheilungsstörungen

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1. Allgemeines und Epidemiologie der Herzinsuffizienz 1
1.2. Ätiologie und Therapie der Herzinsuffizienz 1

1.2.1. Indikationen zur Herztransplantation 2
1.2.2. Kontraindikationen zur Herztransplantation 3
1.2.3. Herztransplantation 4

1.3. Warteliste, Eurotransplant und DSO 4

1.3.1. Meldung und Verteilung des Organs 5

1.4. Gründe des Organmangels 5
1.5. Medizinische Ablehnungsgründe von Spenderherzen 6
1.6. Linksventrikuläres Unterstützungssystem 6

1.6.1. Indikationen 6
1.6.2. Kontraindikationen 8
1.6.3. LVAD-Systeme und Funktionsweise 8
1.6.4. Implantationstechnik LVAD 10
1.6.5. Komplikationen LVAD-Therapie 10

1.7. Ziel der Arbeit 11

2 Methoden 12

2.1. Auswahl der Patienten 12
2.2. Datenerhebung, Parameter und statistische Analysen 12
2.3. Beschreibung der Stichprobe 15
2.4. Analysen 16

3 Ergebnisse 21

3.1. Analyse 1: CPR des Spenders 21

3.1.1. Organspender 21
3.1.2. Organempfänger 21
3.1.3. Überlebenszeitanalyse 22

3.2. Analyse 2: Noradrenalin-Dosis des Spenders 26

3.2.1. Organspender 26
3.2.2. Organempfänger 26
3.2.3. Überlebenszeitanalyse 27

3.3. Analyse 3: Alter des Spenders und Gesamtischämiezeit 31

3.3.1. Organspender 31
3.3.2. Organempfänger 31
3.3.3. Überlebenszeitanalyse 32

3.4. Analyse 4: Listungsstatus und Organzuteilungsverfahren 36

3.4.1. Organspender 36

3.4.2. Organempfänger ... 36
3.4.3. Überlebensanalyse ... 37
3.5. Analyse 5: Präoperative VAD-Unterstützung des Empfängers ... 41
3.5.1. Organspender ... 41
3.5.2. Organempfänger ... 41
3.5.3. Überlebenszeitanalyse ... 42
3.6. Analyse 6: Zeitraum des Empfängers am VAD vor HTx ... 46
3.6.1. Organspender ... 46
3.6.2. Organempfänger ... 46
3.6.3. Überlebensanalyse ... 47
3.7. Analyse 7: Implantationstechnik des Empfänger-VAD vor HTx ... 51
3.7.1. Organspender ... 51
3.7.2. Organempfänger ... 51
3.7.3. Überlebensanalyse ... 52
3.8. Analyse 8: Komplikationen des Empfängers am VAD bei HU-Listung ... 56
3.8.1. Organspender ... 56
3.8.2. Organempfänger ... 56
3.8.3. Überlebenszeitanalyse ... 57
4 Diskussion ... 63
4.1. CPR des Spenders ... 63
4.2. Noradrenalin-Dosis des Spenders ... 64
4.3. Alter des Spenders und Gesamtischämiezeit ... 65
4.4. Listungsstatus und Organzuteilungsverfahren ... 66
4.5. Präoperative VAD-Unterstützung des Empfängers ... 67
4.6. Zeitraum des Empfängers am VAD vor HTx ... 68
4.7. Implantationstechnik des Empfänger-VAD vor HTx ... 70
4.8. Komplikationen des Empfängers am VAD bei HU-Listung ... 71
5 Limitationen der Analysen ... 73
6 Fazit und Ausblick ... 74
7 Literaturverzeichnis ... 76
8 Danksagung ...

1 Einleitung

1.1. Allgemeines und Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die WHO gab im Jahr 2019 die ischämische Herzkrankheit weltweit als Haupttodesursache an [1]. Auch in Deutschland führen kardiovaskuläre Erkrankungen mit Abstand am häufigsten zum Tode [2]. Viele chronische Herzerkrankungen münden im Endstadium in eine Herzinsuffizienz. Man spricht von einer Herzinsuffizienz, wenn die Herzleistung nicht mehr ausreichend ist, um den Körper mit genügend Sauerstoff und Blut zu versorgen oder wenn ein Patient beispielsweise unter Dyspnoe, Leistungsminderung, Ödemen oder Herzrhythmusstörungen leidet. Es lassen sich unterschiedliche Einteilungen finden. Die Herzinsuffizienz kann je nach Entstehungsort in eine Rechts- oder Linksherzinsuffizienz sowie eine globale Herzinsuffizienz, beide Ventrikel betreffend, eingeteilt werden. Des Weiteren lässt sich nach Dauer der Erkrankung eine akute von einer chronischen Herzinsuffizienz unterscheiden und je nach betroffener Herzphase in eine systolische oder eine diastolische Funktionsstörung unterteilen.
Seit Jahren ist ein deutlicher Anstieg herzinsuffizienter Patienten sowohl in Deutschland als auch weltweit zu verzeichnen. Dies ist nicht zuletzt dem demographischen Wandel in Deutschland und dem steigenden Alter der Bevölkerung geschuldet. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz wird für Deutschland in neueren Studien mit knapp 4 % angegeben, was in absoluten Zahlen ausgedrückt 3,2 Millionen Erkrankte bedeutet [3]. Je älter die betrachtete Population ist, desto höher ist die Prävalenz. Diese beläuft sich bei den über 70-jährigen auf 10 % [4], was im Jahre 2018 etwa 2,6 Millionen Menschen entsprach [5]. Bereits ab einem Alter von 40 Jahren liegt das Lebenszeitrisiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, laut der Framingham Heart Studie [6] bei ca. 20%. Dies bedeutet, dass etwa jeder Fünfte im Laufe des Lebens an dieser Erkrankung und deren Folgen leiden wird.

1.2. Ätiologie und Therapie der Herzinsuffizienz

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz ist vielfältig, die häufigsten Ursachen sind die koronare Herzkrankheit und die arterielle Hypertonie. Des Weiteren führen auch nicht-ischämische Kardiomyopathien, Arrhythmien, angeborene Herzfehler und Erkrankungen des Perikards zu einem insuffizienten Herzen.
Von den behandlungsbedürftigen herzinsuffizienten Patienten leidet die Mehrheit an einer Kardiomyopathie gefolgt von Myokarditiden und angeborenen Vitien.
Aktuell gibt es noch kein allgemeingültiges Modell zur pathophysiologischen Entstehung dieser Erkrankung. Jedoch kommt es in der Regel durch progrediente Schädigung des Myokards zu einer Druck- und / oder Volumenbelastung des Ventrikels und einer resultierenden Verminderung der Ejektionsfraktion, der Auswurfleistung der Ventrikel. Bleibt die Pumpleistung der Ventrikel erhalten, so spricht man von einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion [7]. Auch hier wird der genaue Pathomechanismus noch nicht verstanden.
Um der steigenden Bedeutung der Herzinsuffizienz zu begegnen, werden fortwährend Therapieoptionen entwickelt bzw. verbessert, die das Überleben der Patienten verlängern und die Lebensqualität steigern.
Therapeutisch werden zunächst konservative, medikamentöse und interventionelle Maßnahmen ergriffen, dennoch bleibt die Herztransplantation (HTx) weiterhin der Goldstandard der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz [8].

Im Fokus der medikamentösen Therapie stehen die Behandlung der Ursachen wie Einstellung der arteriellen Hypertonie oder die Behandlung einer Myokarditis. Ist dies nicht ausreichend, so kann ein ventrikuläres Herzunterstützungssystem (VAD) als nächste, invasivere Therapieoption in Betracht gezogen werden. Dieses ist jederzeit verfügbar und akut oft die einzige Option. So können der insuffiziente Ventrikel entlastet, die Kreislauffunktion aufrechterhalten und Endorganschäden vermieden werden. Das erste VAD wurde 1966 von Michael DeBakey in den USA einem Patienten mit Postkardiotomie-Syndrom implantiert [9]. Meist wird ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) benötigt, da in der Mehrzahl der Fälle der linke Ventrikel betroffen ist. Eine VAD-Therapie erfolgt innerhalb von drei Therapiekonzepten: (i) *Bridge-to-transplant* Konzept (BTT, Überbrückung zur HTx), (ii) *Bridge-to-recovery* Konzept (BTR, Überbrückung bis zur Erholung) und (iii) Konzept der *Destination Therapy* (DT, endgültige Therapie). Alle Patienten, die dem BTT Konzept angehören, stehen auf der Warteliste für ein Spenderherz, da akut auftretende Komplikationen immer möglich sind und auch bei unkompliziertem Verlauf am LVAD dieses nur zur Überbrückung der Wartezeit gedacht ist.
Eine Herztransplantation bleibt langfristig die beste therapeutische Option für terminal herzinsuffiziente Patienten. Dies besagen auch die Richtlinien der Bundesärztekammer:
„*Eine Organtransplantation kann medizinisch indiziert sein, wenn Erkrankungen*

- *nicht rückbildungsfähig fortschreiten oder durch einen genetischen Defekt bedingt sind und das Leben gefährden oder die Lebensqualität hochgradig einschränken und*
- *durch die Transplantation erfolgreich behandelt werden können. [10]“*

Die erste erfolgreiche Herztransplantation wurde von Christiaan Barnard 1967 in Südafrika durchgeführt, der Patient überlebte 18 Tage und starb an einer Pneumonie. Seitdem konnte das Überleben der Patienten und der Benefit einer HTx deutlich verbessert werden. Für Transplantationen zwischen den Jahren 2002 und 2008 beträgt das mittlere Überleben aktuell etwa 12 Jahre und es steigt weiter an [11]. Jedoch stagniert die Anzahl der Transplantationen in den letzten Jahren nicht zuletzt aufgrund des Spendermangels. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 339 Herztransplantationen durchgeführt, jedoch standen Ende des Jahres 2020 noch 684 Patienten auf der Warteliste [12, 13].

1.2.1. Indikationen zur Herztransplantation

Die Indikationen zur Herztransplantation beruhen entweder auf einer chronischen oder einer akuten Herzinsuffizienz. Haben die Patienten eine fortgeschrittene Symptomatik, bei der eine milde Belastung nicht ohne ausgeprägte Dyspnoe möglich ist, so befinden die Patienten mindestens in NYHA Stadium III (*New York Heart Association*) und eine Listung zur Herztransplantation sollte in Betracht gezogen werden [10].
Bei häufigen kardialen Dekompensationen, die mindestens zwei oder mehr Hospitalisationen pro Jahr zur Folge haben, oder bei lebensbedrohlichen Arrhythmien, die weder mit einer medikamentösen noch einer interventionellen Therapie behandelt werden können, ist eine HTx ebenfalls indiziert. Besteht eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von unter 20 %, ein Herzindex von kleiner 2 l/min/m^2 oder eine maximale Sauerstoffaufnahme von unter 10 ml/min, so sollte ebenfalls eine Listung zur HTx erfolgen [14].

Ebenso ist bei chronischer Herzinsuffizienz und Gewichtsverlust, Anämie, Hyponatriämie oder Leberdysfunktion eine Herztransplantation indiziert. Zu weiteren Indikationen zählt auch die therapierefraktäre Angina pectoris trotz perkutaner oder chirurgischer Revaskularisation.
Befinden sich Patienten im akuten therapierefraktären kardiogenen Schock trotz Katecholaminpflichtigkeit oder einer einliegenden IABP (intraaortale Ballonpumpe), Impella® Herzpumpe oder ECLS (*extracorporeal life support*), so ist die HTx die einzig lebensrettende Option. Weitere Indikationen sind ein drohendes Rechtsherzversagen oder eine progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum kardiorenalen Syndrom. Bei akutem Lungenödem mit notwendiger Intubation oder steigendem pulmonalarteriellem Druck durch progredientes Linksherzversagen ist ebenfalls eine HTx indiziert [14, 15].
Kardiomyopathien sind nicht nur die häufigste Ursache, die zur terminalen Herzinsuffizienz führt, sondern auch die häufigste Diagnose, die bei der Listung zur Herztransplantation angegeben wird [16]. Innerhalb der Kardiomyopathien macht die dilatative Kardiomyopathie (DCM) den größten Anteil aus, dicht gefolgt von der ischämischen Kardiomyopathie (ICM) [17]. Seltener sind die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die restriktive Kardiomyopathie (RCM) und der kongenitale Herzfehler.
Die DCM tritt in etwa der Hälfte der Fälle idiopathisch auf, die andere Hälfte beobachtet man bei infektiösen Myokarditiden, häufig durch Coxsackie-B-Viren verursacht, bei der Einnahme toxischer Medikamente, Substanzen (Alkohol- oder Drogenabusus) oder Autoimmunerkrankungen [18].
Durch mehrfache Myokardinfarkte und den fortschreitenden Untergang des Myokards durch ein zu geringes Sauerstoffangebot aufgrund verschlossener Koronarien kommt es zur ICM.
Die ätiologische Genese der HCM ist noch nicht geklärt, jedoch haben 50 % der Erkrankten ebenfalls erkrankte Verwandte ersten Grades.
Es wird zwischen der primären und der sekundären RCM unterschieden. Die primäre restriktive Kardiomyopathie in der idiopathischen Form ist eine sporadische Erkrankung. Leiden Patienten an einer immunologischen oder onkologischen Grunderkrankung, so kann eine kardiale Amyloidose auftreten und eine sekundäre restriktive Kardiomyopathie verursachen [19].

1.2.2. Kontraindikationen zur Herztransplantation

Aufgrund bestimmter Umstände oder Komorbiditäten kann eine Herztransplantation kontraindiziert sein. Zuvor ist auszuloten, welchen Gesundheitszustand der Patient vor HTx hat: Kann er die Operation überleben oder ist er zu geschwächt für einen ausreichenden Benefit durch ein neues Organ?
Als absolute Kontraindikationen gelten eine Malignomerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre ohne Möglichkeit zur Remission oder eine irreversible hepatische oder pulmonale Erkrankung. Ebenso ist bei fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung ohne gleichzeitige Listung zur Nierentransplantation oder irreversibel erhöhtem pulmonalarteriellem Druck (PVR > 4 Wood Einheiten) mit dem Risiko des akuten Rechtsherzversagens postoperativ eine HTx kontraindiziert. Eine weitere Kontraindikation ist eine systemische Erkrankung wie AIDS mit opportunistischen Infektionen [20].
Zu den relativen Kontraindikationen zählen schwere vaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen, akute Infektionen (ohne LVAD-assoziierte Infektionen), systemische Multiorganerkrankungen, schweres Übergewicht, Kachexie oder akute Lungenarterienembolien. Fortwährender Alkohol- und Drogenabusus, schwere psychische Erkrankungen und fehlende Compliance gelten ebenfalls als Kontraindikationen [10]. Ein aktiver Lupus erythematodes oder eine Sarkoidose zählen außerdem

zu den relativen Kontraindikationen. Sind die Patienten älter als 70 Jahre, so ist eine Transplantation häufig sehr risikoreich und es muss individuell abgewogen werden, ob diese im Rahmen des *old-to-old*-Konzepts sinnvoll und möglich ist [14, 20, 21].

1.2.3. Herztransplantation

Zur Implantation der Spenderherzen werden am Herzzentrum Düsseldorf sowohl die bicavale als auch die biatriale Implantationsmethode genutzt.
Die biatriale Methode wird auch die Methode nach Lower und Shumway genannt, siehe Abb. 1 (links). Hier werden die Vorhöfe des Spenders und Empfängers anastomosiert und es wird dadurch die Schwierigkeit der getrennten cavalen Anastomose vermieden. In seltenen Fällen kann es jedoch zu einer Asymmetrie in der Vofhofhöhle kommen, welche zu Klappeninsuffizienzen führen kann, außerdem können durch die Nähe des Sinusknotens zur Naht Arrhythmien entstehen.
Bei der bicavalen Methode wird der rechte Vorhof belassen, siehe dazu Abb. 1 (rechts). Nach der Pulmonalvenenanastomose erfolgt die obere und untere cavale Anastomosierung und nachfolgend die Pulmonalarterien- und Aortenanastomose [22].

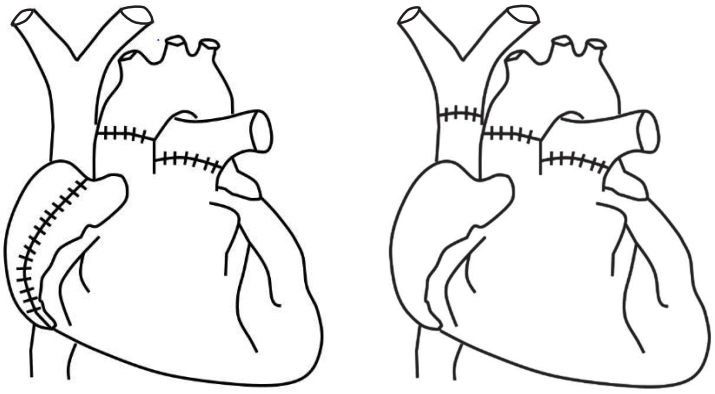

Abb. 1: Techniken der Herztransplantation, modifiziert nach [23]

1.3. Warteliste, Eurotransplant und DSO

Die Vergabe von postmortalen Spenderorganen ist in Deutschland über die Stiftung Eurotransplant geregelt. Diese organisiert die Verteilung von Organen landesweit sowie in sieben weiteren Ländern (Niederlande, Belgien, Slowenien, Kroatien, Luxemburg, Österreich und Ungarn).
Durch die zentrale Vergabe über mehrere Länder hinweg kann der Spenderpool deutlich vergrößert und die Chance, passende Spender und Empfänger zusammenzubringen, erheblich erhöht werden. Deutschland akzeptiert und transplantiert wesentlich mehr Organe, als es explantiert und zur Verfügung stellt - trotz eines bestehenden Länderausgleichs bei unterschiedlichen Anzahlen an Spenderorganen [24].
Die landesweite Organisation und Koordination des Organspendeprozesses im Rahmen des nationalen Transplantationsgesetzes übernimmt die Deutsche Stiftung Organspende (DSO) mit Hauptsitz in Frankfurt am Main [25].

Über die Aufnahme auf eine Warteliste entscheidet das jeweilige Transplantationszentrum [10]. Um auf die Warteliste für ein Spenderherz gesetzt zu werden, müssen die Patienten bestimmte Kriterien erfüllen und eine Reihe von Untersuchungen durchlaufen. Die Wartezeit kann zwischen wenigen Wochen bis hin zu Jahren betragen.
Der Listungsstatus auf der Warteliste gibt Aussage über die Dringlichkeit einer benötigten Organspende. So sind die meisten Patienten „T" gelistet, das bedeutet, sie sind transplantierbar und elektiv gelistet. Ist die Dringlichkeit eines Eingriffs hoch, weil sich der Patient in einem kritischen Zustand befindet, wird eine HU-Listung in Betracht gezogen. Dafür sind weitere Untersuchungen und ein zusätzlicher Antrag nötig, der von einer Expertengruppe in einem Auditverfahren genehmigt oder abgelehnt wird. Ist aufgrund von Kontraindikationen zum aktuellen Zeitpunkt eine HTx nicht möglich - aber langfristig die einzige Therapieoption-, so können die Patienten „NT" (nicht transplantierbar) gelistet werden.

1.3.1. Meldung und Verteilung des Organs

Wird ein Organspender bei Eurotransplant (ET) gemeldet, so wird ein Spenderbericht (*Donor report*) erstellt. Die digitalen Empfängerlisten bei Eurotransplant werden nach einem passenden Spenderprofil durchsucht und es ergibt sich eine Rangfolge, wem das Spenderorgan zuerst angeboten wird. Dies erfolgt unter Rücksichtnahme auf die Allokationskriterien. Die Entscheidung, ob ein Organ akzeptiert oder abgelehnt wird, trifft das Transplantationszentrum. Wird das Organ vom primären Zentrum abgelehnt, so wird es dem nächsten Patienten in der Rangfolge von ET angeboten. Wird ein Organ von mindestens zwei Zentren aus verschiedensten Gründen abgelehnt und droht somit der Verlust des Spenderorgans, wird es im Rahmen des *rescue allocation*-Verfahren (Zuteilung in der beschleunigten Vermittlung) den Zentren im näheren Umkreis (etwa 200 km) angeboten. Gibt es einen oder mehrere passende Empfänger, so erhält das Spenderorgan das Zentrum, welches am schnellsten zusagt [20].

1.4. Gründe des Organmangels

Aktuell sterben in Deutschland innerhalb des ersten Jahres etwa 13 % der Patienten, die auf der Warteliste stehen [26]. Dies lässt sich vorrangig auf ein Missverhältnis von Organangebot und -nachfrage zurückführen. Die Gründe für zu lange Wartelisten und zu wenige Organspender in Deutschland sind folgende:
Erstens sind in Deutschland die Organvergabe, Organentnahme und Vermittlung gesetzlich durch das Transplantationsgesetz (§ 16 TPG) geregelt, das von der Bundesärztekammer sowie der Ständigen Kommission Organtransplantation erarbeitet wurde. Dort sind Regelungen für die postmortale Spende und die Spende zu Lebzeiten verankert. Prinzipiell darf jeder Mensch in Deutschland spenden. Bei der postmortalen Organspende gilt die sogenannte erweiterte Zustimmungslösung, das heißt, eine Spende darf nur erfolgen, wenn der Verstorbene zu Lebzeiten eingewilligt hat. Dies ist nach Vollendung des 16. Lebensjahrs möglich. Wurde keine Entscheidung getroffen, liegt diese post mortem bei den nächsten Angehörigen des Verstorbenen.
Andere Regelungen wie die Widerspruchslösung gelten beispielsweise in den Niederlanden. Dort ist grundsätzlich jeder Organspender, es sei denn, es wurde zu Lebzeiten ausdrücklich widersprochen.
Im Juni 2019 wurde dem Bundestag ein Gesetzesentwurf zur doppelten Widerspruchslösung präsentiert. Dieser fand jedoch keine Mehrheit, weshalb weiterhin die Entscheidungslösung gilt. Es

wurde im Januar 2020 das „*Gesetz zur Stärkung der Entscheidungsbereitschaft bei der Organspende*“ im Bundestag verabschiedet [27].
Ein zweiter Grund liegt in den existierenden Strukturen in den Krankenhäusern. Zwar gibt es in den meisten medizinischen Zentren inzwischen festgelegte Koordinatoren oder Ansprechpartner, die ein Organangebot von ET kompetent bewerten und annehmen bzw. ablehnen können, jedoch fehlt es an spezialisiertem Personal und oftmals ausreichendem Budget, um die Transplantation durchführen zu können.
Drittens werden Organe aus medizinischen Gründen, die sowohl den Spender als auch den Empfänger betreffen können, abgelehnt. Die Entscheidung über eine Ablehnung muss jedoch sorgfältig getroffen werden, da die Organe in diesem Fall für eine Transplantation nicht mehr zur Verfügung stehen. Dies betrifft rund 33 % der angebotenen Organe [28].

1.5. Medizinische Ablehnungsgründe von Spenderherzen

Die Ablehnung eines Organs kann viele Gründe haben. Dies können Faktoren wie eine humane Leukozytenantigen (HLA)-Inkompatibilität, ein unpassendes Größenverhältnis zwischen Spender und Empfänger, eine hohe Diskrepanz im Alter oder eine leichte koronare Herzerkrankung des Spenders sein. Jedoch spielen häufig auch rein spenderspezifische Faktoren, wie eine stattgehabte kardiopulmonale Reanimation (CPR) des Spenders vor Organentnahme, eine Rolle. Etwa 51 % der reanimierten Spenderherzen wurden nach einer Studie von Smits et al. im Jahr 2012 aus diesem Grund abgelehnt [16].
Zudem wird eine hohe Dosis Katecholamine zur Stabilisierung des Kreislaufs als Ablehnungsgrund angegeben oder das Alter des Spenders in Kombination mit einer langen zu erwartenden Ischämiezeit. Der Listungsstatus des Empfängers spielt ebenfalls eine Rolle. Viele Zentren haben Vorbehalte, ein Organangebot im Rahmen eines *rescue-allocation-Verfahren* zu akzeptieren, welches zuvor von mindestens zwei Zentren neben dem Primärzentrum abgelehnt wurde.
Weitere Einflussfaktoren auf empfängerspezifischer Seite sind der klinische Zustand des Empfängers und eine vor Transplantation bereits vorhandene mechanische Kreislaufunterstützung (MKU) in Form eines ventrikulären Unterstützungssystems (VAD) oder einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (va-ECMO). Ob die Dauer einer präoperativen VAD Unterstützung einen Einfluss auf das Outcome nach Transplantation hat, wurde noch nicht untersucht [29].

1.6. Linksventrikuläres Unterstützungssystem

1.6.1. Indikationen

Bessert sich der Allgemeinzustand des Patienten nicht unter konventioneller Therapie und bleiben Symptome wie Ruhedyspnoe, Ödemen, chronischer Müdigkeit oder Palpitationen [30] bestehen, kann über die Implantation eines Herzunterstützungssystems nachgedacht werden.
Aufgrund des fortbestehenden Mangels an Spenderorganen nimmt die Anzahl der LVAD-Implantationen stetig zu – so auch am Herzzentrum Düsseldorf. Innerhalb der letzten Jahre hat zudem das komplikationslose Überleben am LVAD stetig zugenommen. Dies liegt unter anderem in der minimalinvasiven Technik begründet, die durch die fortschreitende Miniaturisierung der LVAD und der stromversorgenden Kabel ermöglicht wird. Zudem nehmen die Haltbarkeit und Zuverlässigkeit der Geräte zu.

Nachfolgend sind die detaillierten Indikationsstellungen aufgelistet. Aufgrund der multiplen Indikationen wird in der Regel eine Entscheidung entweder aufgrund des klinischen Zustands des Patienten oder aufgrund der hämodynamischen Situation des Patienten und / oder anhand des Therapiekonzepts getroffen [31].

Indikationsstellung anhand des klinischen Zustands

Um die Notwendigkeit eines Herzunterstützungssystems zu bewerten, steht der klinische Zustand des Patienten im Vordergrund. Die Indikationsstellung für eine LVAD-Implantation kann mit der Einordnung in ein INTERMACS-Profil erfolgen, siehe Tabelle 1. INTERMACS (*interagency registry for mechanically assisted circulatory support*) ist ein US-amerikanisches Register von Patienten, die ein VAD erhalten haben. Durch die Zuordnung zu einem INTERMACS-Profil kann der Zeitraum ermittelt werden, in dem eine LVAD-Implantation erfolgen sollte.

Profil		Dringlichkeit LVAD	Beschreibung
INTERMACS	1	hoch dringlich	Patienten in lebensbedrohlichem, hochakutem Zustand, eine IABP und hohe Dosen von Katecholaminen sind nicht ausreichend zur Kreislaufstabilisierung
INTERMACS	2	innerhalb von Tagen	stabiler Kreislauf mit medikamentöser Maximal-therapie und ggf. Unterstützung durch eine IABP
INTERMACS	3	innerhalb von Wochen/Monaten	stabiler Kreislauf mit dauerhafter, medikamentöser Therapie
INTERMACS	4	innerhalb von Wochen/Monaten	zeitweise ist ein Pausieren der medikamentösen Therapie möglich und ein stabiler Kreislauf gewährleistet
INTERMACS	5	flexibel	Beschwerden bei geringer Belastung
INTERMACS	6	flexibel	Beschwerden bei mittlerer Belastung
INTERMACS	7	nicht notwendig	klinische Beschwerdefreiheit

Tabelle 1: INTERMACS - Klassifikation, modifiziert nach Boeken et al. (2017) [31] und Stevenson et al. (2009) [32]

Indikationsstellung anhand der hämodynamischen Situation:

Des Weiteren können Hämodynamik-Parameter als Indikation zur LVAD-Implantation herangezogen werden. Diese sind: (i) Kreislaufstabilität und systolischer Blutdruck kleiner 80 mmHg, (ii) *Cardiac Index* kleiner 2 l/min/m^2 oder (iii) pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) größer 20 mmHg. Liegt ein stabiler Kreislauf vor, obwohl einer der Parameter zutrifft, ist individuell über den Profit eines LVAD zu entscheiden.

Indikationsstellung anhand eines Therapiekonzepts:

Wie bereits erwähnt, kann ein LVAD innerhalb verschiedener Konzepte implantiert werden.

- ***Brigde to decision*-Konzept**: Patienten, die sich hochakut in einem kardiogenen Schock befinden, brauchen schnellstmöglich ein stabiles Herzkreislaufsystem und eine ausgeglichene Endorganperfusion. Eine Re-Evaluation erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt.

- ***Brigde to recovery*-Konzept**: Dies dient der Überbrückung bis zur Erholung des Myokards und der regelrechten Auswurfleistung des linken Ventrikels, beispielsweise für Patienten mit fulminanter Myokarditis oder nach multiplen ischämischen Infarkten.
- ***Bridge to transplant*-Konzept**: Das LVAD überbrückt den Zeitraum bis ein passendes Spenderogan verfügbar ist. Das Risiko für ein frühzeitiges Versterben auf der Warteliste soll minimiert werden. Knapp 60 % der Implantationen werden unter diesem Therapiekonzept vorgenommen [33].
- ***Destination therapy*-Konzept**: die LVAD-Implantation ist die letzte Therapieoption. Diese Patienten stehen aufgrund von Kontraindikationen nicht auf der Warteliste für ein Spenderherz. Etwa 40 % aller LVAD-Implantierten unterliegen diesem Therapiekonzept [7, 33, 34].

1.6.2. Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen gegen eine LVAD-Implantation gibt es kaum, da die Patienten ohne eine mechanische Kreislaufunterstützung eine deutlich reduzierte Lebenserwartung haben. Einzig aktive Blutungen, z.B. gastrointestinal oder cerebral, verbieten aufgrund der notwendigen Antikoagulation die Implantation eines LVAD.
Bei den relativen Kontraindikationen ist der Nutzen eines LVAD individuell abzuwägen. Ist die Operabilität des Patienten fraglich und die Überlebenswahrscheinlichkeit auch ohne kardiale Erkrankung deutlich reduziert, wie beispielsweise bei einer Malignomerkrankung oder bei schweren pulmonalen, hepatischen oder vaskulären Erkrankungen, so gilt ein sorgfältiges Abwägen.
Schwere psychiatrische Erkrankungen und Incompliance, wie fortgeführter Nikotin-, Alkohol- oder Drogenkonsum, schließen eine LVAD-Implantation meistens aus, da es engmaschiger und regelmäßiger postoperativer Kontrolluntersuchungen bedarf, die diese Patientengruppe in der Regel nicht gewährleisten kann.
Akute Kontraindikationen sind ein frischer Infarkt, Thromben in den Ventrikeln und eine akute Endokarditis. Außerdem ist ein LVAD kontraindiziert, wenn maligne kardiale Tumore oder maligne Arrhythmien vorliegen, solche die einen Bewusstseinsverlust oder eine Reanimation nach sich ziehen. Es ist essenziell, eine Aortenklappeninsuffizienz, eine Mitralklappenstenose sowie einen atrialen oder ventrikulären Septumdefekt vor oder gemeinsam mit der LVAD-Implantation zu beheben, um die einwandfreie Funktion zu gewährleisten [34].

1.6.3. LVAD-Systeme und Funktionsweise

Die am häufigsten implantierten Systeme am Herzzentrum Düsseldorf sind das HeartMate II®, HeartMate III® und das HeartWare®. Aktuell wird jedoch nur noch das HeartMate III® produziert und implantiert.
Ein LVAD ist grundsätzlich aus einem intra- und einem extrakorporalen Anteil aufgebaut.
Der extrakorporale Teil unterscheidet sich je nach LVAD-Modell nur unwesentlich. Dieser besteht aus der transkutanen Driveline, die der Stromversorgung dient, einer Controllereinheit, die die Drehzahl der Pumpe reguliert und den Pumpenfluss aufzeichnet, und Akkumulatoren oder einem Anschluss für ein Netzkabel. Der Aufbau ist schematisch in Abb. 2 dargestellt.
Der intrakorporale Teil des LVAD ist die Pumpe. Diese setzt sich zusammen aus einer Einflusskanüle (Inflow-Graft), die in den linken Ventrikel eingenäht wird, einer Einheit zur

Weiterleitung des Blutes, wie einem Rotor oder einem Impeller, und der Ausflusskanüle (Outflow-Graft) zur Ausleitung des Blutes in die Aorta ascendens.

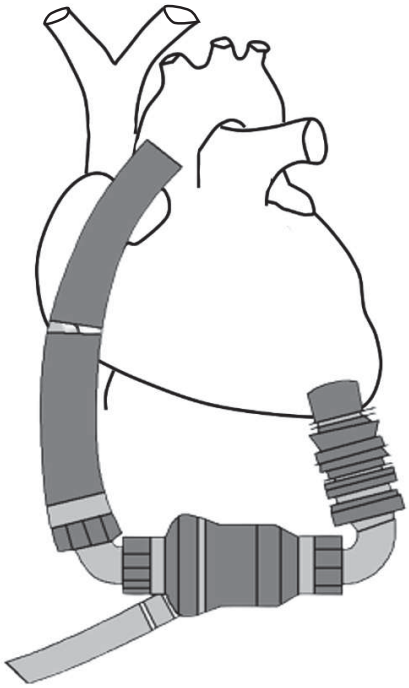

Abb. 2: Schematische Darstellung eines LVAD, modifiziert nach [35]

Die meisten heutzutage eingesetzten LVADs erzeugen einen kontinuierlichen und damit nicht-pulsatilen Fluss. Ältere Modelle mit einen pulsatilen Fluss zählen zu den Volumenverdrängungs-pumpen, die häufiger zum Einsatz kommen, wenn zusätzlich zum LVAD, aufgrund einer Stenose oder Insuffizienz, noch Herzklappen implantiert werden müssen [31, 36], diese spielen jedoch heutzutage keine Rolle mehr.

Das HeartMate II® gehört zur 2. Generation der linksventrikulären Unterstützungssysteme. Im Jahr 2000 erfolgte die erste Implantation in Israel, 2010 wurde das HeartMate II® auch für die Destination-Therapie zugelassen [31].

Das HeartMate III® und das HeartWare® zählen zur 3. Generation der LVADs. Beide arbeiten mit Zentrifugalpumpen, die dafür sorgen, dass der Blutfluss durch die Pumpe die Richtung innerhalb der Pumpe ändert und in eine andere Achse umgeleitet wird.

Das HeartWare® System wurde 2006 erstmals in Wien implantiert. Die Pumpe kann vollständig intraperikardial implantiert werden. Das Rechtsherzversagen, eine häufige postoperative Komplikation, tritt so deutlich seltener auf [31, 37]. Dieses System wird aktuell nicht mehr verwendet.

Das erste HeartMate III® wurde 2014 an der Medizinischen Hochschule Hannover implantiert. Seit 2015 ist das System auch im Rahmen des BTT, BTR und DT Konzepts zugelassen.

Das HeartMate III® wird intraperikardial implantiert. Aufgrund der kleinen Größe und der intraperikardialen Implantation ist keine intraabdominelle Tasche nötig, so werden weitere intra- und postoperative Komplikationen reduziert, wie Bluttransfusionen und Infektionen [38].

1.6.4. Implantationstechnik LVAD

Möglich sind zwei Implantationstechniken, die Standardtechnik der medianen Sternotomie oder minimalinvasive Techniken.
Bei der medianen Sternotomie erfolgt die vollständige Durchtrennung des Sternums in der Längsachse. Die Ausleitung des stromversorgenden Kabels, der Driveline, erfolgt meist über den Bauchraum nach extrakorporal.
Bei den minimalinvasiven Operationen wird das Sternum nicht vollständig durchtrennt. Bei der gängigsten Technik wird der obere Teil des Sternums, etwa ein Drittel, eröffnet sowie ein zweiter seitlicher, interkostaler Zugang submammär linksseitig geschaffen. Danach wird das LVAD in den Apex über einen Haltering eingenäht. Neben dem kosmetischen Aspekt birgt diese Technik einige weitere Vorteile, wie die Reduktion von Infektionen postoperativ und Blutungen intra- und postoperativ, insbesondere wenn eine spätere HTx noch in Betracht gezogen wird. Des Weiteren wurde aufgrund der Integrität des Perikards eine geringere Inzidenz eines postoperativen Rechtsherzversagens beobachtet. Denn kommt es zum postoperativen Rechtsherzversagen, dann wird häufig eine temporäre Rechtsherzunterstützung (RVAD) benötigt [31, 33].

1.6.5. Komplikationen LVAD-Therapie

Mit der Implantation eines LVAD können nicht nur intraoperative, sondern auch eine Reihe postoperativer Komplikationen auftreten.
Im Hinblick auf die Ätiologie der Komplikationen wird grundlegend zwischen solchen unterschieden, die die Funktion des LVAD beeinträchtigen (Typ 1) und nicht primär beinträchtigen (Typ 2). Zum ersten Typ zählen thromboembolische Ereignisse, wie Pumpenthrombosen, oder technische Störungen am Gerät, z.B. ein Bruch der stromversorgenden Driveline oder ein Totalausfall des Batterieaggregats. Der zweite Typ beinhaltet Infektionen, neurologische Komplikationen und (GI)-Blutungen.

Die Maximalversion eines **thromboembolischen Ereignisses** ist die Pumpenthrombose, die Ursache ist multifaktoriell. Tritt diese Komplikation ein, so kommt es zu einer akuten Thrombose innerhalb des LVAD-Systems. Die regelrechte Funktion des LVAD ist nicht mehr gewährleistet und stellt somit eine lebensbedrohliche Situation für den Patienten dar. Die Inzidenz der Pumpenthrombose wird bei den älteren Modellen mit 7 - 12 % angegeben und konnte aufgrund neuer technischer Entwicklungen um 90 % beim HeartMate III® reduziert werden [39]. Entstehen kann eine Thrombose aufgrund des LVAD selbst und durch die veränderte Blutzusammensetzung. Kommt Blut in Kontakt mit fremden Oberflächen, so lagern sich Gerinnungsfaktoren des Blutes dieser Oberfläche auf und es kommt zur Aktivierung der plasmatischen Gerinnung [40]. Generell können mögliche Risikofaktoren für eine Pumpenthrombose das LVAD an sich, den Patienten oder das Management betreffen [31]. Auch nach einer erfolgreichen medikamentösen Behandlung einer Pumpenthrombose ist die Rezidivrate weiterhin hoch und beträgt etwa 20 % [41].
Infektionen am LVAD können lokal begrenzt oder systemisch sein. Am häufigsten sind Driveline-Infektionen, gefolgt von Infektionen der intrathorakalen LVAD-Tasche und systemischen Infektionen [42]. Etwa ein Drittel der Patienten erleidet im Laufe der LVAD-Therapie eine ernsthafte Infektion. Am häufigsten sind solche mit Keimen der Hautflora und zunehmend mit gram-negativen Bakterien, wie MRGN (multiresistant gramnegative bacteria) [43, 44]. Infektionen sind verbunden mit hoher Morbidität und führen daher häufig im Verlauf zu einer HU-Listung.

Ebenso sind **neurologische Komplikationen** zu nennen. Dazu zählen intrakranielle Akutpathologien, wie ein Apoplex, eine intrazerebrale Blutung oder eine Subarachnoidalblutung. Darüber hinaus können auch Krampfanfälle auftreten [45]. Nach dem INTERMACS-Jahresreport von 2017 ist der Apoplex die häufigste Todesursache am LVAD im postoperativen Zeitraum von einem halben Jahr und zwei Jahren [46].
Weitere Komplikationen, welche nicht die Pumpenfunktion an sich beeinträchtigen, sind die LVAD-assoziierten **Blutungen**, die intra- oder postoperativ auftreten, deren genauer Pathomechanismus noch nicht geklärt ist. Bei nahezu allen LVAD-Patienten, mit einem LVAD mit kontinuierlichem Fluss, kommt es zu einem Mangel an hochmolekularen von-Willebrand-Multimeren (HMWM). So werden Thrombozytenaggregationen gehemmt, insbesondere in Gebieten mit hohen Scherkräften, und es kommt zu Blutungen. Durch den zunehmenden Einsatz immer kleinerer Geräte und minimalinvasiverer Verfahren, treten intraoperative Blutungskomplikationen wie beispielsweise eine Ruptur des Perikards nur noch selten auf [47]. Bei postoperativen Blutungen ist meist aufgrund der systemischen Antikoagulation der Gastrointestinaltrakt (GIT) oder die Nasenschleimhaut betroffen. Es müssen in Zukunft weitere Faktoren herausgearbeitet werden, um das individuelle Blutungsrisiko zu bestimmen [31].
Darüber hinaus kann es nach LVAD-Implantation zu einem **Rechtsherzversagen** kommen. Die Inzidenz beträgt etwa 5 - 13 % [48, 49]. Die Genese ist multifaktoriell und neben bestehenden präoperativen Risikofaktoren kann beispielsweise der erhöhte linksventrikuläre und systemische Fluss durch das LVAD, zu einem Rechtsherzversagen führen [50]. Es Risikofaktoren sind der präoperativ, schwere kardiogene Schock mit begleitendem Lungenödem oder Multiorganversagen, eine präoperative schlechte rechtsventrikuläre Funktion und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen [51].
Zuletzt sind **Herzrhythmusstörungen** zu erwähnen, die häufig postoperativ auftreten. Kardiale Rhythmusstörungen sind bei vorgeschädigtem Myokard und nach herzchirurgischen Eingriffen keine Seltenheit. Neben den chronischen, strukturellen Erkrankungen des Herzens gibt es auch akute Veränderungen, die zu einer Arrhythmie führen können.

1.7. Ziel der Arbeit

Zur weiteren Verbesserung der Ergebnisse nach HTx, d.h. einer Reduktion der Mortalität ebenso wie der Morbidität, ist es unbedingt erforderlich, den Einfluss von spezifischen, spender- und empfängerseitigen Parametern auf das Überleben und peri- und postoperative Komplikationen nach HTx detailliert zu untersuchen. Hierdurch kann es gelingen, den Spenderpool zu vergrößern und dadurch die Wartezeiten auf ein Organ für die Patienten zu verkürzen.
Ziel dieser Arbeit ist es, die Relevanz von spenderspezifischen Kriterien, die bisher häufig aufgrund von medizinischen Gründen zu einer Ablehnung eines Organangebots geführt haben, sowie den Einfluss von empfängerspezifischen Parametern auf das Überleben nach Herztransplantation sowie die möglichen postoperativen Komplikationen zu analysieren.

2 Methoden

2.1. Auswahl der Patienten

Am Herzzentrum Düsseldorf wurden zwischen dem 29.09.2010 und dem 30.11.2021 228 Patienten herztransplantiert, siehe Abb. 3. Diese retrospektive Analyse befasst sich mit möglichen prä- und intraoperativen Parametern, die das *Outcome* der Patienten beeinflussen. Alle Patienten, die seit der Wiederaufnahme des Transplantationsprogramms im Jahre 2010 ein Spenderherz erhalten haben, wurden in dieser Arbeit berücksichtigt.
Die präoperative Evaluation zur HTx-Listung, die postoperative Versorgung sowie die ambulanten Kontrollen wurden am Herzzentrum Düsseldorf oder bei weiteren externen Kooperationspartnern durchgeführt.
Die Nachsorgeuntersuchungen wurde regelmäßig, alle drei bis sechs Monate, bei allen Empfängern durchgeführt. Der längste Beobachtungszeitraum innerhalb der Studienkohorte beträgt 4090 Tage.
Ein positives Ethikvotum der Heinrich-Heine-Universität liegt vor (Studiennummer: 4567).

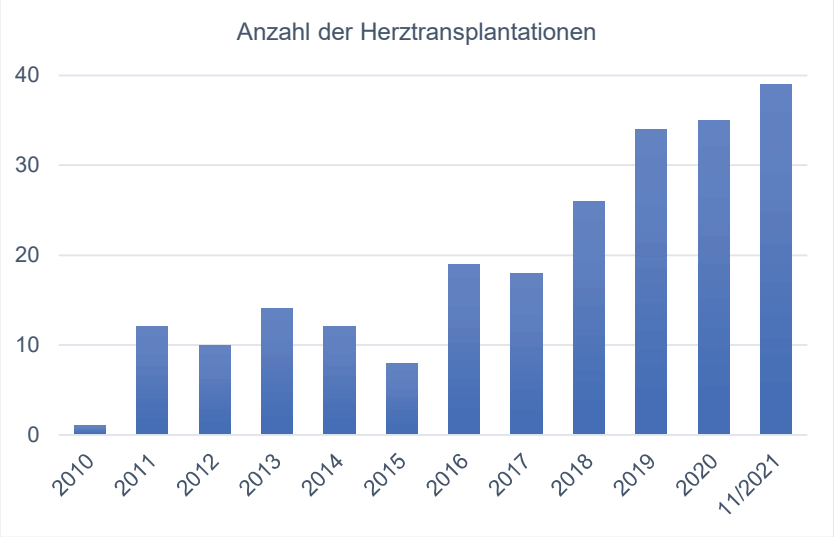

Abb. 3: Herztransplantationen pro Jahr seit 2010 am Herzzentrum Düsseldorf

2.2. Datenerhebung, Parameter und statistische Analysen

Zu den analysierten Daten zählen spender- und empfängerbezogene Daten. Diese wurden zu maximal vier Zeitpunkten erhoben: präoperativ, intra- und perioperativ, postoperativ und ein Jahr nach stattgehabter HTx. Die Parameter sind in Tabelle 2 aufgelistet:

Variablen

Spender

- Alter in Jahren (y)
- Männliches Geschlecht in Prozent (%)
- Größe in Zentimetern (cm)
- Gewicht in Kilogramm (kg)
- Body Mass Index (BMI) in Kilogramm/Körpergröße^2 (kg/m^2)
- Blutgruppe (0, A, B, AB) in Prozent (%)
- Lungenentnahme bei Organspende in Prozent (%)
- Laborparameter
  - Cytomegalievirus Immunglobulin G (CMV IgG) positiv in Prozent (%)
  - Cytomegalievirus Immunglobulin M (CMV IgM) positiv in Prozent (%)
  - Natrium in Millimol/Liter (mmol/l)
    - Minimum
    - Letzte Messung
  - Kalium in Millimol/Liter (mmol/l)
    - Minimum
    - Letzte Messung
- Noradrenalindosis (NA) in Mikrogramm NA/Kilogramm KG/Minute (µg/kg/min)
  - Maximum
  - Letzte Dosis
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) in Prozent (%)
- Anamnese
  - Arterielle Hypertonie in Prozent (%)
  - Diabetes mellitus in Prozent (%)
  - Nikotinabusus in Prozent (%)
  - Drogenabusus in Prozent (%)
- Todesursache
  - Hypoxischer Hirnschaden in Prozent (%)
  - Intrakranielle Blutung in Prozent (%)

Empfänger

Präoperativ

- Alter in Jahren (y)
- Männliches Geschlecht in Prozent (%)
- Größe in Zentimetern (cm)
- Gewicht in Kilogramm (kg)
- Body Mass Index (BMI) in Kilogramm/Körpergröße^2 (kg/m^2)
- Blutgruppe (0, A, B, AB) in Prozent (%)
- Laborparameter
  - Cytomegalievirus Immunglobulin G (CMV IgG) positiv in Prozent (%)
  - Cytomegalievirus Immunglobulin M (CMV IgM) positiv in Prozent (%)
  - Kreatinin in Milligramm/Deziliter (mg/dl)
  - Hämoglobin in Gramm/Deziliter (g/dl)
  - Kalium in Millimol/Liter (mmol/l)
- Grunderkrankung in Prozent (%)
  - Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
  - Ischämische Kardiomyopathie (ICM)
- HU-Listung in Prozent (%)

Variablen

- Anamnese
  - Kardiale Voroperation in Prozent (%)
  - Ventrikuläres Unterstützungssystem in Prozent (%)
  - Perkutane Koronarintervention in Prozent (%)
  - Arterielle Hypertonie in Prozent (%)
  - Nikotinabusus in Prozent (%)
  - Diabetes mellitus in Prozent (%)
  - Hyperlipidämie in Prozent (%)
  - Chronisch obstructive Lungenerkrankung (COPD) in Prozent (%)
  - Präoperative Infektion in Prozent (%)
  - Präoperative Beatmung in Prozent (%)

Intra- und perioperativ

- Kalte Ischämiezeit in Minuten (min)
- Warme Ischämiezeit in Minuten (min)
- Gesamte Ischämiezeit in Minuten (min)
- Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) in Prozent (%)
  - Zentrale Kanülierung der ECLS in Prozent (%)
  - Dauer ECLS-Therapie in Tagen (d)
  - Verstorben unter ECLS-Therapie in Prozent (%)
  - Komplikationen unter ECLS-Therapie in Prozent (%)
- Re-Sternotomie in Prozent (%)
- Sekundärer Thoraxverschluss in Prozent (%)
- Operation
  - Bypassdauer in Minuten (min)
  - Reperfusionsdauert in Minuten (min)
  - Gesamtdauer in Minuten (min)

postoperativ

- Dauer der Intubation in Stunden (h)
- Dauer auf Intensiv- und Überwachungsstation in Tagen (d)
- Dauer des Klinikaufenthalts in Tagen (d)
- Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) in Prozent (%)
- Levosimendan in Prozent (%)
  - Zeitpunkt der Gabe nach HTx in Stunden (h)
- Transfusion intra-/postoperativ
  - Erythrozytenkonzentrate (EK) in Milliliter (ml)
  - Thrombozytenkonzentrate (TK) in Milliliter (ml)
  - Fresh Frozen Plasma (FFP) in Milliliter (ml)

Überleben

- 30 Tage in Prozent (%)
- 3 Monate in Prozent (%)
- 1 Jahr in Prozent (%)
- 3 Jahre in Prozent (%)

Variablen
1-Jahres-Follow-up
Neurologische Komplikationen in Prozent (%)
Transplantatabstoßung in Prozent (%
Infektion/Wundheilungsstörungen (WHS) in Prozent (%)
Cytomegalievirus-Infektion in Prozent (%)
Mykosen in Prozent (%)

Tabelle 2: Analysierte Parameter

Es wurde zur statistischen Auswertung der Daten das Statistikprogramm SPSS genutzt (SPSS 26 und 27, IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Die folgenden statistischen Tests wurden zur Auswertung verwendet [52-54]:

- Fisher-Exact-Test - dichotome Variablen bei dichotomer Gruppierungsvariable,
- Chi-Quadrat-Test - dichotome Variablen bei kategorisierter Gruppierungsvariable,
- t-Test bei unabhängigen Stichproben - metrische, normalverteilte Variablen bei dichotomer Gruppierungsvariable,
- Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) - metrische, normalverteile Variablen bei kategorisierter Gruppierungsvariable,
- Mann-Whitney-U-Test - metrische, nicht normalverteile Variablen bei dichotomer Gruppierungsvariable,
- Kruskal-Wallis-Test - metrische, nicht normalverteile Variablen bei kategorisierter Gruppierungsvariable.

Die Untersuchung der metrischen Daten auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test und graphisch mittels Q-Q-Diagrammen. Waren die Ergebnisse von metrischen Variablen bei kategorisierter Gruppierungsvariable signifikant, so wurden als post-Hoc-Test die Ergebnisse unter Annahme von Varianzgleichheit und Korrektur nach Bonferroni verglichen [52, 53]. Es wurde anhand der Verteilung der vorliegenden Daten und der jeweiligen Gruppengröße für jede Analyse erneut entschieden, welches Testverfahren angewandt wurde.

Zur Graphikerstellung wurden SPSS, Microsoft Excel (2016, 2019) und Microsoft Word (2019) verwendet. Für kategorische Variablen werden die Daten in Prozentzahlen, für kontinuierliche Variablen in Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Das Signifikanzniveau beträgt 0,05.

2.3. Beschreibung der Stichprobe

Von den gesamten 228 Patienten waren 72,8 % männlich (n = 166) und 27,2 % (n = 62) waren weiblich. Das durchschnittliche Alter der Empfänger betrug 54,7 ± 10,8 Jahre, wobei der jüngste Patient 22 Jahre alt und der älteste Patient 73 Jahre alt war. Zum Zeitpunkt der Transplantation waren 48,1 % HU und 51,9 % T gelistet. Die Mehrheit der Empfänger, 47,4 %, litt vor HTx an einer dilatativen Kardiomyopathie, siehe Abb. 4.

42,5 % waren vor HTx an einer ischämischen Kardiomyopathie erkrankt, 3,1 % litten an einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie und 2,2 % an einer hypertrophen Kardiomyopathie. Darüber hinaus waren die Patienten von restriktiven Kardiomyopathien, Klappeninsuffizienzen, Myokarditiden und angeborenen Herzfehlern betroffen.

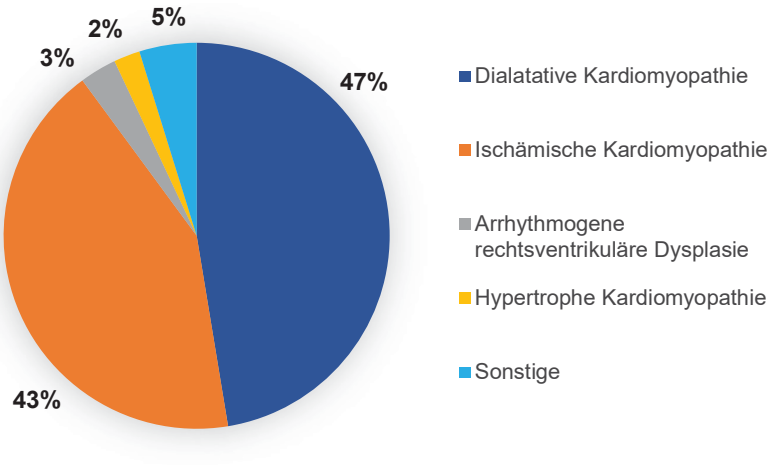

Abb. 4: Zur Herztransplantation führende Erkrankungen

63,6 % der Patienten waren thorakal voroperiert und 51,3 % der gesamten Population benötigten vor der Transplantation eine mechanische Kreislaufunterstützung, entweder ein VAD oder eine ECLS.

2.4. Analysen

In den spenderspezifischen Analysen 1-3 erfolgte die Einteilung nach Parametern, die die Organspender betreffen. Die empfängerspezifischen Analysen 4-8 schließen empfängerbezogene Parameter mit ein. Der Schwerpunkt liegt dabei auf dem Einfluss einer präoperativen mechanischen Kreislaufunterstützung.

Analyse 1: CPR des Spenders

Die Patienten wurden, wie in Abb. 5 schematisch dargestellt, auf zwei Gruppen aufgeteilt. In der CPR-Gruppe mit 67 Patienten (29,4 %) waren Empfänger, die Spenderherzen nach stattgehabter CPR des Spenders erhielten, in der Kontrollgruppe mit 161 Patienten (70,6 %) waren Empfänger mit Spenderherzen ohne vorherige CPR des Spenders. Die durchschnittliche Dauer der CPR betrug 19,2 ± 14,7 Minuten und das Intervall zwischen der letzten CPR und der Entnahme des Spenderherzens betrug 112,9 ± 76,6 Stunden.

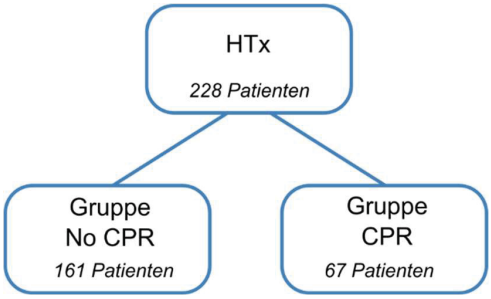

Abb. 5: Analyse 1 – CPR des Spenders

Analyse 2: Letzte Noradrenalin-Dosis des Spenders

Die Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt, je nach zuletzt erhaltener Dosis Noradrenalin des Spenders, siehe Abb. 6. In Gruppe 1 benötigten die Spender vor Entnahme eine Dosis von weniger als 0,06 µg/kg/min, in Gruppe 2 erhielten die Spender vor Entnahme zwischen 0,06 - 0,19 µg/kg/min und in Gruppe 3 wurde den Spendern mehr als 0,19 µg/kg/min verabreicht. In Gruppe 1 waren 92 Patienten (40,4 %), in Gruppe 2 waren 84 Patienten (36,8 %) und zu Gruppe 3 gehörten 52 Patienten (22,8 %). Die letzte Dosis Noradrenalin betrug gemittelt 0,02 ± 0,02 µg/kg/min (Gruppe 1), 0,11 ± 0.07 µg/kg/min (Gruppe 2) bzw. 0,37 ± 0,33 µg/kg/min (Gruppe 3).

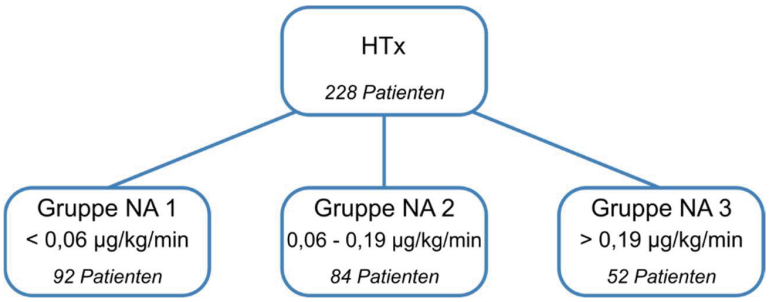

Abb. 6: Analyse 2 – Letzte Noradrenalin-Dosis des Spenders

Analyse 3: Alter des Spenders und Gesamtischämiezeit

Die Patientenkohorte wurde anhand des Alters des Spenders sowie der Dauer der Gesamtischämiezeit in vier Gruppen aufgeteilt (siehe Abb. 7). In den beiden ersten Gruppen waren die Spender jünger als 50 Jahre, die Ischämiezeit betrug weniger als 240 Minuten (Gruppe 1) bzw. mehr als 240 Minuten (Gruppe 2). Das Spenderalter der Gruppen 3 und 4 war 50 Jahre oder mehr, wobei die Ischämiezeit in Gruppe 3 weniger als 240 Minuten und in Gruppe 4 mindestens 240 Minuten dauerte. Gruppe 1 waren 107 Patienten (46,9 %) zugeteilt, Gruppe 2 umfassten 41 Patienten (18,0 %), in Gruppe 3 waren 66 Patienten (28,9 %) und zu Gruppe 4 gehörten 14 Patienten (6,1 %). Das durchschnittliche Spenderalter betrug 36,7 ± 9,5 Jahre und die Gesamtischämiezeit 199,6 ± 31,0 Minuten in Gruppe 1, in Gruppe 2 betrug das Spenderalter 35,4 ± 10,4 Jahre und gesamte Ischämiezeit

274,9 ± 54,2 Minuten. Die Empfänger in Gruppe 3 waren durchschnittlich 56,1 ± 4,4 Jahre alt und die gesamte Ischämiezeit war 192,5 ± 30,5 Minuten lang, in Gruppe 4 waren die Patienten 53,4 ± 2,9 Jahre alt und die Ischämiezeit betrug 270,1 ± 30,9 Minuten.

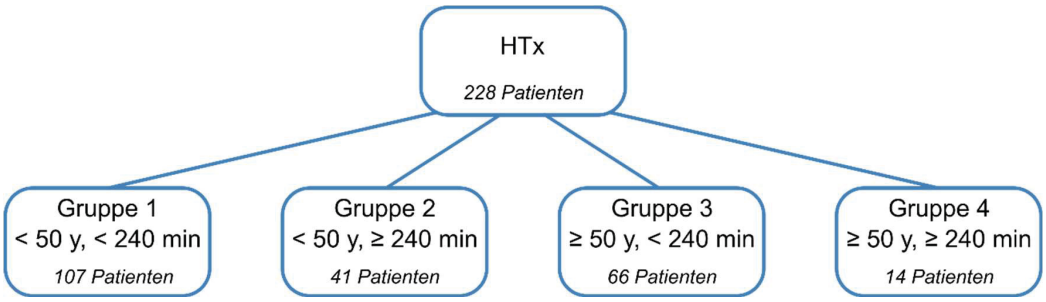

Abb. 7: Analyse 3 – Alter des Spenders und Gesamtischämiezeit

Analyse 4: Listungsstatus und Organzuteilungsverfahren

Es wurden zwei Gruppen, je nach Listungsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation, gebildet, siehe Abb. 8. Den hoch dringlich gelisteten Patienten stehen die T gelisteten Patienten der Kontrollgruppe gegenüber. Patienten, die kein Organ über eine HU-Zuteilung erhalten hatten, bekamen dies an unserem Zentrum im Rahmen des *rescue allocation*-Vermittlung zugewiesen. In Gruppe HU sind 104 Patienten (45,6 %) und 124 Patienten (54,4 %) in Gruppe T. Die Wartezeit betrug durchschnittlich 414,0 ± 522,7 Tage in Gruppe T, Gruppe HU wartete 486,7 ± 828,0 Tage. Empfänger der Gruppe HU waren durchschnittlich 74,1 ± 59,8 Tage HU gelistet.

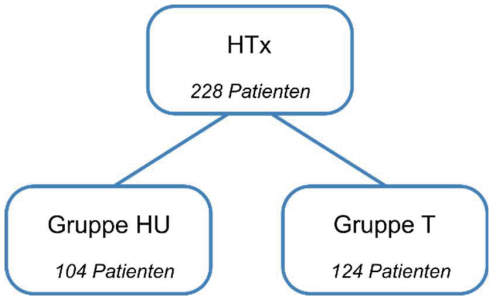

Abb. 8: Analyse 4 – Listungsstatus und Organzuteilungsverfahren

Analyse 5: Präoperative VAD-Unterstützung des Empfängers

Die Empfänger wurden in zwei Gruppen unterteilt. Dies ist graphisch in der ersten Verzweigung von Abb. 9 dargestellt. In der Gruppe VAD sind die Empfänger, die vor Transplantation eine mechanische Kreislaufunterstützung (LVAD, BiVAD, TAH) benötigten, in der Kontrollgruppe sind Empfänger ohne präoperatives VAD. 117 Patienten (51,3 %) hatten vor HTx eine mechanische Kreislaufunterstützung, die weiteren 111 Patienten (48,7 %) benötigten keine Kreislaufunterstützung.

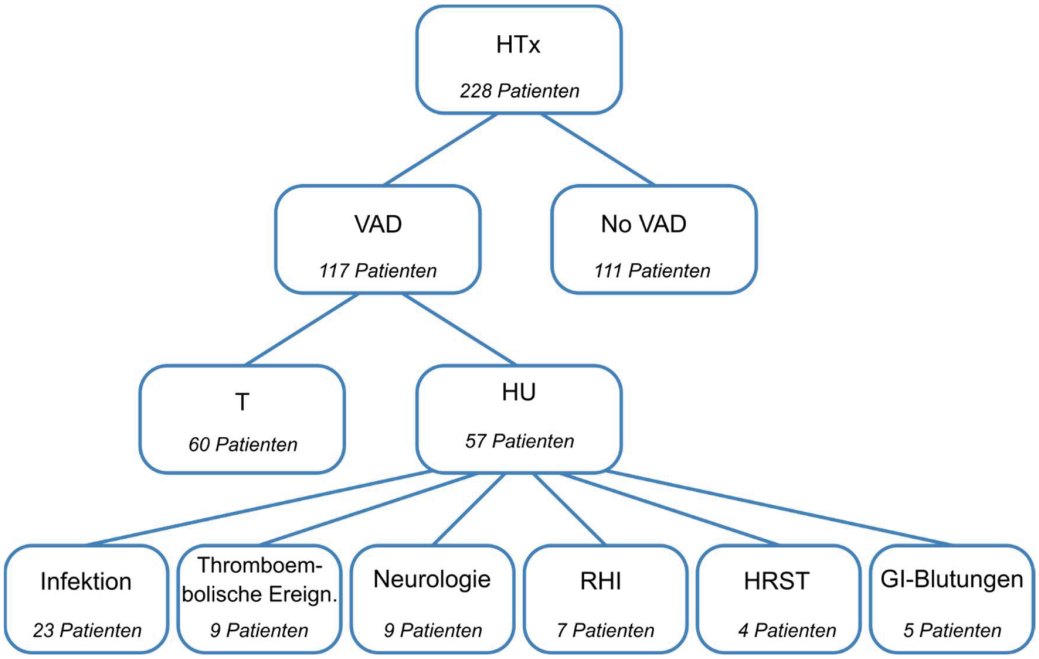

Abb. 9: Analyse 5 und 8 – VAD-Patienten, ihr Listungsstatus und die Gründe für eine HU-Listung

Analyse 6: Zeitraum des Empfängers am VAD vor HTx

Die Patienten mit einem präoperativen VAD, inkl. LVAD, BiVAD und TAH, wurden auf vier weitere Untergruppen aufgeteilt, siehe Abb. 10. In Gruppe 1 sind Empfänger, die ein VAD ≤ 90 Tage hatte und in Gruppe 2 war der Zeitraum der VAD Unterstützung zwischen 91 bis 365 Tage lang. Die Empfänger in Gruppe 3 hatten das VAD zwischen 366 und 730 Tagen und in Gruppe 4 ≥ 731 Tage. 16 Patienten (13,7 %) waren 90 Tage oder kürzer am VAD, 38 Patienten (32,5 %) hatten ein VAD zwischen 91 und 365 Tagen ein VAD. 38 Patienten (32,5 %) hatten eine VAD-Unterstützung über einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren und 25 Patienten (21,3 %) trugen das VAD länger als zwei Jahre. In Gruppe 1 waren die Empfänger 49,5 ± 31,7 Tage am VAD, in Gruppe 2 244,1 ± 100,4 Tage, in Gruppe 3 556,7 ± 158,1 Tage und in Gruppe 4 waren die Empfänger 1083,5 ± 282,7 Tage am VAD.

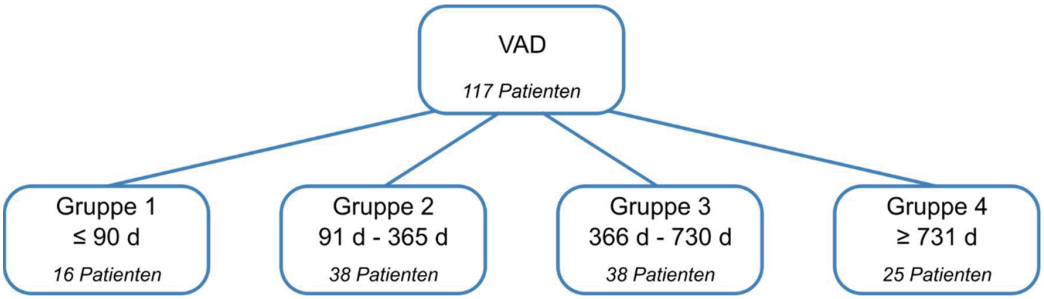

Abb. 10: Analyse 6 – Zeitraum des Empfängers am VAD vor HTx

Analyse 7: Implantationstechnik des VAD vor HTx

Die VAD-Gruppe wurde in zwei Subgruppen unterteilt, je nach angewandter Implantationstechnik des VAD, siehe Abb. 11. Die Patienten, die eine volle mediane Sternotomie erhielten, wurden der Gruppe S zugeteilt und die Patienten, die eine minimalinvasive Thorakotomie erhielten, wurden der Gruppe MIC zugeteilt. Es erhielten 78 Patienten (77,2 %) eine mediane Sternotomie zur VAD-Implantation und bei 23 Patienten (22,8 %) wurde eine minimalinvasive Implantation durchgeführt.

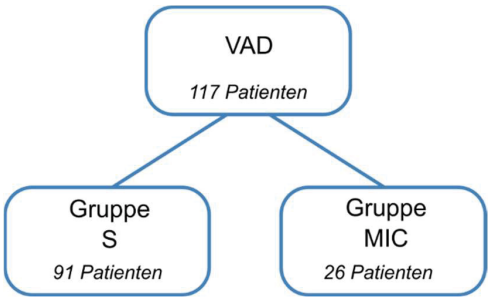

Abb. 11: Analyse 7 – Implantationstechnik des VAD vor HTx

Analyse 8: Komplikationen des Empfängers am VAD bei HU-Listung

In der achten Analyse werden nur die Patienten betrachtet, die sowohl ein präoperatives VAD hatten als auch zum Zeitpunkt der Transplantation hoch dringlich gelistet waren. Die Unterteilung ist graphisch in der untersten Verzweigung von Abb. 9 dargestellt. In Abhängigkeit von der präoperativen Komplikation am VAD, die zu einer HU-Listung geführt hatte, wurden die insgesamt 57 Patienten auf sechs Untergruppen aufgeteilt. In Gruppe 1 waren Patienten mit einer schweren Infektion am VAD, in Gruppe 2 hatten die Patienten thromboembolische Komplikationen. Die Patienten in Gruppe 3 hatten neurologische Symptome. In Gruppe 4 hatten die Patienten eine zusätzliche Rechtsherzinsuffizienz, in Gruppe 5 traten Herzrhythmusstörungen am VAD auf und in Gruppe 6 litten die Patienten an gastrointestinalen Blutungen. Der Gruppe 1 wurden 23 Patienten (40,3 %) zugeteilt, Gruppe 2 gehörten 9 Patienten (15,8 %) an, Gruppe 3 wurden 9 Patienten (15,8 %) und Gruppe 4 insgesamt 7 Patienten (12,3 %) zugewiesen. Auf Gruppe 5 entfielen 4 Patienten (7,0 %) und Gruppe 6 wurden 5 Patienten (8,8 %) zugeteilt.

3 Ergebnisse

Bei den 228 Organempfängern handelte es sich um 166 Männer (72,8 %) und um 62 Frauen (27,2 %). Das durchschnittliche Alter betrug 54,7 ± 10,8 Jahre. Bei den Organspendern waren 127 männlichen Geschlechts (55,7 %) und 101 weiblichen Geschlechts (44,3 %). Der Altersdurchschnitt lag bei 43,2 ± 12,3 Jahren.

3.1. Analyse 1: CPR des Spenders

3.1.1. Organspender

Wie in Tabelle 3 aufgelistet, waren in der CPR-Gruppe signifikant mehr Spender männlichen Geschlechts als in der No-CPR-Gruppe (73,1 % zu 48,4 %). Der Altersdurchschnitt war mit 39,8 ± 11,9 Jahren in der CPR-Gruppe signifikant niedriger als in der No-CPR-Gruppe mit 44,6 ± 12,3 Jahren. Die Länge der CPR in der CPR-Gruppe betrug gemittelt 20 ± 15 Minuten.
Mehr als ein Drittel der Spender der CPR-Gruppe (37,9 %) war an arterieller Hypertonie erkrankt, wohingegen es in der No-CPR-Gruppe 56,2 % waren ($p > 0,05$). Diabetes mellitus hatten 13,0 % in der CPR-Gruppe vs. 20,0 % der Spender der No-CPR-Gruppe.
Innerhalb der CPR-Gruppe verstarben 56,9 % der Organspender aufgrund eines hypoxischen Hirnschadens, in der No-CPR-Gruppe waren es 3,4 %. In der No-CPR-Gruppe verstarben 57,1 % der Spender an einer intrakraniellen Blutung (SAB, ICB), in der CPR-Gruppe waren es 31,4 %. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren folglich signifikant.

3.1.2. Organempfänger

Präoperative Parameter

Das durchschnittliche Alter der Empfänger betrug in der CPR-Gruppe 56,2 ± 9,5 Jahre und in der No-CPR-Gruppe 54,1 ± 11,3 Jahre. Die Grunderkrankung, die zur Transplantation führte, war in der CPR-Gruppe bei 35,8 % der Empfänger die dilatative Kardiomyopathie, in der No-CPR-Gruppe litten 52,2 % präoperativ an dieser Erkrankung. Zum Zeitpunkt der HTx waren 44,8 % der Empfänger HU gelistet und in der No-CPR-Gruppe 46,0 %. Eine kardiale Voroperation, wie einen Koronararterien-Bypass oder eine VAD-Implantation, war bei 68,7 % der CPR-Gruppe erfolgt, in der No-CPR-Gruppe waren 60,9 % voroperiert. Innerhalb beider Gruppen benötigten etwas mehr als 50 % der Empfänger ein VAD zur Unterstützung.

Intra- und perioperative Parameter

Die Empfänger der CPR-Gruppe litten häufiger an primärer Transplantatdysfunktion oder einem Transplanatversagen und benötigen daher häufiger eine ECLS, dieses Ergebnis ist nicht signifikant. Nach Transplantation erfolgte bei 4,8 % der Patienten in der CPR-Gruppe und bei 6,2 % in der No-CPR-Gruppe ein sekundärer Thoraxverschluss. Eine Re-Sternotomie, beispielsweise aufgrund eines Hämatoperikards oder eines Hämatothorax, war bei 25,4 % der Empfänger der CPR-Gruppe und 32,9 % der Empfänger der No-CPR-Gruppe notwendig. Die Patienten der CPR-Gruppe waren postoperativ länger intubiert und auf der Intensivstation. Die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes war bei beiden Gruppen ähnlich lang, in der CPR-Gruppe waren es 46,1 ± 32,9 Tage und in der No-CPR-Gruppe waren es 44,9 ± 33,7 Tage.

Postoperative Parameter

Es benötigten mehr Patienten eine CVVHD zur Unterstützung der Nierenfunktion, dies ist jedoch nicht signifikant. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich Transplantatabstoßungen, CMV-Infektionen, Mykosen und neurologischen Komplikationen. Postoperative Infektionen oder Wundheilungsstörungen waren häufiger in der CPR-Gruppe mit 35,6 % vs. 22,1 % in der No-CPR-Gruppe, dieser Unterschied ist nicht signifikant.

3.1.3. Überlebenszeitanalyse

Es zeigte sich ein geringer, nicht signifikanter Unterschied hinsichtlich des 30-Tage-Überlebens, in der CPR-Gruppe waren es 92,4 %, in der No-CPR-Gruppe 89,4 %. In der CPR-Gruppe überlebten 84,4 % das erste Jahre nach HTx, in der No-CPR-Gruppe überlebten 76,4 % das erste Jahr.
In der Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 12) zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Überleben nach HTx zwischen den beiden Gruppen (Log Rank, p = 0,552).

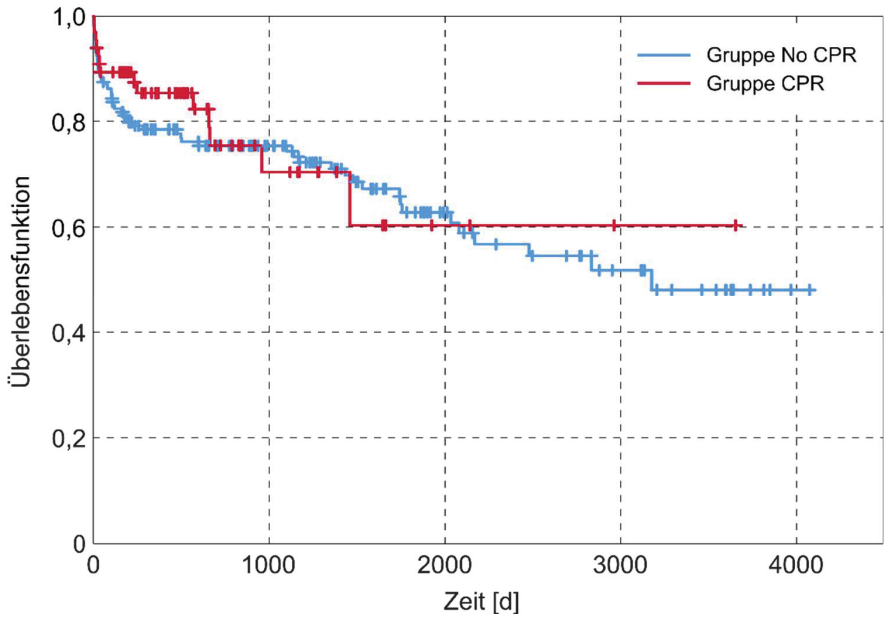

Abb. 12: Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebensfunktion der Analyse 1: CPR des Spenders

	Gruppe No CPR	Gruppe CPR	p
Anzahl	161	67	
Spender			
Alter [y]	44,6 ± 12,3	39,8 ± 11,9	0,005
Geschlecht, männlich [%]	48,4	73,1	0,001
Größe [cm]	173,8 ± 8,5	176,9 ± 8,4	0,009
Gewicht [kg]	77,8 ± 13,1	83,0 ± 17,7	0,068
BMI [kg/m2]	25,8 ± 4,3	26,5 ± 5,4	0,858
Blutgruppe [%]			0,968
0	35,4	32,8	
A	43,5	44,8	
B	13,0	14,9	
AB	8,1	7,5	
Lungenentnahme [%]	74,5	70,1	0,514
Laborparameter			
CMV IgG positiv [%]	50,6	43,8	0,377
CMV IgM positiv [%]	7,9	0	0,330
Natrium [mmol/l]			
Minimum	141 ± 6	140 ± 4	0,373
Letzte Messung	149 ± 9	148 ± 7	0,474
Kalium [mmol/l]			
Minimum	3,7 ± 0,5	3,6 ± 0,6	0,615
Letzte Messung	4,2 ± 0,6	4,3 ± 0,7	0,352
Noradrenalin [µg/kg/min]			
Maximum	0,21 ± 0,28	0,26 ± 0,41	0,472
Letzte Dosis	0,14 ± 0,22	0,13 ± 0,18	0,718
LV-EF [%]	61 ± 9	60 ± 10	0,437
Anamnese [%]			
Arterielle Hypertonie	56,2	37,9	0,133
Diabetes mellitus	20,0	13,0	0,542
Nikotinabusus	60,6	64,8	0,623
Drogenabusus	7,6	23,9	0,006
Todesursache [%]			
Hypox. Hirnschaden	3,4	56,9	0
Intrakranielle Blutung	57,1	31,4	0
Empfänger			
Präoperativ			
Alter [y]	54,1 ± 11,3	56,2 ± 9,5	0,115
Geschlecht, männlich [%]	68,9	82,1	0,050
Größe [cm]	173,6 ± 8,8	175,8 ± 7,4	0,038
Gewicht [kg]	76,4 ± 15,3	82,3 ± 15,6	0,013
BMI [kg/m²]	25,3 ± 4,5	26,6 ± 4,6	0,073
Blutgruppe [%]			0,812
0	29,8	26,9	
A	49,1	47,8	
B	13,0	17,9	
AB	8,1	7,5	

	Gruppe No CPR	Gruppe CPR	p
Anzahl	161	67	
Laborparameter			
CMV IgG positiv [%]	58,4	70,5	0,120
CMV IgM positiv [%]	3,2	0	0,325
Kreatinin [mg/dl]	1,45 ± 1,22	1,43 ± 0,86	0,924
Hämoglobin [g/dl]	12,1 ± 2,2	12,2 ± 2,2	0,903
Kalium [mmol/l]	4,3 ± 0,6	4,2 ± 0,4	0,324
Grunderkrankung [%]			
DCM	52,2	35,8	0,182
ICM	38,5	52,2	0,182
HU-Listung [%]	46,0	44,8	0,885
Anamnese [%]			
Kardiale Voroperation	60,9	68,7	0,294
VAD	50,3	53,7	0,665
PCI	27,3	30,3	0,745
Arterielle Hypertonie	55,3	68,2	0,077
Diabetes mellitus	23,6	18,2	0,481
Hyperlipidämie	37,9	45,5	0,300
COPD	8,1	9,1	0,795
Präoperat. Infektion	15,5	9,1	0,400
Präoperat. Beatmung	7,5	1,5	0,116
Nikotinabusus	21,7	25,8	0,602
Intra- und perioperativ			
Kalte Ischämiezeit [min]	151 ± 50	149 ± 41	0,866
Warme Ischämiezeit [min]	66 ± 15	64 ± 14	0,296
Gesamte Ischämiezeit [min]	217 ± 52	212 ± 40	0,899
ECLS [%]	28,6	31,3	0,746
Zentrale ECLS [%]	39,1	31,6	0,778
Dauer [d]	8,6 ± 7,0	8,8 ± 9,4	0,910
Komplikationen [%]	26,7	31,6	0,764
Verstorben [%]	26,1	21,1	0,761
Re-Sternotomie [%]	32,9	25,4	0,335
Sek. Thoraxverschluss [%]	6,2	4,8	1,000
Operationsdauer [min]			
Bypass	260 ± 81	258 ± 67	0,656
Reperfusion	129 ± 54	133 ± 47	0,202
Gesamtdauer	431 ± 114	439 ± 123	0,638
postoperativ			
Dauer der Intubation [h]	141,3 ± 187,1	149,0 ± 198,0	0,509
Dauer auf ICU / IMC [d]	23,4 ± 26,8	25,6 ± 26,4	0,102
Klinikaufenthalt [d]	44,9 ± 33,7	46,1 ± 32,9	0,723
CVVHD [%]	55,5	60,0	0,646
Levosimendan [%]	24,7	27,4	0,731
Zeitpkt. der Gabe [h]	78,3 ± 70,1	68,6 ± 53,1	0,743

	Gruppe No CPR	Gruppe CPR	p
Anzahl	161	67	
Transfusion [ml]			
EK	3528 ± 4458	3381 ± 4414	0,906
TK	1099 ± 2228	816 ± 1648	0,255
FFP	5545 ± 5950	6242 ± 8890	0,404
Überleben			
30 Tage [%], 227 Pat.	89,4	92,4	0,624
3 Monate [%], 223 Pat.	86,8	89,1	0,824
1 Jahr [%], 185 Pat.	76,4	84,4	0,303
3 Jahre [%], 118 Pat.	74,7	73,7	1,000
1-Jahres-Follow-up			
Anzahl	140	45	
Neurol. Komplikationen [%]	17,9	22,2	0,517
Transplantatabstoßung [%]	5,7	13,3	0,109
Infektion/WHS [%]	22,1	35,6	0,079
CMV-Infektion [%]	1,4	4,4	0,249
Mykosen [%]	5,0	13,3	0,087

Tabelle 3: Datenanalyse 1: CPR des Spenders

3.2. Analyse 2: Noradrenalin-Dosis des Spenders

3.2.1. Organspender

Die Daten in Tabelle 4 zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI und Blutgruppe. Eine Lungenentnahme fand bei 80,8 % der Spender aus der NA3-Gruppe statt, signifikant weniger Lungen wurden in der NA2-Gruppe im Rahmen der Organspende entnommen. In der NA2-Gruppe waren signifikant mehr Spender an einer arteriellen Hypertonie erkrankt als in der NA3-Gruppe. Hinsichtlich weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie einem Diabetes mellitus, einem stattgehabten Nikotin- oder einem Drogenabusus gab es keinen signifikanten Unterschied. Über ein Drittel der Spender wurde in der NA3-Gruppe reanimiert, in der NA2-Gruppe waren es 27,4 %. Der Zeitraum zwischen der letzten Reanimation und Organentnahme der NA1-Gruppe war signifikant länger als in der NA3-Gruppe.
Die häufigste Todesursache in allen drei Gruppen war eine intrakranielle Blutung wie eine Subarachnoidalblutung oder eine intrazerebrale Blutung.

3.2.2. Organempfänger

Präoperative Parameter

Das niedrigste Durchschnittsalter hatten die Empfänger in der NA1-Gruppe mit 53,5 ± 10,9 Jahren, in der NA2-Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 55,4 ± 11,1 Jahren und in der NA3-Gruppe bei 55,7 ± 10,1 Jahren. Es waren 73,8 % der Empfänger in der NA2-Gruppe männlichen Geschlechts, in der NA1-Gruppe waren es 72,8 % und in der NA3-Grruppe waren es 71,2 %. Hinsichtlich der weiteren präoperativen, empfängerbezogenen Parameter, wie Größe, Gewicht und Blutgruppe gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In der NA1-Gruppe waren signifikant weniger Empfänger CMV IgG positiv als in der NA3-Gruppe. Kardial voroperiert waren 71,2 % in der NA3-Gruppe, 60,7 % in der NA2-Gruppe und 60,9 % in der NA1-Gruppe. Eine Unterstützung durch ein VAD benötigten 55,8 % der Empfänger in der NA3-Gruppe, 52,4 % in der NA2-Gruppe und 47,8 % in der NA1-Gruppe. Hinsichtlich kardialer Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Intra- und perioperative Parameter

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede bei kalter, warmer und gesamter Ischämiezeit zwischen den Gruppen feststellen. Intraoperativ dauerten der Bypass, die Reperfusion zum Abgang von der Herz-Lungen-Maschine und die gesamte Operation am längsten in der NA3-Gruppe. Es benötigten 36 % der Empfänger eine ECLS nach HTx in der NA3-Gruppe, 33,3 % in der NA2-Gruppe und 22 % in der NA1-Gruppe. Es erlitten signifikant mehr Empfänger der NA2-Gruppe Komplikationen während ECLS-Therapie als in der NA1-Gruppe.
Die Empfänger der NA1-Gruppe waren postoperativ am kürzesten und die Patienten in der NA3-Gruppe am längsten intubiert. Nichtsdestotrotz waren die Liegedauer auf der Intensivstation bzw. i*ntermediate care* Station in der NA3-Gruppe am kürzesten ($p > 0,05$).

Postoperative Parameter

Es erlitten 21,1 % der Empfänger in der NA2-Gruppe eine neurologische Komplikation, wie TIA, einen Apoplex oder ICB, in der NA3-Gruppe waren es 20 % und in der NA1-Gruppe 16,2 %. An einer postoperativen Infektion oder Wundheilungsstörung litten 31,1 % in der NA1-Gruppe, 25 % in der NA3-Gruppe und 19,7 % in der NA2-Gruppe. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im postoperativen Verlauf innerhalb des ersten Jahres nach HTx.

3.2.3. Überlebenszeitanalyse

Es wurde kein signifikanter Unterschied im Überleben zu allen vier erhobenen Zeitpunkten beobachtet. Über drei Viertel der Transplantierten überlebten das erste postoperative Jahr und über 70 % der Empfänger überlebten die ersten drei Jahre nach HTx.
In der Überlebenszeitkurve in Abb. 13 zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben nach Transplantation zwischen den drei Gruppen (Log Rank, p = 0,975).

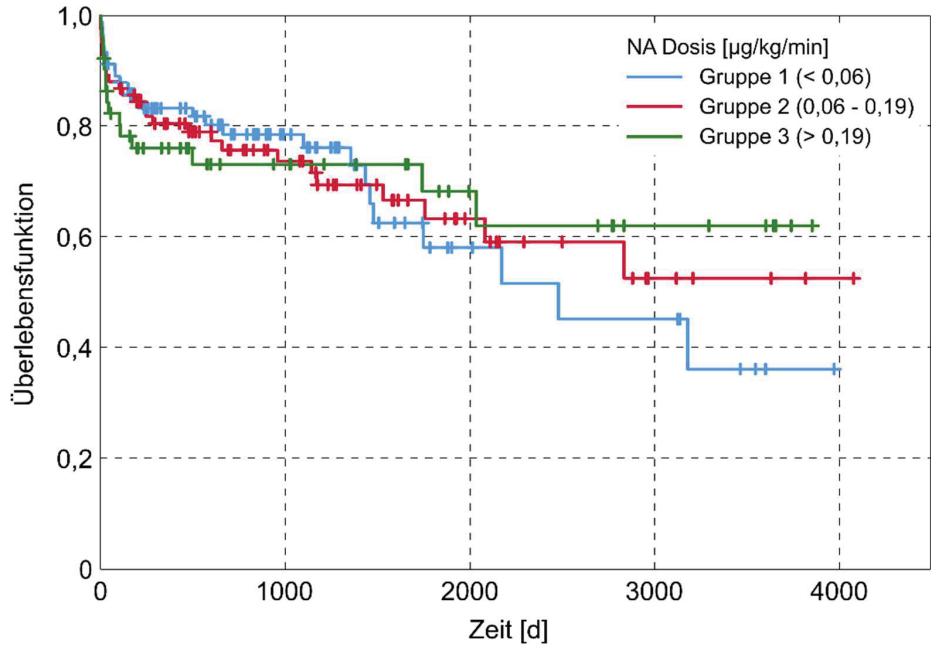

Abb. 13: Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebensfunktion der Analyse 2: Noradrenalin-Dosis des Spenders

NA Dosis [µg/kg/min]	Gruppe 1 < 0,06	Gruppe 2 0,06 - 0,19	Gruppe 3 > 0,19	p
Anzahl	92	84	52	
Spender				
Alter [y]	42,7 ± 12,2	44,4 ± 12,8	42,1 ± 11,9	0,444
Geschlecht, männlich [%]	58,7	51,2	57,7	0,574
Größe [cm]	174,9 ± 8,6	174,6 ± 8,8	174,4 ± 8,2	0,907
Gewicht [kg]	79,4 ± 14,0	79,9 ± 17,0	78,4 ± 12,0	0,994
BMI [kg/m2]	25,8 ± 3,8	26,5 ± 6,0	25,7 ± 3,3	0,964
Blutgruppe [%]				0,535
0	40,2	32,1	28,8	
A	38,0	47,6	48,1	
B	13,0	15,5	11,5	
AB	8,7	4,8	11,5	
Lungenentnahme [%]	78,3	63,1*	80,8*	0,029
Laborparameter				
CMV IgG positiv [%]	46,7	51,9	47,1	0,769
CMV IgM positiv [%]	12,5	4,2	0	0,120
Natrium [mmol/l]				
Minimum	139 ± 3	140 ± 4	139 ± 3	0,541
Letzte Messung	148 ± 7	149 ± 7	146 ± 7	0,164
Kalium [mmol/l]				
Minimum	3,7 ± 0,5	3,6 ± 0,8	3,2 ± 0,5	0,411
Letzte Messung	4,3 ± 0,9	4,0 ± 0,7	4,5 ± 0,7	0,244
LV-EF [%]	62 ± 7	59 ± 10	53 ± 16	0,378
Anamnese [%]				
Arterielle Hypertonie	56,3	60,5*	29,6*	0,030
Diabetes mellitus	23,3	17,2	12,5	0,583
Nikotinabusus	64,1	64,8	52,4	0,364
Drogenabusus	16,7	9,0	7,7	0,248
CPR [%]	28,3	27,4	34,6	0,636
Dauer CPR [min]	19 ± 13	19 ± 16	23 ± 13	0,585
Zeit: CPR bis Entnahme [h]	130,8 ± 78,0*	119,7 ± 77,7	61,5 ± 24,3*	0,023
Todesursache [%]				
Hypox. Hirnschaden	16,0	21,1	13,0	0,685
Intrakranielle Blutung	45,7	52,1	56,5	0,685
Empfänger				
Präoperativ				
Alter [y]	53,5 ± 10,9	55,4 ± 11,1	55,7 ± 10,1	0,327
Geschlecht, männlich [%]	72,8	73,8	71,2	0,944
Größe [cm]	174,7 ± 7,8	174,5 ± 7,5	172,7 ± 10,7	0,651
Gewicht [kg]	79,0 ± 15,0	78,8 ± 16,7	75,5 ± 14,6	0,396
BMI [kg/m²]	25,9 ± 4,7	25,8 ± 4,8	25,2 ± 3,8	0,917
Blutgruppe [%]				
0	32,6	25,0	28,8	0,649
A	44,6	53,6	48,1	
B	14,1	16,7	11,5	
AB	8,7	4,8	11,5	

NA Dosis [µg/kg/min]	Gruppe 1 < 0,06	Gruppe 2 0,06 - 0,19	Gruppe 3 > 0,19	p
Anzahl	92	84	52	
Laborparameter				
CMV IgG positiv [%]	51,2*	65,4	75,0*	0,017
CMV IgM positiv [%]	2,3	1,2	4,0	0,591
Kreatinin [mg/dl]	1,38 ± 0,59	1,54 ± 1,66	1,42 ± 1,00	0,732
Hämoglobin [g/dl]	11,7 ± 2,2	12,4 ± 2,1	12,5 ± 2,2	0,064
Kalium [mmol/l]	4,2 ± 0,5	4,4 ± 0,5	4,3 ± 0,6	0,322
Grunderkrankung [%]				
DCM	48,9	50,0	40,4	0,654
ICM	39,1	40,5	51,9	0,654
HU-Listung [%]	53,3	40,5	40,4	0,162
Anamnese [%]				
Kardiale Voroperation	60,9	60,7	71,2	0,396
VAD	47,8	52,4	55,8	0,638
PCI	25,3	27,4	34,6	0,480
Arterielle Hypertonie	62,6	58,3	53,8	0,581
Diabetes mellitus	23,1	17,9	26,9	0,442
Hyperlipidämie	38,5	41,7	40,4	0,910
COPD	12,1	7,1	3,8	0,203
Präoperat. Infektion	16,5	11,9	11,5	0,703
Präoperat. Beatmung	2,2	9,5	5,9	0,115
Nikotinabusus	19,8	28,6	19,2	0,297
Intra- und perioperativ				
Kalte Ischämiezeit [min]	160 ± 37	151 ± 42	190 ± 95	0,526
Warme Ischämiezeit [min]	68 ± 15	67 ± 13	66 ± 17	0,450
Gesamte Ischämiezeit [min]	228 ± 38	218 ± 45	256 ± 98	0,713
ECLS [%]	22,0	33,3	36,0	0,129
Zentrale ECLS [%]	45,0	35,7	29,4	0,610
Dauer [d]	9,1 ± 8,3	8,4 ± 8,0	8,5 ± 6,8	0,842
Komplikationen [%]	10,0*	44,4*	23,5	0,030
Verstorben [%]	20,0	25,0	29,4	0,801
Re-Sternotomie [%]	28,6	32,5	32,0	0,834
Sek. Thoraxverschluss [%]	3,3	6,0	10,0	0,264
Operationsdauer [min]				
Bypass	248 ± 65	264 ± 80	272 ± 91	0,142
Reperfusion	122 ± 44	130 ± 50	144 ± 63	0,144
Gesamtdauer	417 ± 113	442 ± 118	448 ± 121	0,115
postoperativ				
Dauer der Intubation [h]	120,4 ± 161,0	158,3 ± 206,3	162,8 ± 210,3	0,262
Dauer auf ICU / IMC [d]	23,5 ± 25,6	25,6 ± 28,9	22,2 ± 23,5	0,957
Klinikaufenthalt [d]	45,3 ± 30,4	46,9 ± 37,6	41,5 ± 30,9	0,477
CVVHD [%]	53,5	55,6	64,6	0,445
Levosimendan [%]	25,6	23,2	29,5	0,736
Zeitpkt. der Gabe [h]	83,6 ± 84,2	79,7 ± 50,9	53,4 ± 40,6	0,260

NA Dosis [µg/kg/min]	Gruppe 1 < 0,06	Gruppe 2 0,06 - 0,19	Gruppe 3 > 0,19	p
Anzahl	92	84	52	
Transfusion [ml]				
EK	7525 ± 7219	6945 ± 4914	8142 ± 5589	0,539
TK	2343 ± 3055	2481 ± 2696	3080 ± 2739	0,166
FFP	13217 ± 13212	10486 ± 7565	11346 ± 6675	0,443
Überleben				
30 Tage [%], 227 Pat.	93,5	89,3	86,3	0,349
3 Monate [%], 223 Pat.	89,0	89,2	81,6	0,381
1 Jahr [%], 185 Pat.	79,7	78,9	75,0	0,836
3 Jahre [%], 118 Pat.	70,2	76,6	79,2	0,657
1-Jahres-Follow-up				
Anzahl	74	71	40	
Neurol. Komplikationen [%]	16,2	21,1	20,0	0,738
Transplantatabstoßung [%]	6,8	8,5	7,5	0,928
Infektion/WHS [%]	31,1	19,7	25,0	0,290
CMV-Infektion [%]	4,1	1,4	0	0,312
Mykosen [%]	5,4	8,5	7,5	0,767

Tabelle 4: Datenanalyse 2: Noradrenalin-Dosis des Spenders

Die mit * gekennzeichneten Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$) zueinander.

3.3. Analyse 3: Alter des Spenders und Gesamtischämiezeit

3.3.1. Organspender

In Gruppe 2 sind signifikant mehr Spender männlichen Geschlechts als in Gruppe 3, siehe Tabelle 5. Die Spender in Gruppe 1 sind signifikant größer als in Gruppe 3. Zudem zeigte sich in Gruppe 4 ein höherer BMI als bei den Spendern in Gruppe 2, auch dieses Ergebnis ist signifikant.
In den Gruppen 1 und 2 wurden signifikant mehr Lungen zur Organtransplantation entnommen, als in den beiden anderen Gruppen. Es waren signifikant mehr Spender in der Gruppe 3 im Vergleich zu Gruppe 2 an arterieller Hypertonie erkrankt. Zudem zeigte sich in Gruppe 1 ein signifikant höherer Drogenabusus im Vergleich zur Gruppe 3.
38,3 % der Spender der Gruppe 1 wurden vor der Organspende reanimiert, in der Gruppe 2 waren es 31,7 %, in Gruppe 3 waren es 18,2 % und 7,1 % in Gruppe 4. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 war signifikant.
Die letzte Dosis Noradrenalin vor Organentnahme war in Gruppe 4 mit 0,31 ± 0,50 µg/kg/min am höchsten und in Gruppe 3 mit 0,11 ± 0,12 µg/kg/min am niedrigsten ($p > 0,05$). Eine intrakranielle Blutung war in Gruppe 3 und 4 die häufigste Todesursache. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 (39,8 % vs. 65,0 %).

3.3.2. Organempfänger

Präoperative Parameter

In Gruppe 2 waren 80,5 % männlich, in Gruppe 1 waren es 72,9 %, in Gruppe 3 69,7 % und in Gruppe 4 64,3 %. Die Empfänger in der Gruppe 2 waren mit 68,3 % signifikant häufiger HU gelistet, als die Empfänger in der Gruppe 3 mit 28,8 %. Die Empfänger der Gruppe 2 litten signifikant häufiger an Diabetes mellitus, im Vergleich zur Gruppe 1. Darüber hinaus zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich einer arteriellen Hypertonie und Hyperlipidämie. Die Patienten der Gruppe 4 waren mit 28,6 % signifikant häufiger präoperativ im Vergleich zu Gruppe 1 mit 1,9 % beatmet worden.

Intra- und perioperative Parameter

Die intraoperative Bypasszeit und die Zeit der Reperfusion war in Gruppe 4 signifikant länger als in den Gruppen 1 und 3. Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Dauer der gesamten Operation zwischen der Gruppe 4 im Vergleich zu den Gruppen 1 und 3. Es benötigten 57,1 % der Empfänger der Gruppe 4 intra- oder postoperativ eine ECLS, wohingegen für 24,8 % in Gruppe 1 die Unterstützung einer ECLS ($p < 0,05$) erforderlich war. Die Empfänger aus Gruppe 4 benötigten 5,5 ± 2,9 Tage eine extrakorporale Unterstützung, wohingegen die Empfänger in Gruppe 3 9,6 ± 7,9 Tage eine ECLS brauchten. Die Empfänger der Gruppe 1 waren 124,0 ± 177,7 Stunden intubiert, in Gruppe 2 betrug die Dauer der Intubation 186,8 ± 216,6 Stunden, in Gruppe 3 134,1 ± 163,9 Stunden und in Gruppe 4 219,5 ± 285,7 Stunden. Das Ergebnis zwischen den Gruppen 1 und 2 war signifikant. Es zeigte sich kein Unterschied in der Dauer auf der Intensivstation bzw. Überwachungsstation und in der Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts.

Postoperative Parameter

Es traten signifikant mehr neurologische Komplikationen bei den Empfängern in Gruppe 4 als bei denen in Gruppe 3 auf. Zudem zeigten sich mehr Infektionen und Wundheilungsstörungen in der Gruppe 4 verglichen mit den Gruppen 1 und 2. Hinsichtlich einer Transplantatabstoßung, einer CMV-Infektion oder Mykose gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

3.3.3. Überlebenszeitanalyse

Die Empfänger der Gruppe 1 zeigten ein signifikant höheres Überleben nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr im Vergleich zu den Gruppen 3 und 4. Nach 3 Jahren zeigte sich kein Unterschied.
Die in Abb. 14 dargestellte Überlebenszeitkurve zeigt einen signifikanten Unterschied im Überleben nach Transplantation zwischen den Gruppen (Log Rank, p = 0,004).

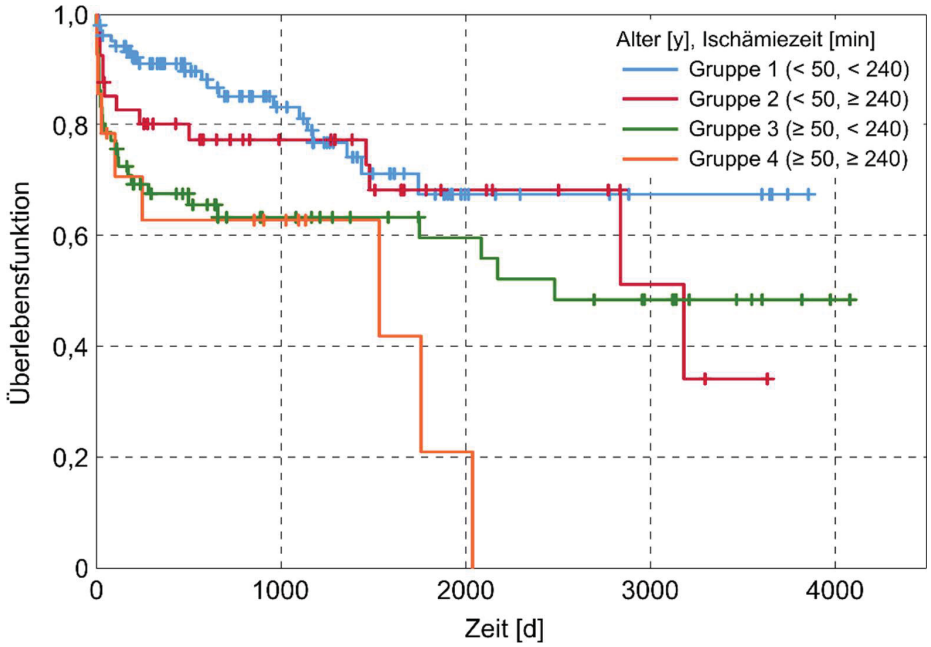

Abb. 14: Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebensfunktion der Analyse 3: Alter des Spenders und Gesamtischämiezeit

Alter, Ischämiezeit [y, min]	Gruppe 1 < 50 , < 240	Gruppe 2 < 50 , ≥ 240	Gruppe 3 ≥ 50 , < 240	Gruppe 4 ≥ 50 , ≥ 240	p
Anzahl	107	41	66	14	
Spender					
Alter [y]	36,7 ± 9,5	35,7 ± 10,4	56,1 ± 4,4	53,4 ± 2,9	0
Geschlecht, männlich [%]	57	73,2*	42,4*	57,1	0,020
Größe [cm]	175,9 ± 8,6*	175,2 ± 8,2	172,5 ± 8,5*	174,3 ± 7,8	0,056
Gewicht [kg]	80,1 ± 16,0	76,6 ± 12,7	78,3 ± 14,1	86,0 ± 11,6	0,114
BMI [kg/m2]	25,8 ± 4,6	24,8 ± 3,2*	26,7 ± 5,5	28,5 ± 3,1*	0,003
Blutgruppe [%]					0,577
0	30,8	39,0	42,4	14,3	
A	43,0	41,5	42,4	64,3	
B	15,9	12,2	10,6	14,3	
AB	10,3	7,3	4,5	7,1	
Lungenentnahme [%]	80,4*'	82,9°	62,1*	42,9'°	0,001
Laborparameter					
CMV IgG positiv [%]	46,2	57,5	41,9	71,4	0,137
CMV IgM positiv [%]	11,1	0	8,0	0	0,335
Natrium [mmol/l]					
Minimum	140 ± 5	141 ± 6	141 ± 6	142 ± 7	0,751
Letzte Messung	148 ± 9	149 ± 8	151 ± 8	152 ± 9	0,103
Kalium [mmol/l]					
Minimum	3,8 ± 0,6	3,7 ± 0,6	3,6 ± 3,6	3,8 ± 1,0	0,063
Letzte Messung	4,2 ± 0,7	4,1 ± 0,6	4,2 ± 0,5	4,0 ± 1,0	0,384
Noradrenalin [µg/kg/min]					
Maximum	0,23 ± 0,29	0,15 ± 0,15	0,19 ± 0,21	0,52 ± 0,85	0,164
Letzte Dosis	0,14 ± 0,21	0,12 ± 0,14	0,11 ± 0,12	0,31 ± 0,50	0,096
LV-EF [%]	60 ± 9	62 ± 12	61 ± 8	61 ± 8	0,650
Anamnese [%]					
Arterielle Hypertonie	46,3	30,4*	73,2*	38,5	0,040
Diabetes mellitus	18,8	9,1	33,3	0	0,099
Nikotinabusus	71,1	52,9	55,6	46,2	0,083
Drogenabusus	17,9*	16,2	2,0*	0	0,020
CPR [%]	38,3*	31,7	18,2*	7,1	0,009
Dauer CPR [min]	22 ± 16*	15 ± 12	20 ± 12*	k.A.	0,001
Zeit: CPR bis Entnahme [h]	114,4 ± 76,8	122,8 ± 87,2	89,5 ± 29,4	k.A.	0,978
Todesursache [%]					
Hypox. Hirnschaden	28,0*	8,8	8,3*	0	0,013
Intrakranielle Blutung	39,8*	47,1	65,0*	72,7	0,013
Empfänger					
Präoperativ					
Alter [y]	53,7 ± 11,2	51,7 ± 11,9*	57,5 ± 9,5*	58,0 ± 6,7	0,051
Geschlecht, männlich [%]	72,9	80,5	69,7	64,3	0,560
Größe [cm]	174,1 ± 7,5	176,1 ± 8,0	174,5 ± 8,1	167,7 ± 14,1	0,683
Gewicht [kg]	78,4 ± 15,9	80,1 ± 16,1	76,1 ± 14,1	79,9 ± 17,9	0,652
BMI [kg/m²]	25,8 ± 4,6	25,8 ± 4,9	25,0 ± 4,3	28,1 ± 3,9	0,587
Blutgruppe [%]					0,865
0	28,0	31,7	31,8	14,3	

Alter, Ischämiezeit [y, min]	Gruppe 1 < 50 , < 240	Gruppe 2 < 50 , ≥ 240	Gruppe 3 ≥ 50 , < 240	Gruppe 4 ≥ 50 , ≥ 240	p
Anzahl	107	41	66	14	
A	45,8	48,8	51,5	57,1	
B	16,8	12,2	12,1	14,3	
AB	9,3	7,3	4,5	14,3	
Laborparameter					
CMV IgG positiv [%]	65,3	61,5	54,7	71,4	0,487
CMV IgM positiv [%]	2,0	2,6	1,6	7,1	0,645
Kreatinin [mg/dl]	1,60 ± 1,54	1,27 ± 0,40	1,31 ± 0,74	1,41 ± 0,29	0,402
Hämoglobin [g/dl]	12,2 ± 2,2	11,6 ± 2,1	12,2 ± 2,3	12,8 ± 2,1	0,923
Kalium [mmol/l]	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,7*	4,3 ± 0,5	3,9 ± 0,4*	0,073
Grunderkrankung [%]					
DCM	48,6	51,2	43,9	42,9	0,906
ICM	39,3	36,6	48,5	57,1	0,906
HU-Listung [%]	45,8	68,3*	28,8*	57,1	0,001
Anamnese [%]					
Kardiale Voroperation	61,7	75,6	62,1	42,9	0,148
VAD	49,5	61,0	51,5	35,7	0,387
PCI	26,4	31,7	27,3	35,7	0,841
Arterielle Hypertonie	60,4	53,7	60,6	57,1	0,883
Diabetes mellitus	14,2*	34,1*	24,2	35,7	0,029
Hyperlipidämie	38,7	43,9	40,9	35,7	0,926
COPD	9,4	4,9	10,6	0	0,472
Präoperat. Infektion	12,3	22,0	10,6	14,3	0,378
Präoperat. Beatmung	1,9*	7,3	6,1	28,6*	0,001
Nikotinabusus	24,5	19,5	19,7	35,7	0,550
Intra- und perioperativ					
ECLS [%]	24,8*	35,0	27,3	57,1*	0,071
Zentrale ECLS [%]	36,0	42,9	22,2	62,5	0,247
Dauer [d]	9,1 ± 7,6	8,4 ± 9,5	9,6 ± 7,9	5,5 ± 2,9	0,556
Komplikationen [%]	29,2	21,4	33,3	25,0	0,896
Verstorben [%]	16,0	21,4	38,9	25,0	0,383
Re-Sternotomie [%]	30,8	27,5	28,8	50,0	0,432
Sek. Thoraxverschluss [%]	5,8	5,0	4,5	14,3	0,556
Operationsdauer [min]					
Bypass	290,0 ± 61,3*	320,3 ± 93,3	302,7 ± 98,6'	368,1 ± 86,8*'	0
Reperfusion	154,0 ± 55,5*	176,7 ± 73,3	169,4 ± 70,3'	180,5 ± 45,3*'	0,002
Gesamtdauer	512,9 ± 97,0*	557,6 ± 108,6	497,9 ± 120,3'	582,4 ± 154,9*'	0
Postoperativ					
Dauer der Intubation [h]	124,0 ± 177,7*	186,8 ± 216,6*	134,1 ± 163,9	219,5 ± 285,7	0,028
Dauer auf ICU / IMC [d]	22,8 ± 28,7	23,4 ± 17,4	23,1 ± 24,5	40,0 ± 37,5	0,512
Klinikaufenthalt [d]	43,9 ± 31,2	43,1 ± 25,5	45,1 ± 39,5	62,5 ± 37,1	0,418
CVVHD [%]	48,0	63,2	61,9	78,6	0,067
Levosimendan [%]	21,6	35,9	20,6	50	0,054
Zeitpkt. der Gabe [h]	70,5 ± 49,7	60,0 ± 47,0	102,5 ± 100,3	64,6 ± 54,8	0,702

Alter, Ischämiezeit [y, min]	Gruppe 1 < 50 , < 240	Gruppe 2 < 50 , ≥ 240	Gruppe 3 ≥ 50 , < 240	Gruppe 4 ≥ 50 , ≥ 240	p
Anzahl	107	41	66	14	
Transfusion [ml]					
EK	6640 ± 6340*	7498 ± 7024	8931 ± 5733	7380 ± 3724*	0,007
TK	2110 ± 2871*	2251 ± 2825	3418 ± 2133	3080 ± 2007*	0,007
FFP	9500 ± 7207*	13365 ± 16171	12904 ± 8560	14958 ± 8856*	0,034
Überleben					
30 Tage [%], 227 Pat.	96,2*'	92,7	81,8*	78,6'	0,007
3 Monate [%], 223 Pat.	96,2*’	85,0	77,3*	76,9’	0,002
1 Jahr [%], 185 Pat.	91,0*'	78,4	64,9*	61,5'	0,001
3 Jahre [%], 118 Pat.	83,3	76,9	62,2	71,4	0,167
1-Jahres-Follow-up					
Anzahl	78	37	57	13	
Neurol. Komplikationen [%]	12,8*	29,7	14,0	46,2*	0,008
Transplantatabstoßung [%]	11,5	2,7	7,0	0	0,251
Infektion/WHS [%]	23,1*	16,2'	26,3	61,5*'	0,013
CMV-Infektion [%]	3,8	0	0	7,7	0,172
Mykosen [%]	6,4	5,4	5,3	23,1	0,133

Tabelle 5: Datenanalyse 3: Alter des Spenders und Gesamtischämiezeit

Die mit * und ‘ und ° gekennzeichneten Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$) zueinander.

3.4. Analyse 4: Listungsstatus und Organzuteilungsverfahren

3.4.1. Organspender

Wie in Tabelle 6 dargestellt, war das durchschnittliche Alter der Spender in der HU-Gruppe signifikant niedriger als in der T-Gruppe. Zudem waren 72,1 % der Spender in der HU-Gruppe männlichen Geschlechts, in der T-Gruppe waren es 41,9 %. Die LV-EF betrug in der HU-Gruppe 63 ± 8 % und in der T-Gruppe 55 ± 11 % ($p > 0,05$). Die Spender der T-Gruppe verstarben zu 59,4 % an einer intrakraniellen Blutung, in der HU-Gruppe 40,2 % ($p < 0,05$). Es verstarben signifikant mehr Spender an einem Schädel-Hirntrauma (SHT) in der Gruppe mit den HU-gelisteten Empfängern als in der T-Gruppe.
Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich einer stattgehabten CPR des Spenders vor Hirntod.

3.4.2. Organempfänger

Präoperative Parameter

Das Alter der Organempfänger in der T-Gruppe betrug 57,2 ± 8,7 Jahre und 53,4 ± 10,5 Jahre in der HU-Gruppe. Ebenfalls waren die Empfänger der HU-Gruppe signifikant häufiger männlichen Geschlechts, hatten ein schwereres Körpergewicht und waren größer. In der T-Gruppe waren signifikant weniger Empfänger mit der Blutgruppe 0 und signifikant mehr Empfänger mit der Blutgruppe AB. 26,0 % der Empfänger der HU-Gruppe litten vor HTx unter einer Infektion, in der T-Gruppe waren es 3,3 %. Präoperativ wurden 11,7 % der HU-Gruppe beatmet, in der T-Gruppe waren es 0,8 % ($p < 0,05$).

Intra- und perioperative Parameter

Die kalte, warme und gesamte Ischämiezeit waren in der HU-Gruppe signifikant länger, als in der T-Gruppe. Zudem unterschieden sich die Bypasszeit und die gesamte Dauer der Operation der T-Gruppe signifikant von der HU-Gruppe. Es benötigten 25,0 % der Empfänger der T-Gruppe eine Unterstützung der Zirkulation durch eine ECLS, in der HU-Gruppe waren es 34,7 % der Empfänger. Ein Re-Sternotomie war bei 31,7 % der T-Gruppe und bei 29,7 % der HU-Gruppe notwendig ($p > 0,05$).
Die Empfänger der HU-Gruppe waren länger intubiert, verbrachten mehr Zeit auf der Intensivstation bzw. *intermediate care* Station und die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts nach HTx war gering verlängert, jedoch nicht signifikant. Die Empfänger der T-Gruppe benötigten postoperativ auf der Intensivstation und der Normalstation mehr Erythrozytenkonzentrate im Vergleich zur HU-Gruppe.

Postoperative Parameter

Es fielen 22,0 % der Empfänger in der HU-Gruppe mit neurologischen Komplikationen auf, in der T-Gruppe waren es 16,0 %. Es zeigten sich nur geringfügige Unterschiede hinsichtlich einer postoperativen Infektion oder Wundheilungsstörung, einer CMV-Infektion, einer Transplantatabstoßung und einer Mykose. Alle Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

3.4.3. Überlebensanalyse

Das 30-Tage-Überleben war in der T-Gruppe mit 91,9 % geringfügig besser als in der HU-Gruppe, in der 88,3 % überlebten. Mittelfristig zeigte sich ebenfalls ein vergleichbares Überleben.
In der Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 15 zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben nach Transplantation zwischen den Gruppen (Log Rank, p = 0,375).

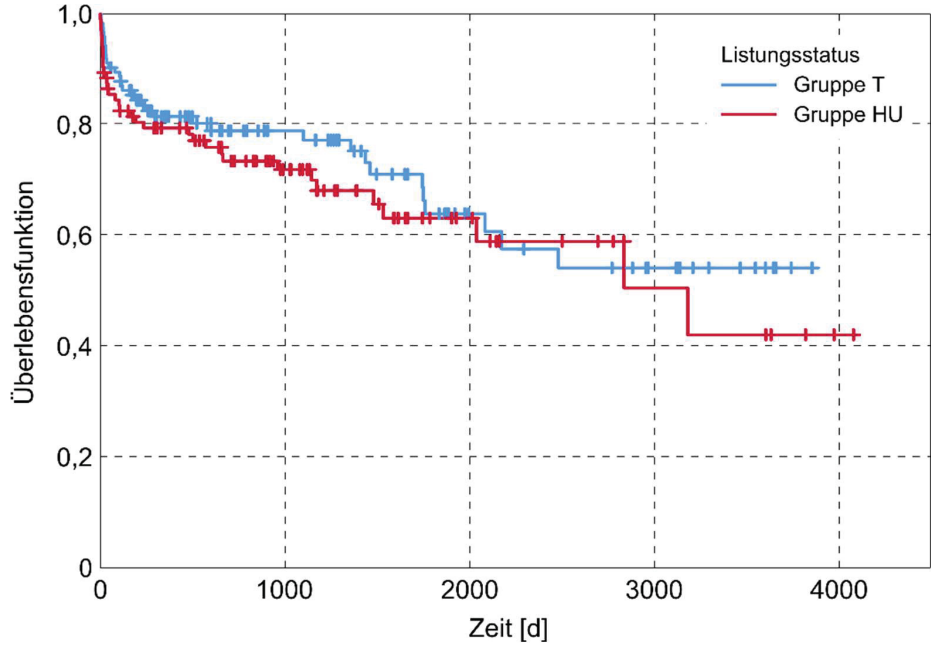

Abb. 15: Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebensfunktion der Analyse 4: Listungsstatus und Organzuteilungsverfahren

Listungsstatus	Gruppe T	Gruppe HU	p
Anzahl	124	104	
Spender			
Alter [y]	44,6 ± 12,5	41,5 ± 12,0	0,040
Geschlecht, männlich [%]	41,9	72,1	0
Größe [cm]	172,2 ± 8,2	177,7 ± 8,0	0
Gewicht [kg]	77,2 ± 15,3	81,9 ± 13,7	0,001
BMI [kg/m2]	26,2 ± 5,3	25,9 ± 3,7	0,866
Blutgruppe [%]			0,004
0	28,2*	42,3*	
A	42,7	45,2	
B	16,1	10,6	
AB	12,9*	1,9*	
Lungenentnahme [%]	69,4	77,9	0,177
Laborparameter			
CMV IgG positiv [%]	45,4	52,4	0,346
CMV IgM positiv [%]	5,8	6,5	1,000
Natrium [mmol/l]			
Minimum	140 ± 5	141 ± 6	0,813
Letzte Messung	149 ± 9	149 ± 8	0,955
Kalium [mmol/l]			
Minimum	3,7 ± 0,5	3,7 ± 0,6	0,286
Letzte Messung	4,2 ± 0,6	4,1 ± 0,7	0,631
Noradrenalin [µg/kg/min]			
Maximum	0,24 ± 0,33	0,20 ± 0,32	0,115
Letzte Dosis	0,13 ± 0,16	0,14 ± 0,26	0,178
LV-EF [%]	55 ± 11	63 ± 8	0,060
Anamnese [%]			
Arterielle Hypertonie	51,9	51,2	1,000
Diabetes mellitus	16,4	21,4	0,562
Nikotinabusus	61,0	62,8	0,881
Drogenabusus	10,5	13,3	0,645
CPR [%]	29,8	28,8	0,885
Dauer CPR [min]	19 ± 15	21 ± 13	0,930
Zeit: CPR bis Entnahme [h]	97,6 ± 70,0	132,2 ± 76,8	0,042
Todesursache [%]			
Hypox. Hirnschaden	16,0	18,5	0,041
SHT	18,9	33,7	0,041
Intrakranielle Blutung	59,4	40,2	0,041
Empfänger			
Präoperativ			
Alter [y]	57,2 ± 8,7	53,4 ± 10,5	0
Geschlecht, männlich [%]	64,5	82,7	0,003
Größe [cm]	171,9 ± 7,7	177,9 ± 7,1	0
Gewicht [kg]	76,4 ± 14,7	83,5 ± 15,4	0,001
BMI [kg/m2]	25,9 ± 4,6	26,4 ± 4,7	0,223

Listungsstatus	Gruppe T	Gruppe HU	p
Anzahl	124	104	
Blutgruppe [%]			0,001
0	19,4*	40,4*	
A	50,8	46,2	
B	17,7	10,6	
AB	12,1*	2,9*	
Laborparameter			
CMV IgG positiv [%]	64,7	58,3	0,397
CMV IgM positiv [%]	2,5	2,1	1,000
Kreatinin [mg/dl]	1,52 ± 1,47	1,35 ± 0,48	0,145
Hämoglobin [g/dl]	12,9 ± 2,1	11,2 ± 1,9	0
Kalium [mmol/l]	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,5	0,340
Grunderkrankung [%]			
DCM	42,7	52,9	0,134
ICM	49,2	34,6	0,134
Anamnese [%]			
Kardiale Voroperation	58,9	69,2	0,129
VAD	48,4	54,8	0,354
PCI	31,7	24,0	0,237
Arterielle Hypertonie	64,2	52,9	0,104
Diabetes mellitus	26,8	16,8	0,077
Hyperlipidämie	43,1	36,5	0,343
COPD	10,6	5,8	0,234
Präoperat. Infektion	3,3	26,0	0
Präoperat. Beatmung	0,8	11,7	0,001
Nikotinabusus	25,2	20,2	0,429
Intra- und perioperativ			
Kalte Ischämiezeit [min]	141 ± 41	162 ± 53	0
Warme Ischämiezeit [min]	63 ± 14	67 ± 14	0,034
Gesamte Ischämiezeit [min]	204 ± 40	229 ± 54	0
ECLS [%]	25,0	34,7	0,141
Zentrale ECLS [%]	67,7	58,8	0,608
Dauer [d]	8,6 ± 7,6	8,7 ± 7,8	0,776
Komplikationen [%]	30,0	26,5	0,787
Verstorben [%]	19,4	29,4	0,399
Re-Sternotomie [%]	31,7	29,7	0,773
Sek. Thoraxverschluss [%]	4,9	6,9	0,574
Operationsdauer [min]			
Bypass	242 ± 67	279 ± 81	0,002
Reperfusion	125 ± 49	137 ± 54	0,187
Gesamtdauer	409 ± 106	462 ± 118	0,001
postoperativ			
Dauer der Intubation [h]	131,3 ± 183,5	160,9 ± 201,3	0,347
Dauer auf ICU / IMC [d]	22,7 ± 27,0	26,3 ± 26,8	0,142
Klinikaufenthalt [d]	44,8 ± 33,3	46,3 ± 34,4	0,540

Listungsstatus	Gruppe T	Gruppe HU	p
Anzahl	124	104	
CVVHD [%]	54,4	59,4	0,492
Levosimendan [%]	21,8	29,9	0,210
Zeitpkt. der Gabe [h]	70,8 ± 79,1	79,4 ± 5,3	0,149
Transfusion [ml]			
EK	7508 ± 5119	7402 ± 6788	0,034
TK	2775 ± 2617	2291 ± 3022	0,535
FFP	11394 ± 7590	12276 ± 12354	0,870
Überleben			
30 Tage [%], 227 Pat.	91,9	88,5	0,500
3 Monate [%], 223 Pat.	89,5	84,2	0,239
1 Jahr [%], 185 Pat.	78,4	79,1	1,000
3 Jahre [%], 118 Pat.	78,3	70,7	0,400
1-Jahres-Follow-up			
Anzahl	94	91	
Neurol. Komplikationen [%]	16,0	22,0	0,350
Transplantatabstoßung [%]	8,5	6,6	0,783
Infektion/WHS [%]	23,4	27,5	0,613
CMV-Infektion [%]	1,1	3,3	0,363
Mykosen [%]	6,4	7,7	0,780

Tabelle 6: Datenanalyse 4: Listungsstatus und Organzuteilungsverfahren

3.5. Analyse 5: Präoperative VAD-Unterstützung des Empfängers

3.5.1. Organspender

Das Alter der Spender in der VAD-Gruppe betrug 42,8 ± 11,9 Jahre, in der No-VAD-Gruppe waren es 43,6 ± 12,8 Jahre (siehe Tabelle 7). Es waren 61,5 % der Spender in der VAD-Gruppe männlichen Geschlechts, in der No-VAD-Gruppe waren es 49,5 % ($p > 0,05$). Die Spender der VAD-Gruppe waren signifikant schwerer.
Es wurden 30,8 % der Spender der VAD-Gruppe vor Hirntod reanimiert, in der No-VAD-Gruppe waren es 27,9 %. 23,6 % der Spender verstarben in der VAD-Gruppe an einem hypoxischen Hirnschaden, in der No-VAD-Gruppe waren es 9,8 %.
Die LV-EF betrug in der No-VAD-Gruppe 58 ± 9 % und war somit geringfügig niedriger als die der VAD-Gruppe mit 60 ± 11 %.

3.5.2. Organempfänger

Präoperative Parameter

In der VAD-Gruppe wurde ein Durchschnittsalter von 55,3 ± 10,7 Jahre festgestellt, das damit gering über dem der No-VAD-Gruppe mit 54,0 ± 10,9 Jahre liegt, siehe Tabelle 7. 80,3 % der Empfänger waren in der VAD-Gruppe männlichen Geschlechts und damit waren es signifikant mehr als im Vergleich zur No-VAD-Gruppe mit 64,9 %. Hinsichtlich Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Blutgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.
48,7 % der Empfänger der VAD-Gruppe waren HU gelistet zur Transplantation, in der No-VAD-Gruppe waren es 42,3 % der Empfänger. Die Empfänger der VAD-Gruppe wiesen präoperativ signifikant häufiger Infektionen auf im Vergleich zur Gruppe der Empfänger ohne VAD.

Intra- und perioperative Parameter

Die kalte Ischämiezeit betrug in der VAD-Gruppe 157 ± 50 Minuten und in der No-VAD-Gruppe 144 ± 45 Minuten ($p < 0,05$). Es ließ sich kein Unterschied bei der warmen und gesamten Ischämiezeit aufzeigen. Die Bypasszeit war intraoperativ in der VAD-Gruppe deutlich verlängert im Vergleich zur No-VAD-Gruppe und die gesamte Operationszeit war in der VAD-Gruppe ebenfalls erhöht, dieses Ergebnis ist signifikant. 34,5 % der Empfänger in der VAD-Gruppe benötigten eine mechanische Kreislaufunterstützung nach HTx, in der No-VAD-Gruppe waren es 23,9 %. Es wurde signifikant häufiger eine zentrale Kanülierung der ECLS in der No-VAD-Gruppe vorgenommen.
Ein sekundärer Thoraxverschluss erfolgte bei 9,6 % der Empfänger in der VAD-Gruppe und damit signifikant häufiger im Vergleich zur No-VAD-Gruppe mit 1,8 %.
Es wurden vermehrt Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und *Fresh Frozen* Plasma in der VAD-Gruppe postoperativ verabreicht ($p > 0,05$).

Postoperative Parameter

Eine neurologische Komplikation trat bei 15,1 % der Empfänger in der No-VAD-Gruppe und bei 22,2 % in der VAD-Gruppe auf. Eine Transplantatabstoßung wurde bei 4,7 % der Empfänger in der No-VAD-Gruppe nachgewiesen, in der VAD-Gruppe waren es 10,1 %. Ebenso zeigte sich nur ein

geringer, nicht signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Infektion oder Wundheilungsstörung, einer CMV-Infektion und einer Mykose zwischen den Gruppen.

3.5.3. Überlebenszeitanalyse

Es zeigte sich ein ähnliches kurzfristiges Überleben zwischen beiden Gruppen. Nach drei Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied, es überlebten 88,1 % der No-VAD-Gruppe und 67,1 % in der VAD-Gruppe.
In der Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier (Abb. 16) zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben nach Transplantation zwischen den beiden Gruppen (Log Rank, p = 0,012).

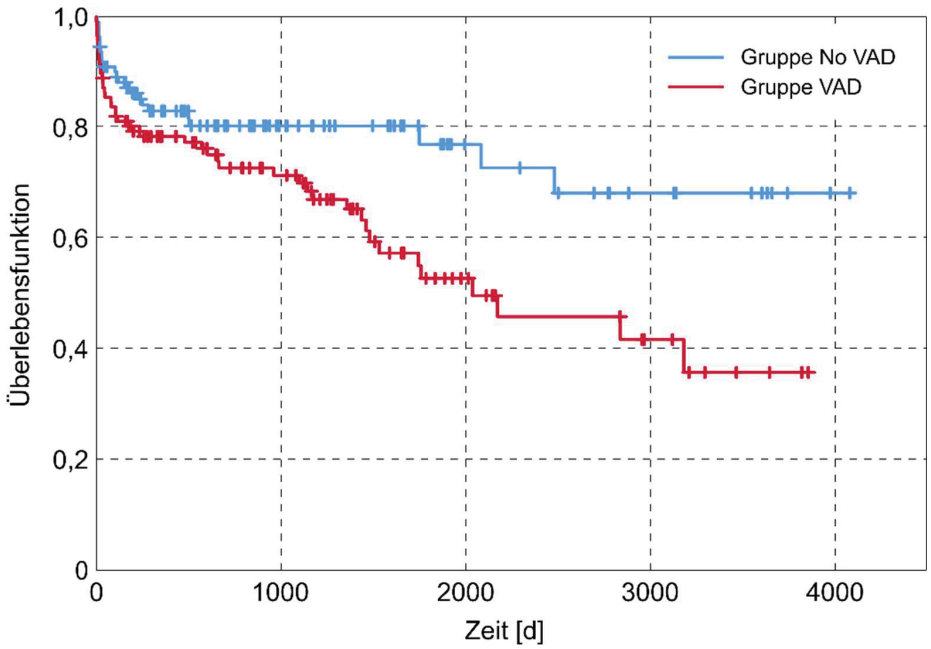

Abb. 16: Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebensfunktion der Analyse 5: Präoperative VAD-Unterstützung des Empfängers

	Gruppe No VAD	Gruppe VAD	p
Anzahl	111	117	
Spender			
Alter [y]	43,6 ± 12,8	42,8 ± 11,9	0,477
Geschlecht, männlich [%]	49,5	61,5	0,083
Größe [cm]	174,2 ± 8,7	175,1 ± 8,3	0,396
Gewicht [kg]	77,9 ± 15,6	80,7 ± 13,8	0,048
BMI [kg/m2]	25,6 ± 4,4	26,5 ± 4,8	0,080
Blutgruppe [%]			
0	37,8	31,6	0,652
A	39,6	47,9	
B	14,4	12,8	
AB	8,1	7,7	
Lungenentnahme [%]	68,5	77,8	0,135
Laborparameter			
CMV IgG positiv [%]	51,4	46	0,502
CMV IgM positiv [%]	2,7	8,7	0,375
Natrium [mmol/l]			
Minimum	140 ± 6	141 ± 5	0,570
Letzte Messung	149 ± 8	149 ± 8	0,773
Kalium [mmol/l]			
Minimum	3,7 ± 0,6	3,7 ± 0,6	0,610
Letzte Messung	4,2 ± 0,7	4,2 ± 0,7	0,783
Noradrenalin [µg/kg/min]			
Maximum	0,21 ± 0,33	0,23 ± 0,32	0,620
Letzte Dosis	0,10 ± 0,12	0,17 ± 0,27	0,105
LV-EF [%]	58 ± 9	60 ± 11	0,893
Anamnese [%]			
Arterielle Hypertonie	50,0	53,4	0,717
Diabetes mellitus	20,5	15,4	0,582
Nikotinabusus	67,0	57,3	0,181
Drogenabusus	9,0	14,0	0,355
CPR [%]	27,9	30,8	0,665
Dauer CPR [min]	21 ± 14	19 ± 15	0,736
Zeit: CPR bis Entnahme [h]	128,4 ± 95,1	104,0 ± 52,8	0,172
Todesursache [%]			
Hypox. Hirnschaden	9,8*	23,6*	0,062
Intrakranielle Blutung	53,3	48,1	0,062
Empfänger			
Präoperativ			
Alter [y]	54,0 ± 10,9	55,3 ± 10,7	0,300
Geschlecht, männlich [%]	64,9	80,3	0,011
Größe [cm]	173,5 ± 8,0	174,9 ± 8,8	0,072
Gewicht [kg]	77,4 ± 14,3	78,8 ± 16,7	0,407
BMI [kg/m²]	25,7 ± 4,3	25,7 ± 4,8	0,984
Blutgruppe [%]			0,322
0	32,4	25,6	

	Gruppe No VAD	Gruppe VAD	p
Anzahl	111	117	
A	42,3	54,7	
B	16,2	12,8	
AB	9,0	6,8	
Laborparameter			
CMV IgG positiv [%]	58,9	64,8	0,401
CMV IgM positiv [%]	2,8	1,8	0,680
Kreatinin [mg/dl]	1,65 ± 1,54	1,25 ± 0,47	0,096
Hämoglobin [g/dl]	12,4 ± 2,3	11,8 ± 2,0	0,087
Kalium [mmol/l]	4,3 ± 0,6	4,3 ± 0,5	0,881
Grunderkrankung [%]			
DCM	48,6	46,2	0,087
ICM	35,1	49,6	0,087
HU-Listung [%]	42,3	48,7	0,354
Anamnese [%]			
PCI	25,5	30,8	0,381
Arterielle Hypertonie	56,4	61,5	0,500
Diabetes mellitus	20,9	23,1	0,750
Hyperlipidämie	35,5	44,4	0,178
COPD	9,1	7,7	0,812
Präoperat. Infektion	4,5	22,2	0,000
Präoperat. Beatmung	3,6	7,8	0,255
Nikotinabusus	24,5	21,4	0,636
Intra- und perioperativ			
Kalte Ischämiezeit [min]	144 ± 45	157 ± 50	0,047
Warme Ischämiezeit [min]	66 ± 14	64 ± 14	0,142
Gesamte Ischämiezeit [min]	210 ± 46	221 ± 51	0,180
ECLS [%]	23,9	34,5	0,107
Zentrale ECLS [%]	56,0	25,0	0,017
Dauer [d]	8,6 ± 7,6	8,7 ± 7,8	0,776
Komplikationen [%]	33,3	25,0	0,569
Verstorben [%]	16,0	30,0	0,248
Re-Sternotomie [%]	28,4	33,0	0,473
Sek. Thoraxverschluss [%]	1,8	9,6	0,019
Operationsdauer [min]			
Bypass	239 ± 67	279 ± 81	0,000
Reperfusion	125 ± 47	135 ± 55	0,281
Gesamtdauer	390 ± 107	475 ± 110	0,000
postoperativ			
Dauer der Intubation [h]	126,7 ± 172,8	160,0 ± 204,5	0,730
Dauer auf ICU / IMC [d]	22,6 ± 20,6	25,4 ± 31,4	0,754
Klinikaufenthalt [d]	45,4 ± 32,1	45,1 ± 34,9	0,176
CVVHD [%]	57,7	55,9	0,891
Levosimendan [%]	25,7	25,2	1,000
Zeitpkt. der Gabe [h]	71,3 ± 80,6	79,3 ± 46,5	0,150

	Gruppe No VAD	Gruppe VAD	p
Anzahl	111	117	
Transfusion [ml]			
EK	6010 ± 4481	8843 ± 6973	0,064
TK	2314 ± 2444	2719 ± 3178	0,354
FFP	10148 ± 7952	13509 ± 12056	0,167
Überleben			
30 Tage [%], 227 Pat.	91,8	88,9	0,507
3 Monate [%], 223 Pat.	91,6	83,6	0,104
1 Jahr [%], 185 Pat.	81,4	75,8	0,376
3 Jahre [%], 118 Pat.	88,1	67,1	0,015
1-Jahres-Follow-up			
Anzahl	86	99	
Neurol. Komplikationen [%]	15,1	22,2	0,261
Transplantatabstoßung [%]	4,7	10,1	0,265
Infektion/WHS [%]	26,7	24,2	0,737
CMV-Infektion [%]	0	4,0	0,125
Mykosen [%]	7,0	7,1	1,000

Tabelle 7: Datenanalyse 5: Präoperative VAD-Unterstützung des Empfängers

3.6. Analyse 6: Zeitraum des Empfängers am VAD vor HTx

3.6.1. Organspender

Die Spender der Gruppe 1 waren mit 46, 0 ± 12,0 Jahren am ältesten, die Spender der Gruppe 4 waren am jüngsten mit 39,5 ± 11,5 Jahren. In der Gruppe 3 waren signifikant mehr Spender männlichen Geschlechts als in der Gruppe 1 und 2, siehe Tabelle 8.
Es wurde bei 89,5 % der Spender in Gruppe 3 eine Lungenentnahme im Rahme der Organspende durchgeführt, dies waren signifikant mehr als bei den Spendern in Gruppe 1 mit 56,3 %. Es wurden außerdem signifikant mehr Spender der Gruppe 3 im Vergleich zur Gruppe 2 vor Hirntod reanimiert. Die Dauer der kardiopulmonalen Reanimation unterschied sich ebenfalls signifikant mit 33 ± 19 Minuten in Gruppe 2 zu 18 ± 11 Minuten in Gruppe 3. Die Mehrheit der Spender verstarb in allen vier Gruppen aufgrund einer intrakraniellen Blutungen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

3.6.2. Organempfänger

Präoperative Parameter

Das in Tabelle 8 gelistete Durchschnittsalter der Empfänger betrug in 46,8 ± 12,7 Jahre (Gruppe 1), 56,3 ± 8,1 Jahre (Gruppe 2), 58,4 ± 9,6 Jahre (Gruppe 3) bzw. 54,6 ± 12,1 Jahre (Gruppe 4). Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ist signifikant. 94,7 % der Empfänger in Gruppe 3 waren männlichen Geschlechts, signifikant weniger waren es in den Gruppen 1 und 2. Zudem waren die Empfänger der Gruppen 3 und 4 signifikant schwerer als in der Gruppe 1. Der BMI der Empfänger in Gruppe 1 war signifikant niedriger im Vergleich zu den Empfängern in Gruppe 4.
63,2 % der Empfänger in Gruppe 3 waren HU gelistet, in Gruppe 2 waren es mit 28,9 % signifikant weniger.
Es litten 37,5 % der Empfänger in der Gruppe 1 an einer Infektion, 28,9 % der Empfänger in Gruppe 3, 24,0 % der Empfänger in Gruppe 4 und 7,9 % der Empfänger in Gruppe 2. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 ist signifikant. Zudem wurden 31,1 % der Empfänger in Gruppe 1 präoperativ beatmet und damit signifikant mehr als in den Gruppen 3 und 4.

Intra- und perioperative Parameter

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der kalten, warmen und gesamten Ischämiezeit.
Es benötigten postoperativ 45,9 % der Empfänger in Gruppe 3 eine ECLS, 37,5% der Empfänger in Gruppe 1, 32,0 % der Empfänger in Gruppe 4 und 23,7 % der Empfänger in Gruppe 2. Bei 66,7 % der Empfänger in Gruppe 1 wurde eine zentrale Kanülierung vorgenommen und in Gruppe 2 bei 11,1 %, dies waren signifikant weniger. Eine Re-Sternotomie wurde bei 44,0 % in Gruppe 4, bei 36,1 % in Gruppe 3, 28,9 % in Gruppe 2 und 18,8 % in Gruppe 4 durchgeführt ($p > 0,05$).
Die Dauer der Intubation postoperativ war in Gruppe 2 mit 91,8 ± 110,5 Stunden im Vergleich zu Gruppe 3 mit 226,6 ± 256,6 Stunden signifikant kürzer. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Dauer auf der Intensivstation bzw. *intermediate care* Station und der Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts nach HTx.
Die Empfänger der Gruppe 4 erhielten signifikant häufiger Levosimendan nach Transplantation im Vergleich zu den Empfängern der Gruppe 2.

Postoperative Parameter

Bei 25,0 % der Patienten in Gruppe 1 trat nach Transplantation eine Abstoßung des Transplantats auf, in Gruppe 4 waren es 13,0 %, in Gruppe 3 6,3 % und in Gruppe 2 3,6 % ($p > 0,05$). Eine Infektion oder Wundheilungsstörung entwickelten 31,3 % der Empfänger in Gruppe 1, 25,0 % der Empfänger in Gruppe 2 und 3 und 17,4 % der Empfänger in Gruppe 4. Darüber hinaus ließen sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppen im Auftreten einer neurologischen Komplikation, einer CMV-Infektion oder Mykose feststellen. Die Ergebnisse sind insgesamt nicht signifikant.

3.6.3. Überlebensanalyse

In der Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 17 sind die Überlebensfunktionen der einzelnen Gruppen abgebildet. Es zeigte sich im Log Rank Test kein signifikanter Unterschied im Überleben nach Transplantation zwischen den Gruppen (Log Rank, $p = 0,700$).

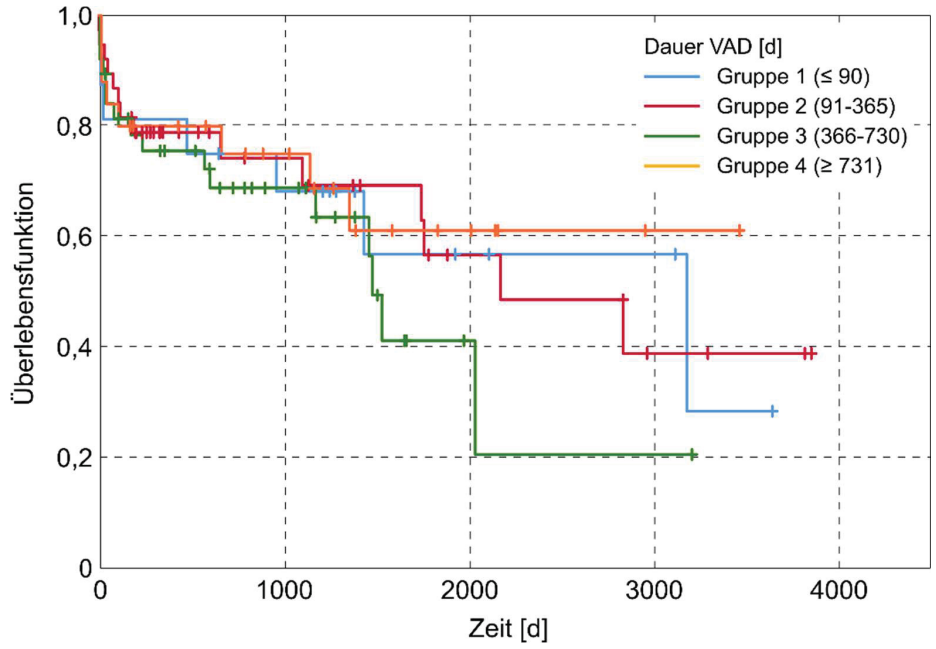

Abb. 17: Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebensfunktion der Analyse 6: Zeitraum des Empfängers am VAD vor HTx

Dauer VAD [d]	Gruppe 1 ≤ 90	Gruppe 2 91 - 365	Gruppe 3 366 - 730	Gruppe 4 ≥ 731	p
Anzahl	16	38	38	25	
Spender					
Alter [y]	46,0 ± 12,0	45,4 ± 11,5	40,9 ± 12,1	39,5 ± 11,5	0,124
Geschlecht, männlich [%]	37,5*	50,0'	81,6*'	64,0	0,006
Größe [cm]	170,5 ± 10,3	173,1 ± 7,0	178,5 ± 6,9	176,0 ± 9,0	0,105
Gewicht [kg]	76,6 ± 12,8	77,5 ± 12,0	85,0 ± 15,2	81,8 ± 13,2	0,101
BMI [kg/m2]	26,1 ± 2,9	26,6 ± 6,2	26,6 ± 4,9	26,2 ± 3,3	0,981
Blutgruppe [%]					0,089
0	18,8	31,6	44,7	20,0	
A	62,5	34,2	42,1	68,0	
B	12,5	18,4	10,5	8,0	
AB	6,3	15,8	2,6	4,0	
Lungenentnahme [%]	56,3*	78,9	89,5*	72,0	0,050
Laborparameter					
CMV IgG positiv [%]	37,5	52,6	52,8	30,4	0,256
CMV IgM positiv [%]	0	5,0	9,1	22,2	0,393
Natrium [mmol/l]					
Minimum	140 ± 5	140 ± 5	141 ± 6	142 ± 5	0,089
Letzte Messung	148 ± 6	148 ± 9	150 ± 6	149 ± 10	0,591
Kalium [mmol/l]					
Minimum	3,7 ± 0,6	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,7	3,6 ± 0,5	0,768
Letzte Messung	4,1 ± 0,4	4,2 ± 0,7	4,1 ± 0,8	4,2 ± 0,6	0,968
Noradrenalin [µg/kg/min]					
Maximum	0,32 ± 0,48	0,21 ± 0,22	0,23 ± 0,24	0,23 ± 0,44	0,560
Letzte Dosis	0,25 ± 0,49	0,16 ± 0,20	0,17 ± 0,22	0,12 ± 0,24	0,583
LV-EF [%]	56 ± 5	58 ± 16	63 ± 11	55 ± 13	0,966
Anamnese [%]					
Arterielle Hypertonie	72,7	60,0	50,0	22,2	0,133
Diabetes mellitus	33,3	21,4	8,3	0	0,307
Nikotinabusus	53,3	62,5	61,8	45,5	0,575
Drogenabusus	6,7	5,6	16,1	13,6	0,835
CPR [%]	31,3	21,1*	47,4*	20,0	0,047
Dauer CPR [min]	20 ± 18	33 ± 19*	18 ± 11*	6 ± 4	0,143
Zeit: CPR bis Entnahme [h]	144,0 ± 85,5	92,1 ± 67,2	98,6 ± 40,0	99,3 ± 54,3	0,589
Todesursache [%]					
Hypox. Hirnschaden	26,7	22,2	27,8	15,8	0,536
Intrakranielle Blutung	46,7	52,8	50,0	36,8	0,536
Empfänger					
Präoperativ					
Alter [y]	46,8 ± 12,7*	56,3 ± 8,1	58,4 ± 9,6*	54,6 ± 12,1	0,006
Geschlecht, männlich [%]	56,3*	71,1'	94,7*'	88,0	0,003
Größe [cm]	170,4 ± 14,4	173,8 ± 7,4	177,1 ± 7,1	175,8 ± 8,0	0,113
Gewicht [kg]	71,0 ± 21,5*'	74,9 ± 15,1	83,2 ± 16,2*	83,2 ± 13,5'	0,067
BMI [kg/m²]	24,0 ± 5,0*	24,8 ± 5,0	26,5 ± 5,0	26,9 ± 3,8*	0,052
Blutgruppe [%]					0,306
0	12,5	23,7	36,8	20,0	

Dauer VAD [d]	Gruppe 1 ≤ 90	Gruppe 2 91 - 365	Gruppe 3 366 - 730	Gruppe 4 ≥ 731	p
Anzahl	16	38	38	25	
A	68,8	44,7	50,0	68,0	
B	12,5	18,4	10,5	8,0	
AB	6,3	13,2	2,6	4,0	
Laborparameter					
CMV IgG positiv [%]	66,7	73,5	61,8	56,0	0,543
CMV IgM positiv [%]	6,7	2,9	0	0	0,348
Kreatinin [mg/dl]	1,17 ± 0,76	1,23 ± 0,43	1,14 ± 0,33	1,44 ± 0,52	0,071
Hämoglobin [g/dl]	10,7 ± 1,7*	12,0 ± 1,9	11,8 ± 1,8	12,1 ± 2,5*	0,014
Kalium [mmol/l]	4,4 ± 0,5	4,2 ± 0,7	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,3	0,309
Grunderkrankung [%]					
DCM	43,8	47,4	50,0	40,0	0,320
ICM	50,0	50,0	44,7	56,0	0,320
HU-Listung [%]	62,5	28,9*	63,2*	48,0	0,016
Anamnese [%]					
PCI	37,5	18,4	39,5	32,0	0,219
Arterielle Hypertonie	43,8	52,6	73,7	68,0	0,101
Diabetes mellitus	12,5	21,1	26,3	28,0	0,645
Hyperlipidämie	18,8	44,7	55,3	44,0	0,108
COPD	0	7,9	13,2	4,0	0,332
Präoperat. Infektion	37,5*	7,9*	28,9	24,0	0,052
Präoperat. Beatmung	31,1*'	7,9	2,7*	0'	0,001
Nikotinabusus	12,5	23,7	28,9	12,0	0,324
Intra- und perioperativ					
Kalte Ischämiezeit [min]	152 ± 60	143 ± 24	184 ± 93	168 ± 40	0,924
Warme Ischämiezeit [min]	69 ± 13	59 ± 8	70 ± 17	62 ± 11	0,245
Gesamte Ischämiezeit [min]	221 ± 68	202 ± 21	253 ± 94	230 ± 40	0,537
ECLS [%]	37,5	23,7	45,9	32,0	0,236
Zentrale ECLS [%]	66,7*	11,1*	23,5	12,5	0,067
Dauer [d]	8,5 ± 9,1	7,3 ± 4,9	9,1 ± 8,4	9,1 ± 5,2	0,779
Komplikationen [%]	16,7	22,2	35,3	12,5	0,596
Verstorben [%]	16,7	33,3	29,4	37,5	0,856
Re-Sternotomie [%]	18,8	28,9	36,1	44,0	0,351
Sek. Thoraxverschluss [%]	6,3	2,6	16,7	12,0	0,205
Operationsdauer [min]					
Bypass	250 ± 62	269 ± 86	302 ± 88	273 ± 68	0,189
Reperfusion	129 ± 36	127 ± 60	143 ± 55	135 ± 56	0,156
Gesamtdauer	443 ± 108	453 ± 100	512 ± 119	470 ± 94	0,352
Postoperativ					
Dauer der Intubation [h]	192,3 ± 247,8	91,8 ± 110,5*	226,6 ± 256,6*	156,1 ± 188,9	0,051
Dauer auf ICU / IMC [d]	31,4 ± 29,9	24,8 ± 38,8	28,7 ± 31,4	19,4 ± 19,1	0,141
Klinikaufenthalt [d]	52,9 ± 36,6	47,3 ± 43,8	46,5 ± 31,9	36,9 ± 21,6	0,850
CVVHD [%]	50,0	54,5	59,5	56,0	0,932
Levosimendan [%]	21,4	10,8*	28,6	44,0*	0,028
Zeitpkt. der Gabe [h]	85,7 ± 55,2	73,5 ± 51,3	65,4 ± 38,2	92,2 ± 52,1	0,844

Dauer VAD [d]	Gruppe 1 ≤ 90	Gruppe 2 91 - 365	Gruppe 3 366 - 730	Gruppe 4 ≥ 731	p
Anzahl	16	38	38	25	
Transfusion [ml]					
EK	6570 ± 3482	7560 ± 4825	10152 ± 7865	8738 ± 7891	0,830
TK	1907 ± 1832	1100 ± 1231	3432 ± 2731	2880 ± 4200	0,731
FFP	8833 ± 6625	10125 ± 2976	16000 ± 18063	13750 ± 8365	0,616
Überleben					
30 Tage [%], 117 Pat.	81,3	92,1	89,5	88,0	0,711
3 Monate [%], 116 Pat.	81,3	86,8	81,1	84,0	0,912
1 Jahr [%], 99 Pat.	81,3	71,4	75,8	78,3	0,890
3 Jahre [%], 76 Pat.	71,4	65,2	60,9	75,0	0,798
1-Jahres-Follow-up					
Anzahl	16	28	32	23	
Neurol. Komplikationen [%]	25,0	25,0	21,9	17,4	0,917
Transplantatabstoßung [%]	25,0	3,6	6,3	13,0	0,113
Infektion/WHS [%]	31,3	25,0	25,0	17,4	0,793
CMV-Infektion [%]	6,3	7,1	0,0	4,3	0,522
Mykosen [%]	12,5	10,7	3,1	4,3	0,512

Tabelle 8: Datenanalyse 6: Zeitraum des Empfängers am VAD vor HTx

Die mit * und ‘ gekennzeichneten Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$) zueinander.

3.7. Analyse 7: Implantationstechnik des Empfänger-VAD vor HTx

3.7.1. Organspender

Wie in Tabelle 9 dargestellt, sind in der Gruppe MIC (Minimal invasive Thorakotomie) 73,1 % und in der Gruppe S (Mediane Sternotomie) 58,2 % der Spender männlichen Geschlechts. Darüber hinaus gibt es hinsichtlich Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Spender der Gruppe MIC hatten einen signifikant höheren Kaliumspiegel vor Organentnahme im Vergleich zu der Gruppe S. In Gruppe MIC litten 66,7 % der Spender an einer arteriellen Hypertonie, in Gruppe S waren es 51,0 % ($p > 0,05$). In beiden Gruppen verstarb die Mehrheit der Spender an einer intrakraniellen Blutung.

3.7.2. Organempfänger

Präoperative Parameter

Die Empfänger in Gruppe S waren 54,7 ± 10,9 Jahre alt, in Gruppe MIC betrug der Altersdurchschnitt 57,7 ± 9,7 Jahre. Es waren 47,3% der Empfänger in der Gruppe S HU gelistet, in Gruppe MIC waren es 53,8 % ($p > 0,05$).
Die Patienten der Gruppe MIC wiesen insgesamt häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, signifikant zeigte sich der Unterschied im Hinblick auf eine vorhandene Hyperlipidämie der Empfänger. 10% der Empfänger in der Gruppe S wurden präoperativ beatmet in der Gruppe MIC waren es 0%, dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Intra- und perioperative Parameter

Die warme Ischämiezeit dauerte in der Gruppe MIC 70 ± 16 Minuten signifikant länger als in der Gruppe S 62 ± 13 Minuten, siehe Tabelle 9.
Intraoperativ zeigte sich eine verkürzte Bypasszeit im Vergleich von 299 ± 78 Minuten (MIC) zu 334 ± 88 Minuten (S). Ebenso war die gesamte Operationsdauert gering prolongiert in der Gruppe S. 38,5 % der Empfänger in der Gruppe MIC benötigten eine extrakorporale Unterstützung, in der Gruppe S waren es 33,3 %. Unter ECLS- Therapie verstarben 10,0 % (Gruppe MIC) bzw. 36,7 % (Gruppe S) der Empfänger. Eine Re-Sternotomie war bei 16,0 % der Empfänger in der Gruppe MIC notwendig und bei 37,6% der Empfänger in der Gruppe S ($p = 0,054$).
Die Länge der Intubation postoperativ betrug 149,9 ± 194,3 Stunden in Gruppe MIC und 193,7 ± 237,2 Stunden in Gruppe S ($p > 0,05$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Dauer auf ICU, in der Gruppe S war der Zeitraum 22,7 ± 27,6 Tage, in Gruppe MIC 35,0 ± 43,8 Tage. Des Weiteren ließ sich ein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich benötigter Blutprodukte, intra- und postoperativ, feststellen.

Postoperative Parameter

40,9 % der Empfänger in Gruppe MIC erlitten signifikant häufiger neurologische Komplikationen nach Transplantation im Vergleich zu 16,9 % der Empfänger in der Gruppe S. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Infektion oder Wundheilungsstörung, einer Transplantatabstoßung, einer CMV-Infektion und einer Mykose.

3.7.3. Überlebensanalyse

Die Überlebensfunktionen nach HTx sind in Abb. 18 dargestellt. Es zeigte sich im Log Rank Test kein signifikanter Unterschied im Überleben nach Transplantation zwischen den beiden Gruppen (Log Rank, p = 0,969).

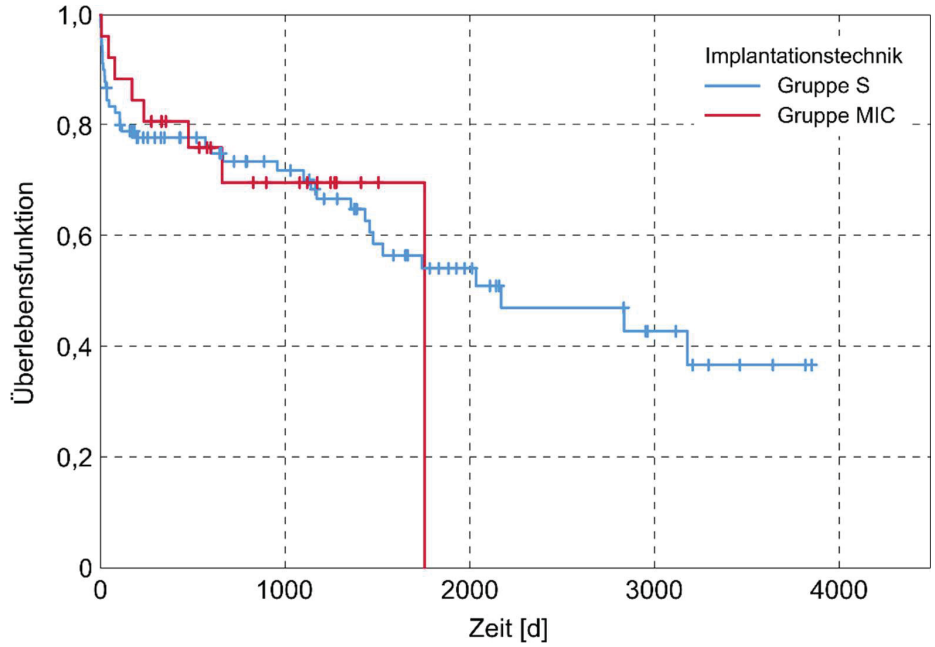

Abb. 18: Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebensfunktion der Analyse 7: Implantationstechnik des Empfänger-VAD vor HTx

Implantationstechnik	Gruppe S	Gruppe MIC	p
Anzahl	91	26	
Spender			
Alter [y]	42,9 ± 12,2	42,4 ± 10,7	0,826
Geschlecht, männlich [%]	58,2	73,1	0,253
Größe [cm]	174,5 ± 8,2	177,3 ± 8,6	0,279
Gewicht [kg]	80,4 ± 13,8	81,7 ± 13,8	0,820
BMI [kg/m2]	26,6 ± 5,0	26,0 ± 4,2	0,478
Blutgruppe [%]			0,316
0	27,5	46,2	
A	50,5	38,5	
B	13,2	11,5	
AB	8,8	3,8	
Lungenentnahme [%]	76,9	80,8	0,793
Laborparameter			
CMV IgG positiv [%]	47,1	42,3	0,823
CMV IgM positiv [%]	9,8	0	1,000
Natrium [mmol/l]			
Minimum	141 ± 5	140 ± 5	0,638
Letzte Messung	149 ± 9	148 ± 6	0,893
Kalium [mmol/l]			
Minimum	3,6 ± 0,5	3,8 ± 0,7	0,403
Letzte Messung	4,0 ± 0,6	4,5 ± 0,7	0,011
Noradrenalin [µg/kg/min]			
Maximum	0,24 ± 0,35	0,21 ± 0,22	0,718
Letzte Dosis	0,18 ± 0,29	0,13 ± 0,16	0,765
LV-EF [%]	60 ± 11	59 ± 11	0,112
Anamnese [%]			
Arterielle Hypertonie	51,0	66,7	0,481
Diabetes mellitus	12,5	28,6	0,290
Nikotinabusus	53,8	69,6	0,233
Drogenabusus	13,2	16,7	0,738
CPR [%]	28,6	38,5	0,345
Dauer CPR [min]	21 ± 16	17 ± 14	0,693
Zeit: CPR bis Entnahme [h]	109 ± 57	95 ± 48	0,220
Todesursache [%]			
Hypox. Hirnschaden	23,2	25,0	0,586
Intrakranielle Blutung	48,8	45,8	0,586
Empfänger			
Präoperativ			
Alter [y]	54,7 ± 10,9	57,7 ± 9,7	0,207
Geschlecht, männlich [%]	79,1	84,6	0,780
Größe	174,1 ± 9,3	177,5 ± 6,3	0,058
Gewicht [kg]	77,5 ± 17,0	83,6 ± 14,9	0,100
BMI [kg/m²]	25,5 ± 4,8	26,6 ± 4,9	0,304
Blutgruppe [%]			0,645
0	23,1	34,6	

Implantationstechnik	Gruppe S	Gruppe MIC	p
Anzahl	91	26	
A	56,0	50,0	
B	13,2	11,5	
AB	7,7	3,8	
Laborparameter			
CMV IgG positiv [%]	64,0	68,2	0,806
CMV IgM positiv [%]	2,3	0	1,000
Kreatinin [mg/dl]	1,24 ± 0,49	1,30 ± 0,40	0,289
Hämoglobin [g/dl]	11,9 ± 2,1	11,7 ± 1,9	0,817
Kalium [mmol/l]	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,4	0,378
Grunderkrankung [%]			
DCM	48,4	38,5	0,727
ICM	46,2	61,5	0,727
HU-Listung [%]	47,3	53,8	0,658
Anamnese [%]			
PCI	28,6	38,5	0,345
Arterielle Hypertonie	57,1	76,9	0,073
Diabetes mellitus	20,9	30,8	0,301
Hyperlipidämie	35,2	76,9	0,000
COPD	5,5	15,4	0,109
Präoperat. Infektion	22,0	23,1	1,000
Präoperat. Beatmung	10,0	0	0,205
Nikotinabusus	19,8	26,9	0,428
Intra- und perioperativ			
Kalte Ischämiezeit [min]	160 ± 52	149 ± 42	0,692
Warme Ischämiezeit [min]	62 ± 13	70 ± 16	0,008
Gesamte Ischämiezeit [min]	221 ± 54	219 ± 39	0,575
ECLS [%]	33,3	38,5	0,645
Zentrale ECLS [%]	23,3	30,0	0,689
Dauer [d]	8,3 ± 7,2	8,9 ± 7,1	0,880
Komplikationen [%]	20,0	40,0	0,232
Verstorben [%]	36,7	10,0	0,231
Re-Sternotomie [%]	37,8	16,0	0,054
Sek. Thoraxverschluss [%]	12,2	0	0,118
Operationsdauer [min]			
Bypass	334 ± 88	299 ± 78	0,751
Reperfusion	173 ± 69	160 ± 68	0,525
Gesamtdauer	558 ± 95	525 ± 82	0,829
postoperativ			
Dauer der Intubation [h]	149,9 ± 194,3	193,7 ± 237,2	0,422
Dauer auf ICU / IMC [d]	22,7 ± 27,6	35,0 ± 41,0	0,041
Klinikaufenthalt [d]	42,5 ± 31,7	53,6 ± 43,8	0,063
CVVHD [%]	53,5	64,0	0,372
Levosimendan [%]	25,6	24,0	1,000
Zeitpkt. der Gabe [h]	76,8 ± 48,1	88,1 ± 42,8	0,609

Implantationstechnik	Gruppe S	Gruppe MIC	p
Anzahl	91	26	
Transfusionen intraoperativ [ml]			
EK	4581 ± 3306	3814 ± 1938	0,526
TK	1366 ± 942	1155 ± 678	0,503
FFP	1600 ± 1739	1385 ± 1514	0,696
Transfusionen postoperativ [ml]			
EK	8873 ± 7484	8730 ± 5223	0,773
TK	2880 ± 3492	2127 ± 1662	0,674
FFP	14352 ± 13369	10417 ± 4438	0,224
Überleben			
30 Tage [%], 117 Pat.	86,8	96,2	0,292
3 Monate [%], 116 Pat.	82,2	88,5	0,559
1 Jahr [%], 99 Pat.	75,3	77,3	1,000
3 Jahre [%], 76 Pat.	66,2	72,7	1,000
1-Jahres-Follow-up			
Anzahl	77	22	
Neurol. Komplikationen [%]	16,9	40,9	0,038
Transplantatabstoßung [%]	9,1	13,6	0,688
Infektion/WHS [%]	23,4	27,3	0,779
CMV-Infektion [%]	3,9	4,5	1,000
Mykosen [%]	6,5	9,1	0,650

Tabelle 9: Datenanalyse 7: Implantationstechnik des Empfänger-VAD vor HTx

3.8. Analyse 8: Komplikationen des Empfängers am VAD bei HU-Listung

3.8.1. Organspender

Das durchschnittliche Alter der Spender lag zwischen 37,3 ± 13,7 Jahren in Gruppe 3 und 48,0 ± 8,8 Jahren in Gruppe 5 (siehe Tabelle 10). Es waren signifikant weniger männliche Spender in Gruppe T zu finden, zudem wiesen diese eine signifikant geringere Körpergröße als in Gruppe 1 auf. Eine Lungenentnahme bei Organspende fand bei 100 % der Spender in Gruppe 3 statt, bei 88,9 % der Spender in Gruppe 2, bei 82,6 % der Spender in Gruppe 1, bei 75,0 % der Spender in Gruppe 5, bei 75,0 % in Gruppe T, bei 71,4 % der Spender in Gruppe 4 und bei 40,0 % der Spender in Gruppe 6.
Hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.
Es wurden 60,0 % der Spender in Gruppe 6 vor Hirntod reanimiert, 42,9 % in Gruppe 4, 33,3 % in Gruppe 2, 30,0 % in Gruppe T, 30,4 % in Gruppe 1, 25,0 % in Gruppe 5 und 11,1 % in Gruppe 3 ($p > 0,05$). Die LV-EF war in Gruppe 5 mit 54 ± 4 % am niedrigsten und mit 68 ± 5 % in Gruppe 2 am höchsten. Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant.

3.8.2. Organempfänger

Präoperative Parameter

Die Empfänger in Gruppe 4 waren am jüngsten, das durchschnittliches Alter betrug 42,9 ± 13,3 Jahre, die Empfänger in Gruppe 6 waren am ältesten, das durchschnittliche Alter betrug 61,9 ± 2,5 Jahre ($p < 0,05$). 80,0 % der Empfänger in Gruppe 6 litten an einer ischämischen Kardiomyopathie, 66,7 % in Gruppe 3, 55,0 % in Gruppe T, 55,6 % in Gruppe 2, 50,0 % in Gruppe 5, 28,6 % in Gruppe 4 und 26,1 % in Gruppe 1. An arterieller Hypertonie waren 78,3 % der Empfänger in Gruppe 1 vor Transplantation erkrankt, in Gruppe 2 waren es 33,3%, dieser Unterschied ist signifikant.
Definitionsgemäß wiesen 100 % der Empfänger in Gruppe 1 eine präoperative Infektion auf, in Gruppe T waren es 6,7 %, in Gruppe 3 waren es 11,1 %, in Gruppe 4 28,6 % und in Gruppe 6 20,0 %. 71,4 % der Empfänger in Gruppe 4 waren vor HTx beatmet, in Gruppe 2 waren 25,0 % beatmet, in Gruppe 3 waren es 11,1 % und in Gruppe 1 waren es 4,3% ($p < 0,05$).

Intra- und perioperative Parameter

Es wurden 75,0 % der Empfänger in Gruppe 5 durch eine ECLS unterstützt, in Gruppe T waren es 28,3 %, in Gruppe 1 waren es 39,1 %, in Gruppe 2 25,0 %, in Gruppe 3 44,4 %, in Gruppe 4 42,9 % und in Gruppe 6 40,0 % ($p > 0,05$). Die Empfänger der Gruppe 6 benötigten 11,0 ± 2,8 Tage die Unterstützung einer ECLS und damit deutlich länger, als die Empfänger der Gruppe 4 mit 3,0 ± 5,5 Tagen und der Gruppe 2 mit 3,0 ± 4,2 Tagen.
Eine Re-Sternotomie erfolgte bei 55,6 % der Empfänger in Gruppe 3, bei 34,8 % in Gruppe 1, bei 25,0 % in Gruppe 5 und bei 40,0 % der Empfänger in Gruppe 6. In den Gruppen 2 und 4 war keine Re-Sternotomie notwendig. Der Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3 war signifikant. Es wurde bei 17,4 % in Gruppe 1 ein sekundärer Thoraxverschluss vorgenommen, in Gruppe T waren es 10,2 % und in Gruppe 6 waren es 20,0 %.
Postoperativ waren die Empfänger der Gruppe 2 am kürzesten intubiert, auf der Intensiv- und Überwachungsstation und im Krankenhaus. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied in

der Dauer des Krankenhausaufenthalts, der Dauer auf der Intensivstation und dem Zeitraum der postoperativen mechanischen Ventilation.

Postoperative Parameter

In Gruppe 1 erlitten 50,0 % der Empfänger eine postoperative Infektion oder Wundheilungsstörung, in Gruppe 6 waren es 40,0 %, in Gruppe 5 waren es 25,0 %, in Gruppe T waren es 19,6 % und in Gruppe 3 12,5 %. Eine neurologische Komplikation trat bei 42,9 % der Empfänger in Gruppe 4 auf, bei 40,0 % in Gruppe 6, bei 37,5 % in Gruppe 3, bei 28,6 % in Gruppe 2, bei 25,0% in Gruppe 5, bei 18,2 % in Gruppe 1 und bei 15,2 % in Gruppe T. Keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Gruppen gab es hinsichtlich einer Transplantatabstoßung, einer CMV-Infektion und einer Mykose. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

3.8.3. Überlebenszeitanalyse

Die Überlebensfunktionen der einzelnen Gruppen sind nachfolgend graphisch dargestellt (Abb. 19). Es zeigte sich im Log Rank Test kein signifikanter Unterschied im gesamten Überleben nach Transplantation zwischen den Gruppen (Log Rank, p = 0,590).

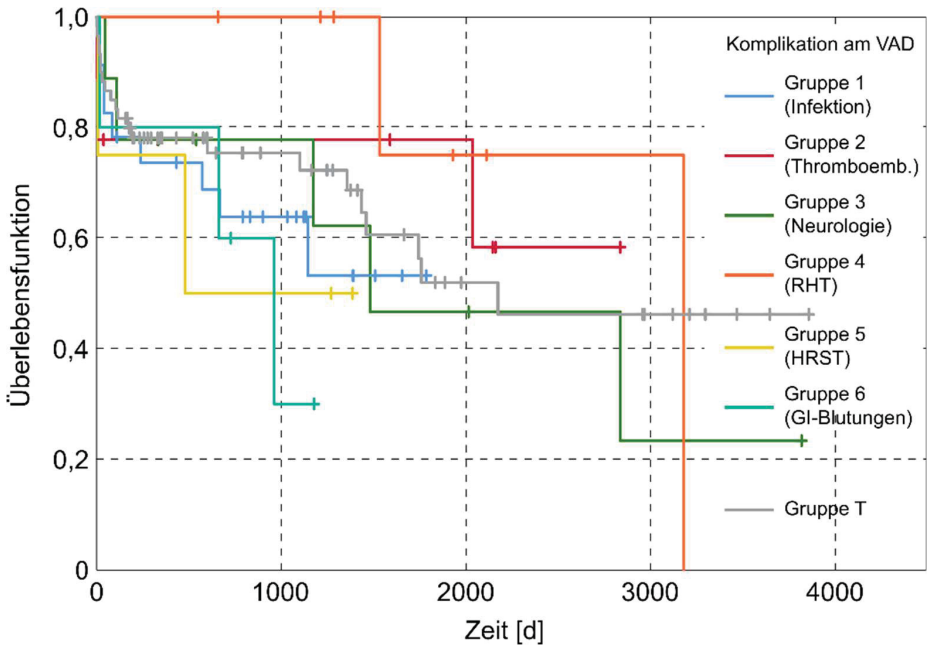

Abb. 19: Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebensfunktion der Analyse 8: Komplikationen des Empfängers am VAD bei HU-Listung

Komplikationen	Gruppe T	Gruppe 1 Infektion	Gruppe 2 Thromb. Ereign.	Gruppe 3 Neurologie	Gruppe 4 RHI	Gruppe 5 HRST	Gruppe 6 GI-Blutungen	p
Anzahl	60	23	9	9	7	4	5	
Spender								
Alter [y]	44,5 ± 11,7	39,4 ± 12,4	43,9 ± 12,1	37,3 ± 13,7	43,7 ± 6,9	48,0 ± 8,8	39,2 ± 14,7	0,507
Geschlecht, männlich [%]	45,0*	87,0*	77,8	66,7	57,1	100,0	80,0	0,007
Größe [cm]	172,0 ± 6,7*	179,4 ± 6,2*	178,8 ± 6,4	175,2 ± 5,4	172,6 ± 7,9	183,8 ± 10,3	182,8 ± 4,4	0,001
Gewicht [kg]	79,1 ± 14,5	83,4 ± 11,8	83,7 ± 11,7	73,6 ± 7,4	81,4 ± 8,4	87,5 ± 14,4	89,0 ± 15,2	0,126
BMI [kg/m2]	27,1 ± 5,8	26,0 ± 3,8	26,1 ± 3,2	23,9 ± 3,9	26,9 ± 4,8	25,8 ± 2,9	26,8 ± 4,1	0,511
Blutgruppe [%]								0,426
0	26,7	43,5	22,2	44,4	42,9	25,0	20,0	
A	41,7	52,2	66,7	33,3	42,9	75,0	80,0	
B	16,7	4,3	11,1	22,2	14,3	0	0	
AB	15,0	0	0	0	0	0	0	
Lungenentnahme [%]	75	82,6	88,9	100	71,4	75,0	40,0	0,231
Laborparameter								
CMV IgG positiv [%]	43,9	52,2	22,2	77,8	57,1	50,0	0	0,127
CMV IgM positiv [%]	7,4	0	0	33,3	0	0	50,0	0,239
Natrium [mmol/l]								
Minimum	140 ± 5	143 ± 7	140 ± 4	140 ± 5	139 ± 4	142 ± 9	142 ± 3	0,788
Letzte Messung	149 ± 9	150 ± 7	149 ± 9	144 ± 7	152 ± 7	150 ± 9	148 ± 7	0,486
Kalium [mmol/l]								
Minimum	3,7 ± 0,5	3,7 ± 0,7	3,2 ± 0,7	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,4	3,9 ± 0,9	3,8 ± 0,2	0,500
Letzte Messung	4,3 ± 0,6	4,1 ± 0,6	3,8 ± 0,9	4,1 ± 0,8	3,8 ± 0,2	4,1 ± 0,9	3,9 ± 0,4	0,194
Noradrenalin [µg/kg/min]								
Maximum	0,24 ± 0,23	0,28 ± 0,58	0,28 ± 0,34	0,17 ± 0,19	0,15 ± 0,12	0,15 ± 0,10	0,20 ± 0,17	0,581
Letzte Dosis	0,15 ± 0,19	0,23 ± 0,48	0,23 ± 0,34	0,13 ± 0,09	0,09 ± 0,07	0,11 ± 0,08	0,08 ± 0,06	0,814
LV-EF [%]	55 ± 11	62 ± 9	68 ± 5	61 ± 7	67 ± 9	54 ± 4	61 ± 5	0,195

Komplikationen	Gruppe T	Gruppe 1 Infektion	Gruppe 2 Thromb. Ereign.	Gruppe 3 Neurologie	Gruppe 4 RHI	Gruppe 5 HRST	Gruppe 6 GI-Blutungen	p
Anzahl	60	23	9	9	7	4	5	
Anamnese [%]								
Arterielle Hypertonie	54,3	50,0	50,0	33,3	80,0	0	50,0	0,792
Diabetes mellitus	16,7	0	0	0	50	50,0	0	0,456
Nikotinabusus	58,2	61,9	50,0	42,9	71,4	50,0	40,0	0,905
Drogenabusus	16,3	14,3	0	22,2	16,7	0	0	0,783
CPR [%]	30	30,4	33,3	11,1	42,9	25,0	60,0	0,646
Dauer CPR [min]	19 ± 14	15 ± 7	15 ± 17	k.A.	18 ± 18	k.A.	29 ± 24	0,418
Zeit: CPR bis Entnahme [h]	82,3 ± 37,4	107,8 ± 45,7	135,0 ± 129,7	k.A.	125,0 ± 35,4	k.A.	143,3 ± 86,1	0,248
Todesursache [%]								
Hypox. Hirnschaden	25,9	22,7	0	11,1	42,9	0	66,7	0,106
Intrakranielle Blutung	57,4	50,0	37,5	33,3	14,3	33,3	33,3	0,106
Empfänger								
Präoperativ								
Alter [y]	57,9 ± 10,0	52,1 ± 10,3*	52,0 ± 10,3	57,1 ± 11,4	42,9 ± 13,3	51,4 ± 8,7	61,9 ± 2,5*	0,006
Geschlecht, männlich [%]	70	91,3	77,8	100	85,7	100	100	0,109
Größe [cm]	172,6 ± 7,1*	177,0 ± 13,3*	174,9 ± 6,3	178,2 ± 6,4	175,7 ± 9,1	180,3 ± 4,5	180,2 ± 7,4	0,005
Gewicht [kg]	73,6 ± 14,3*'°	85,7 ± 19,9*	87,3 ± 12,6'	76,3 ± 9,2	74,9 ± 16,2	83,5 ± 11,4	101,4 ± 18,8°	0,001
BMI [kg/m²]	24,7 ± 4,7*'	27,2 ± 5,0*	28,7 ± 4,8	24,1 ± 2,9	23,9 ± 3,8	25,6 ± 2,7	31,2 ± 5,2'	0,027
Blutgruppe [%]								0,465
0	18,3	34,8	22,2	44,4	42,9	25,0	20,0	
A	51,7	60,9	66,7	33,3	42,9	75,0	80,0	
B	16,7	4,3	11,1	22,2	14,3	0	0	
AB	13,3	0	0	0	0	0	0	

Komplikationen	Gruppe T	Gruppe 1 Infektion	Gruppe 2 Thromb. Ereign.	Gruppe 3 Neurologie	Gruppe 4 RHI	Gruppe 5 HRST	Gruppe 6 GI-Blutungen	p
Anzahl	60	23	9	9	7	4	5	
Laborparameter								
CMV IgG positiv [%]	67,9	72,7	37,5	71,4	50,0	50,0	60,0	0,597
CMV IgM positiv [%]	1,8	4,5	0	0	0	0	0	0,960
Kreatinin [mg/dl]	1,22 ± 0,49	1,15 ± 0,19	1,14 ± 0,32	1,36 ± 0,42	1,18 ± 0,28	1,37 ± 0,81	1,83 ± 0,83	0,323
Hämoglobin [g/dl]	12,5 ± 2,0*	11,0 ± 1,6*	12,3 ± 1,5	11,6 ± 1,1	10,4 ± 1,2	10,3 ± 0,4	10,0 ± 3,7	0,002
Kalium [mmol/l]	4,2 ± 0,4	4,2 ± 0,5	4,6 ± 0,8	4,4 ± 0,2	k.A.	4,2 ± 0,4	4,3 ± 0,5	0,654
Grunderkrankung [%]								
DCM	41,7	65,2	44,4	33,3	57,1	50,0	20,0	0,273
ICM	55,0	26,1	55,6	66,7	28,6	50,0	80,0	0,273
Anamnese [%]								
PCI	33,3	34,8	0	44,4	14,3	25,0	40,0	0,390
Arterielle Hypertonie	60	78,3*	33,3*	44,4	57,1	75,0	80,0	0,238
Diabetes mellitus	23,3	21,7	22,2	22,2	0	25,0	20,0	0,912
Hyperlipidämie	28,3	21,7	11,1	22,2	0	25,0	20,0	0,701
COPD	50	47,8	22,2	44,4	14,2	25,0	60,0	0,386
Präoperat. Infektion	8,3	8,7	0	11,1	0	0	20,0	0,815
Präoperat. Beatmung	6,7*	100*	0*	11,1*	28,6*	0*	20,0*	0,000
Nikotinabusus	0*°	4,3'	25,0*	11,1	71,4'°	0	0	0,000
Intra- und perioperativ								
Kalte Ischämiezeit [min]	143 ± 36*	181 ± 81*	170 ± 33	169 ± 35	174 ± 30	178 ± 14	139 ± 51	0,010
Warme Ischämiezeit [min]	60 ± 13	68 ± 14	61 ± 10	61 ± 15	73 ± 16	64 ± 5	76 ± 15	0,051
Gesamte Ischämiezeit [min]	203 ± 33*	249 ± 83*	231 ± 33	230 ± 29	247 ± 41	241 ± 13	215 ± 45	0,003
ECLS [%]	28,3	39,1	25,0	44,4	42,9	75,0	40,0	0,527
Zentrale ECLS [%]	29,4	22,2	0	0	33,3	33,3	50,0	0,796
Dauer [d]	8,6 ± 5,1	10,8 ± 10,4	3,0 ± 4,2	7,0 ± 3,8	3,0 ± 5,5	12,0 ± 12,2	11,0 ± 2,8	0,229

Komplikationen	Gruppe T	Gruppe 1 Infektion	Gruppe 2 Thromb. Ereign.	Gruppe 3 Neurologie	Gruppe 4 RHI	Gruppe 5 HRST	Gruppe 6 GI-Blutungen	p
Anzahl	60	23	9	9	7	4	5	
Komplikationen [%]	29,4	22,2	100	25,0	0	33,3	50,0	0,354
Verstorben [%]	23,5	22,2	50,0	25,0	0	66,7	0	0,522
Re-Sternotomie [%]	37,3	34,8	0*	55,6*	0	25,0	40,0	0,116
Sek. Thoraxverschluss [%]	10,2	17,4	0	0	0	0	20,0	0,513
Operationsdauer [min]								
Bypass	264 ± 73	310 ± 92	302 ± 116	276 ± 89	283 ± 90	286 ± 68	283 ± 35	0,486
Reperfusion	132 ± 52	142 ± 69	146 ± 73	130 ± 71	129 ± 25	131 ± 20	138 ± 29	0,876
Gesamtdauer	452 ± 104	507 ± 141	493 ± 108	478 ± 104	488 ± 119	525 ± 53	477 ± 75	0,374
Postoperativ								
Dauer der Intubation [h]	135,7 ± 172,6	230,3 ± 259,3	72,9 ± 60,6	149,3 ± 212,5	149,8 ± 176,6	313,4 ± 389,2	182,0 ± 245,7	0,486
Dauer auf ICU / IMC [d]	21,7 ± 30,7	27,3 ± 20,6	12,2 ± 12,0	36,2 ± 48,2	34,3 ± 33,0	39,0 ± 38,3	33,6 ± 43,5	0,091
Klinikaufenthalt [d]	40,7 ± 30,4	47,7 ± 28,8	24,1 ± 14,7	62,9 ± 58,0	53,6 ± 27,8	51,5 ± 45,9	52,2 ± 61,3	0,152
CVVHD [%]	50,9	69,6	62,5	44,4	57,1	50,0	60,0	0,807
Levosimendan [%]	19,6	45,5	0	22,2	14,3	50,0	40,0	0,096
Zeitpkt. der Gabe [h]	79,0 ± 52,6	77,0 ± 40,2	0	48,5 ± 13,4	k.A.	87,5 ± 37,5	143,0 ± 31,1	0,248
Transfusion [ml]								
EK	3530 ± 4707	5216 ± 6352	2430 ± 2268	4320 ± 3913	2507 ± 1320	6818 ± 3652	7884 ± 11162	0,276
TK	908 ± 1705	1300 ± 2401	798 ± 933	856 ± 1029	377 ± 644	2145 ± 2113	2728 ± 4903	0,732
FFP	5491 ± 5288	9648 ± 13522	3719 ± 2962	4139 ± 2779	4893 ± 5375	10188 ± 6111	10950 ± 10810	0,234
Überleben								
30 Tage [%], 117 P	88,3	91,3	77,8	100	100	75,0	80,0	0,615
3 Monate [%], 116 P	85,0	78,3	75,0	88,9	100	75,0	80,0	0,831
1 Jahr [%], 99 P	73,9	72,7	71,4	75,0	100	75,0	80,0	0,862
3 Jahre [%], 76 P	68,6	50,0	71,4	83,3	100	66,7	33,3	0,284

Komplikationen	Gruppe T	Gruppe 1 Infektion	Gruppe 2 Thromb. Ereign.	Gruppe 3 Neurologie	Gruppe 4 RHI	Gruppe 5 HRST	Gruppe 6 GI-Blutungen	p
Anzahl	60	23	9	9	7	4	5	
1-Jahres-Follow-up								
Anzahl	46	22	7	8	7	4	5	
Neurol. Komplikationen [%]	15,2	18,2	28,6	37,5	42,9	25,0	40,0	0,492
Transplantatabstoßung [%]	10,9	13,6	0	12,5	14,3	0	0	0,888
Infektion/WHS [%]	19,6	50,0*	0*	12,5	0*	25,0	40,0	0,027
CMV-Infektion [%]	2,2	9,1	0	0	14,3	0	0	0,574
Mykosen [%]	4,3	4,5	0	12,5	0	25,0	40,0	0,054

Tabelle 10: Daten Analyse 8: Komplikationen des Empfängers am VAD bei HU-Listung

Die mit * und ‘ und ° gekennzeichneten Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$) zueinander.

4 Diskussion

4.1. CPR des Spenders

Die Herztransplantation ist der Therapie-Goldstandard bei terminaler Herzinsuffizienz. Für die begrenzte Anzahl an Organen und für lange Wartelisten gibt es aktuell nur wenig Lösungsansätze. Das Ziel dieser Analyse war, den Einfluss einer Reanimation des Spenders auf das Überleben und die peri- und postoperativen Komplikationen des Empfängers zu untersuchen. In den Daten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Empfängern mit und ohne reanimiertem Spenderherz, sodass sich schlussfolgern ließ, dass eine kardiopulmonale Reanimation des Spenders kein Nachteil für den Empfänger ist. Reanimierte Spenderherzen werden oft zu der Gruppe der „marginalen Organe“ gezählt. Der Begriff „marginale Organe“ ist nicht einheitlich definiert, jedoch zählen spender- und empfängerbezogene Risikofaktoren, wie Spenderalter, Diskrepanz in der Körpergröße, hypertropher Ventrikel oder eine zu erwartende lange Ischämiezeit dazu [55].
Es konnte in Übereinstimmung mit den Daten von Galeone et al. [56] nachgewiesen werden, dass eine stattgehabte CPR des Spenders kein alleiniger Ablehnungsgrund eines Organangebotes sein sollte. Diese ist nicht zwangsläufig kardialer Genese und das Herz kann sich von kurzen hypoxischen und hypovolämischen Phasen erholen. Auch ein vorübergehender Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) des Spenderherzens sollte keine Kontraindikation für eine HTx darstellen [57], da sich die LV-EF meist bis zur Entnahme wieder normalisiert, sofern keine schweren kardialen Erkrankungen vorliegen [56].
Die zuvor reanimierten Spender waren signifikant jünger und häufiger männlichen Geschlechts. Auffällig war, dass nahezu ein Viertel der Spender der CPR-Gruppe zu Lebzeiten Drogen konsumierte. Zudem waren weniger reanimierte Spender an arterieller Hypertonie vorerkrankt.
Es verstarben im Vergleich zu den nicht reanimierten Spendern signifikant mehr reanimierte Spender an einem hypoxischen Hirnschaden, der Anteil betrug in der CPR-Gruppe 56,9 %. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen von Gottschalk et al. [58]. Der hohe Prozentsatz lässt sich möglicherweise durch den höheren Anteil an jungen, männlichen Spendern erklären, welche häufiger Suizid begehen als Frauen [59].
Die Empfänger mit reanimierten Spenderherzen waren signifikant häufiger männlichen Geschlechts, hatten ein höheres Körpergewicht und höhere Körpergröße.
Bezüglich der intra- und perioperativen Parameter, wie kalte und warme Ischämiezeit, intraoperative Reperfusionszeit und gesamte Operationsdauer, zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Inzidenz einer ECLS bei primärer Transplantatdysfunktion (PGD) oder Transplantatversagen (PGF) unterschied sich nur gering zwischen den beiden Gruppen, wie auch Ergebnisse in der Literatur zeigen [56].
Die Empfänger reanimierter Spenderherzen waren geringfügig länger intubiert und hatten längere Aufenthaltsdauern auf der Intensiv- und Überwachungsstation sowie insgesamt im Krankenhaus nach Transplantation. Postoperativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der in dieser Analyse erfassten Komplikationen, wie beispielsweise Infektionen, Transplantatabstoßungen und neurologischen Komplikationen.
Das Überleben der Empfänger, die reanimierte und nicht reanimierte Spenderherzen erhalten hatten, unterschied sich nach 30 Tagen, 3 Monaten und 1 Jahr nicht. Das mittelfristige Überleben war ebenfalls vergleichbar zwischen den Gruppen, entsprechend den Daten von Arroyo et al. [60]. Insgesamt sollte die Dauer der CPR beachtet werden, denn wie Southerland et al. [61] bereits 2013

herausfanden, erhöht sich die Sterblichkeit proportional mit der Dauer der Reanimation. Konnte die Endorganperfusion aufrechterhalten werden, können auch weitere Organe nach CPR gespendet werden. Die Gruppen um Sandroni et al. [62], Krutsinger et al. [63] und Summers et al. [64] zeigten ähnliche Resultate.
Zusammenfassend wurden vergleichbare Ergebnisse in beiden Gruppen hinsichtlich des Überlebens sowie den häufigsten postoperativen Komplikationen festgestellt, kongruent zu den Daten von Cheng et al. [65].

4.2. Noradrenalin-Dosis des Spenders

Bei hirntoten Spendern treten aufgrund der fehlenden Hirnfunktion unter anderem hormonelle Dysregulation, ADH-Mangel, Cortison-Mangel, Diabetes insipidus und Volumenmangel auf. Organspender erhalten daher häufig im Rahmen des hämodynamischen Managements auf der Intensivstation zur Stabilisierung des Kreislaufs Katecholamine, wie beispielsweise Noradrenalin oder Dopamin. Noradrenalin wird im Nebennierenmark gebildet und entfaltet seine Wirkung an den Adrenozeptoren, vorwiegend an den α-Rezeptoren und weniger an den β-Rezeptoren. So dient Noradrenalin in erster Linie zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs und gewährleistet eine regelrechte Endorganperfusion. Wird Noradrenalin in höheren Dosen verwendet, führt die übermäßige Vasokonstriktion zu hoher Nachlast, nachfolgend einem damit erhöhten, kardialen Sauerstoffbedarf und bewirkt so eine Steigerung des Infarktrisikos. Unter anderem sind daher hohe Katecholamindosen beim Spender eine Kontraindikation für eine Organakzeptanz und stellen einen häufig genannten Ablehnungsgrund dar [28]. Etwa 33 % der angebotenen Spenderherzen werden abgelehnt, weil die Spender eine Noradrenalindosis von 0,1 µg/kg/min oder mehr vor Entnahme benötigten.
Angleitner et al. [66] zeigten, dass die Bereitschaft zur Akzeptanz von Organen von Spendern, welche mit höheren Noradrenalindosen vorbehandelt wurden, stieg, wenn die zu erwartende, kalte Ischämiezeit möglichst niedrig war. Hingegen waren die Ergebnisse der vorliegenden Analyse gegensätzlich, da die kalte Ischämiezeit am längsten in der Gruppe mit den höchsten Noradrenalindosen der Spender war. Es zeigte sich eine niedrigere Inzidenz an kardiovaskulären Risikofaktoren der Spender, es waren sogar signifikant weniger Spender dieser Gruppe an arterieller Hypertonie erkrankt. Darüber hinaus spielt möglicherweise eine niedrigere Schwelle zur Organakzeptanz eine Rolle. Nichtsdestotrotz lässt auch die jeweilige Gruppengröße in dieser Untersuchung Rückschlüsse auf eine wohl überlegte Organakzeptanz zu. In einer Umfrage in den USA, veröffentlicht im Bericht der *American Society Transplantation Conference* (2017), stellte sich heraus, dass nur 4 % der befragten Zentren ein Organ mit moderater Katecholamindosis akzeptieren würden [67]. Jedoch muss beachtet werden, dass die Anzahl der Organspender höher ist und diese im Vergleich zu den Spendern aus dem ET-Raum durchschnittlich deutlich jünger sind [68].
Bei den Spenderparametern zeigte sich ein signifikant kürzerer Zeitraum der letzten kardiopulmonalen Reanimation zur Organexplantation der Gruppe mit den höheren Noradrenalindosen. Die LV-EF war in dieser Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen geringfügig reduziert. Im Gegensatz zu Angleitner et al. [66] zeigte sich in diesen Daten kein Zusammenhang zwischen der Noradrenalindosis des Spenders und einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation. Die Gruppe mit der höchsten Noradrenalindosis wies die kürzeste Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes auf.

Postoperativ wurde bei den Empfängern der Gruppen mit den höheren Noradrenalindosen vor Explantation bei über einem Drittel eine ECLS aufgrund einer PGD oder PGF implantiert. Dies stellten ebenfalls die Gruppen um D'Alessandro et al. [69] und D'Ancona et al. [70] fest. Hingegen sind die Daten dieser Analyse mit denen der Gruppe um Mckewon et al. [71] lediglich partiell vereinbar, hier zeigte sich zwar eine höhere Inzidenz eines PGD / PGF, jedoch keine erhöhte frühe Mortalität der beiden Gruppen mit den höheren Noradrenalindosen.
Mehrere Studien, wie beispielsweise Schnuelle et al. 2001 [72], Stehlik et al. 2010 [73] und Fiorelli et al. 2012 [74], fanden bereits heraus, dass es eine erhöhte Mortalität bei höheren Noradrenalindosen des Spenders gibt. Angleitner et al. [66] konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in der kurz- und mittelfristigen Mortalität feststellen. In der vorliegenden Analyse zeigte sich eine geringfügig höhere 30-Tage-Mortalität.
Smits et al. [28] publizierten, dass sich 3 Jahre nach der HTx lediglich ein geringer Unterschied im Überleben zeigt, wenn der Spender vor Explantation des Herzens eine Dosis von mehr als 0,41 µg/kg/min Noradrenalin erhielt. Die vorliegende Analyse zeigte vergleichbare Ergebnisse, auch wenn in Gruppe 3 die Noradrenalindosis des Spenders mehr als 0,20 µg/kg/min betrug.
Zusammenfassend kann im Rahmen dieser Analyse kein Unterschied im Überleben und bei postoperativen Komplikationen im Zusammenhang mit einer höheren Noradrenalindosis des Spenders identifiziert werden, im Einklang mit den Ergebnissen von Alidabi-Zuckermann et al. [75].

4.3. Alter des Spenders und Gesamtischämiezeit

Nicht zuletzt werden Spenderorgane häufig aufgrund des Spender-Alters und der zu erwartenden Ischämiezeit abgelehnt - vor allem in der Kombination von höherem Spenderalter und länger zu erwartender Gesamtischämiezeit - da beide Faktoren ein höheres Risiko für das Überleben nach HTx darstellen. Wie aktuelle Daten der ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) zeigen, stieg das Spenderalter in Europa in den letzten Jahrzehnten nahezu kontinuierlich an, aktuell liegt es bei einem Spenderherz bei 44 Jahren [76, 77]. Damit ältere Organspender auch in Betracht gezogen werden können, ist es wichtig, den Einfluss des Spenderalters auf das *Outcome* nach Herztransplantation zu kennen.
Organe von Spendern über 50 Jahre werden häufiger abgelehnt, insbesondere, wenn die zu erwartende kritische Ischämiezeit von 4 Stunden überschritten werden könnte [78].
Bei den Spenderparametern waren die Spender in den Gruppen 1 und 2 definitionsgemäß signifikant jünger. Der Anteil männlicher Spender war in der Gruppe 2 signifikant höher, zudem wiesen diese den niedrigsten BMI auf. Es war der Anteil reanimierter Spenderherzen in der Gruppe der jungen Spender und geringer Ischämiezeit erhöht. Die LV-EF war jedoch vor Organentnahme vergleichbar.
Bei den präoperativen Empfängerparametern zeigte sich ein größerer Anteil HU-gelisteter Empfänger in den Gruppen mit langer Ischämiezeit, was für ein höheres Risiko hinsichtlich der Organakzeptanz spricht. Diese Patienten sind jedoch häufig in einem sehr kritischen Zustand, was sicherlich ursächlich für die höhere Risikobereitschaft bezüglich einer Organakzeptanz ist.
In diesen Ergebnissen zeigte sich, dass signifikant mehr Patienten vor HTx in der Gruppe 4 präoperativ beatmet waren - dies könnte neben der Ischämiezeit und dem Spenderalters ebenfalls die hohe Inzidenz eines PGD und PGF erklären - übereinstimmend mit den Ergebnissen von Pozzi et al. [79].
Die Ergebnisse zeigten weiterhin, dass eine verlängerte Gesamtischämiezeit, d.h. länger als 4 Stunden, mit einer höheren Inzidenz eines PGD und PGF einherging und konsekutiv eine höhere

ECLS-Inzidenz nach sich zieht. Ähnliche Resultate lieferten Pozzi et al. [79], Haneya et al. [80] und Immohr et al. [81]. Interessanterweise zeigten die Daten dieser Analyse eine reduzierte Dauer der ECLS-Therapie in der Gruppe mit hohem Spenderalter und langer Gesamtischämiezeit im Vergleich zu den anderen Gruppenkonstellationen, was sich unter anderem auf die Gruppengröße zurückführen lässt.
Intraoperativ war die Bypass- und Reperfusionszeit prolongiert in den Gruppen mit der verlängerten gesamten Ischämiezeit, der Unterschied in der Dauer von Gruppe 4 war im Vergleich zu den beiden Gruppen mit der kürzeren Ischämiezeit signifikant. Zudem ist eine verlängerte Bypasszeit mit einem reduzierten Outcome nach Transplantation assoziiert [78].
Eine signifikant erhöhte Inzidenz an postoperativen neurologischen Komplikationen und Infektion oder Wundheilungsstörung in Gruppe 4 lässt sich am ehesten durch die hohe ECLS-Inzidenz in dieser Gruppe erklären [82]. Ebenso zeigte sich in dieser Gruppe die häufigere postoperative Verwendung des Calciumsensitizers Levosimendan, welcher in der Mehrheit an unserem Zentrum zur Unterstützung der Entwöhnung von der ECLS eingesetzt wird [83].
Das Überleben war in der Gruppe mit jungen Spendern und kurzer Ischämiezeit (Gruppe 1) nach 30 Tagen und 1 Jahr signifikant besser als im Vergleich zu den Gruppen mit höherem Spenderalter. Drei Jahre nach HTx zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied, was am ehesten der geringen Gruppengröße geschuldet ist. Daraus schlussfolgern lässt sich, dass die Ischämiezeit und das Alter des Spenders eine Rolle spielen, ähnlich zu den Ergebnissen von Del Rizzo et al. [84] und Russo et al. [85].
Bei akzeptabler Ischämiezeit sollte das Spenderalter kein alleiniger Grund für eine Ablehnung sein und immer in Zusammenschau mit der Gesamtischämiezeit betrachtet werden. In Zukunft kann eine Verlängerung der Ischämiezeit mittels transportablem Organ-Perfusions-Systemen angestrebt werden und dem Organmangel entgegengewirkt werden.

4.4. Listungsstatus und Organzuteilungsverfahren

In dieser Analyse soll der Einfluss einer Organakzeptanz via Zuteilung in der beschleunigten Vermittlung (*rescue allocation*-Verfahren*) im* Vergleich zu einer Akzeptanz im regulären Verfahren bei HU-Listung auf das Ergebnis nach Transplantation untersucht werden.
Die Organe im Verfahren der *rescue allocation* wurden zuvor vom primären Zentrum und mindestens zwei weiteren Zentren aus zumeist medizinischen Gründen abgelehnt, bevor die Zuteilung in der näheren örtlichen Umgebung des Spenderzentrums erfolgte. An unserem Zentrum erhielten alle T-gelisteten Patienten ein Organ über das *rescue-allocation-Verfahren* und alle HU-gelisteten Patienten ein Organ im regulären Zuteilungsverfahren. Es wurden die Ergebnisse nach HTx von 104 HU-gelisteten Patienten mit 124 T-gelisteten Patienten verglichen. Die Gruppenstärke der Transplantationen nach *rescue allocation*-Verfahren ist der Lage des Zentrums geschuldet, da sich das einwohnerstarke Ruhrgebiet sowie die Niederlande und Belgien weniger als 100 km entfernt befinden.
Bei den Spenderparametern zeigte sich, dass die Spender der Gruppe T signifikant älter waren, häufiger weiblichen Geschlechts, kleiner in der Körpergröße und ein niedrigeres Körpergewicht hatten. Die Spender verstarben in der Gruppe HU häufiger aufgrund eines Schädelhirntraumas und in der Gruppe T signifikant häufiger an einer intrakraniellen Blutung. Die LV-EF vor Explantation war höher in der Gruppe HU. Dies lässt sich durch den Umstand des hohen Anteils junger,

männlicher Organspender in der Gruppe HU erklären und steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Prieto et al. [86].
Die HU-gelisteten Empfänger waren jüngeren Alters, häufiger männlich, größer in der Körpergröße und hatten ein höheres Körpergewicht. Zudem war der Hämoglobin-Wert signifikant niedriger als in der Gruppe T, was sich durch den höheren Anteil von VAD-Patienten in der Gruppe HU und im Rahmen dieser Therapie stattfindender Hämolyse erklären lässt. Dies ist kongruent zur Literatur [87]. Außerdem zeigten sich signifikant weniger präoperative Infektionen in der Gruppe T.
Die kalte, warme und gesamte Ischämiezeit waren bei Empfängern, die ein Organ über die Zuteilung in der beschleunigten Vermittlung erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die ein Organ im normalen Zuteilungsverfahren erhielten, signifikant kürzer. Dies ist im Verfahren der *rescue allocation* begründet. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei anderen Organen wie im Fall der Niere wie Wahba et al. [88] oder im Fall der Leber wie Kitano et al. gemacht [89]. Die Bypasszeit und die gesamte Operationsdauer waren in der Gruppe T signifikant kürzer, was sich durch den meist schlechteren, präoperativen Allgemeinzustand der HU-Gelisteten erklären lässt. In diesen Ergebnissen zeigte sich eine gleiche Verteilung eines VAD vor HTx oder einer kardialen Voroperation zwischen den Gruppen. Postoperativ wiesen die Daten eine geringere Inzidenz einer primären Transplantatdysfunktion oder Transplantatversagens mit konsekutiver ECLS-Therapie in der Gruppe T auf. Dies lässt sich durch eine kürzere kalte Ischämiezeit und damit einem reduzierten Risiko für eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion erklären. Selbiges zeigten die Studien von Haneya et al. [80] und Föll et al. [90].
Signifikante Unterschiede bei den postoperativen Komplikationen wurden nicht beobachtet. Ähnlich wie von Aliabadi-Zuckermann et al. [75] beschrieben, zeigten sich anhand der Daten keine Nachteile für eine Organakzeptanz im Rahmen des *rescue-allocation-Verfahren*. Jedoch ist zu bedenken, dass im Vergleich zu den elektiv Transplantierten die HU-gelisteten Patienten präoperativ einen schlechteren Allgemeinzustand, beispielsweise aufgrund einer Infektion, GI-Blutung oder Katecholaminpflichtigkeit, aufwiesen. Goldstein et al. [91] und Bakhtiyar et al. [92] zeigten eine Korrelation zwischen der Zeit auf der Warteliste und einem reduzierten Outcome. Die Daten zeigten ein vergleichbares kurz- und mittelfristiges Überleben zwischen beiden Gruppen. Es fanden sich signifikant mehr weibliche Spender und Empfänger in der Gruppe mit T-Gelisteten, dies stimmt überein mit den Ergebnissen von Hsich et al. [93].
Die Zuteilung in der beschleunigten Vermittlung ist eine Möglichkeit, den Spenderpool zu erweitern. Dies gilt insbesondere für Gelistete weiblichen Geschlechts, da sich keine signifikanten Nachteile für eine Organakzeptanz im Rahmen des *rescue allocation*-Verfahrens feststellen ließen.

4.5. Präoperative VAD-Unterstützung des Empfängers

Diese Analyse konzentrierte sich auf den Einfluss eines präoperativen ventrikulären Unterstützungssystems auf das Überleben und die Komplikationen nach Herztransplantation. Es wurden 104 Patienten mit einem VAD vor HTx bis 11/2021 herztransplantiert, im Vergleich zu 124 Patienten ohne Kreislaufunterstützung. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten für Patienten mit einer VAD-Unterstützung vor HTx signifikante Nachteile peri- und postoperativ.
Aktuelle Daten belegen, dass eine Langzeitunterstützung am VAD vor HTx einen Einfluss auf das Überleben nach Transplantation hat und das *Outcome* verschlechtert [11, 29].
Die Spender der VAD-Gruppe waren häufiger männlich und hatten ein höheres Körpergewicht. Präoperativ waren signifikant mehr Empfänger mit VAD männlichen Geschlechts. Zudem zeigten

die Patienten der VAD-Gruppe eine signifikant höhere Inzidenz an präoperativen Infektionen im Vergleich zu den Patienten ohne VAD. Obwohl eine präoperative Infektion den Allgemeinzustand des Patienten vor HTx reduziert und somit das Risiko für eine schlechteres *Outcome* erhöht, fanden bereits Parikh et al. [94] und Lerman et al. [95] keine signifikante Beeinträchtigung des kurzfristigen Überlebens. Darüber hinaus fand sich eine gleiche Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen beiden Gruppen. Die intraoperativen Ergebnisse wiesen eine signifikant längere kalte Ischämiezeit der Gruppe mit präoperativem VAD auf, obwohl eine ähnliche Anzahl an HU-gelisteten Patienten in beiden Gruppen vorlag. Interessanterweise waren die warme und gesamte Ischämiezeit vergleichbar, was den Ergebnissen von Immohr et al. [96] widerspricht und auf die Größe der Patientenkohorte zurückzuführen ist. Die Inzidenz eines PGD und PGF nach HTx mit Bedarf einer mechanischen Kreislaufunterstützung war in der VAD-Gruppe erhöht, wenn auch nicht signifikant, wie frühere Studien von Truby et al. [97], Kobashigawa et al. [98] und Yoshioka et al. [99] zeigten. Ebenso war die Bypasszeit in der VAD-Gruppe signifikant verlängert, dies lässt sich durch die teils aufwendige Explantation eines VAD-Systems erklären. Grundsätzlich ist eine lange Bypasszeit jedoch vergesellschaftet mit einem schlechteren Ergebnis nach Transplantation [78].
Für die Gruppe mit präoperativem VAD wurde eine verlängerte mechanische Ventilation nach HTx, eine verlängerte Dauer auf der Intensivstation, sowie eine vergleichbare Dauer des Krankenhausaufenthalts gefunden. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen aus der Literatur [99-101]. Ein sekundärer Thoraxverschluss musste signifikant häufiger in der VAD-Gruppe erfolgen. Dies kongruiert partiell mit den Daten von Bedanova et al. [102], die eine höhere Inzidenz intra- und postoperativer Komplikationen bei Patienten mit einem präoperativen VAD fanden.
Während des gesamten Krankenhausaufenthaltes zeigte sich ein geringerer Bedarf an Blutprodukten in der Gruppe ohne präoperatives VAD, was sich durch die erhöhte ECLS-Inzidenz und die häufigere Notwendigkeit einer Resternotomie erklären lässt.
In der Untersuchung ließen sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen im 30-Tages-Überleben und 1-Jahres-Überleben feststellen. Jedoch war das Überleben nach 3 Jahren der Empfänger der VAD-Gruppe signifikant reduziert. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Literatur [11, 102-104]. Kamdar et al. [105] folgerten hingegen aus ihren Ergebnissen, dass ein verbessertes Überleben nach HTx mit präoperativem VAD auf die hämodynamischen Vorteile, wie eine reguläre Endorganperfusion, des VAD zurückzuführen ist. Insgesamt überwiegt im internationalen Vergleich ein schlechteres mittelfristiges *Outcome* bei VAD vor HTx [11].
In dieser Analyse zeigten sich vergleichbare Ergebnisse im Hinblick auf die postoperativen Komplikationen zwischen beiden Gruppen.
Zusammenfassend folgt aus den vorgestellten Daten ein gering erhöhtes Risiko für intra- und perioperative Komplikationen bei vorheriger VAD-Therapie, wobei im kurzfristigen Überleben sowie den postoperativen Komplikationen kein signifikanter Nachteil für Empfänger mit präoperativer mechanischer Kreislaufunterstützung entsteht.

4.6. Zeitraum des Empfängers am VAD vor HTx

Möglicherweise hat nicht nur das Vorhandensein eines VAD vor HTx einen Einfluss auf postoperative Komplikationen und das Überleben, sondern auch die Dauer an einem ventrikulären Unterstützungssystem. Daher soll in der folgenden Analyse dieser Einfluss diskutiert werden.
Die Spender in der Gruppe mit einer Unterstützungsdauer des VAD von 1 bis 2 Jahren (Gruppe 1) waren signifikant häufiger männlichen Geschlechts. Zudem erfolgte in dieser Gruppe häufiger eine

Organspende der Lungen und es wurde vor Organexplantation am häufigsten eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt. Die Spender wiesen einen vergleichbaren Anteil kardiovaskulärer Risikofaktoren auf.
Die Empfänger der Gruppe mit der kürzesten Dauer der VAD-Therapie waren signifikant jünger, häufiger weiblich und wiesen ein niedrigeres Körpergewicht auf. Zudem war der präoperative Hämoglobin-Wert in dieser Gruppe signifikant niedriger. Zudem waren sie häufiger beatmet, was sich durch den kurzen Zeitraum zwischen VAD-Implantation und HTx erklären lässt. Interessanterweise wies diese Gruppe die höchste Inzidenz einer präoperativen Infektion auf. Es waren die Empfänger am häufigsten zum Zeitpunkt der Transplantation HU gelistet, die eine Unterstützungsdauer des VAD von 1 bis 2 Jahren aufwiesen. Dazu finden sich in der aktuellen Literatur keine vergleichbaren Ergebnisse, unter anderem weil die USA das größte Patientenkollektiv haben und dort VAD-Patienten in Abstufungen immer HU gelistet sind und damit schnell transplantiert werden.
Hinsichtlich der Ischämiezeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, die warme Ischämiezeit war in der Gruppe mit einer Unterstützungsdauer des VAD von 1 bis 2 Jahren am längsten. Möglicherweise sind hier für intrathorakale und perikardiale Adhäsionen verantwortlich, welche bei längerer Dauer mit präoperativem VAD entstehen können und eine Explantation des VAD sowie eine Herztransplantation erschweren [106].
Es fand sich eine signifikant verlängerte Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation bei den Empfängern der Gruppe 3, im Vergleich zu den Empfängern der Gruppe 2. Interessanterweise zeigten sich jedoch keine signifikanten Nachteile hinsichtlich der Dauer auf Intensiv- und Überwachungsstation sowie der Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts bei den Empfängern mit längerer Laufzeit am VAD vor HTx. Dies ist konträr zu den Arbeiten von Takeda et al. [107], die nachwiesen, dass eine präoperative Dauer am VAD von länger als 1 Jahr zu einem prolongierten Krankenhausaufenthalt führt.
Die Inzidenz einer primären Transplantatdysfunktion oder eines Transplantatversagens mit notwendiger extrakorporaler Kreislaufunterstützung war bei den Empfängern am höchsten, die vor HTx durch das VAD 1 bis 2 Jahre unterstützt wurden. Dies ist übereinstimmend mit der Literatur [107].
Postoperativ ließ sich feststellen, dass die Empfänger mit der kürzesten VAD-Laufzeit die meisten Komplikationen aufwiesen. Die im Vergleich zu den anderen Gruppen häufigste Komplikation waren Transplantatabstoßungen. Durch das VAD selbst, multiple Bluttransfusionen und die hohe Inzidenz präoperativer Infektionen werden Antikörper gegen Klasse-I-HLA gebildet [108]. Dies steht in Verbindung mit einer erhöhten Transplantatabstoßung und einem reduzierten Überleben nach HTx [109].
Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Daten wiesen ein vergleichbares, kurz- und mittelfristiges Überleben in allen Gruppen auf. Die Ergebnisse stehen einerseits im Einklang mit John et al. [110] und Grimm et al. [111] und andererseits im Gegensatz zu den Schlussfolgerungen von Fukuhara et al. [112] und Takeda et al. [107]. In der letztgenannten Arbeit wurde das reduzierte Überleben bei längerer Zeit am VAD auf Komplikationen unter stattgehabter VAD-Therapie zurückgeführt.
Steffen et al. [113] versuchten den optimalen Zeitpunkt einer Transplantation nach VAD-Implantation zu ermitteln, um die bestmögliche postoperative Überlebensquote zu erreichen und datierten diesen auf 9 Monate. Die vorliegenden Daten zeigten bei der Gruppe mit den Empfängern mit einer VAD-Unterstützung zwischen 90 Tagen und 1 Jahr ein verbessertes kurzfristiges

Überleben, wobei die niedrigste Mortalität nach einem Jahr in der Gruppe mit einer Laufzeit am VAD von unter 90 Tagen beobachtet wurde.

4.7. Implantationstechnik des Empfänger-VAD vor HTx

Diese Analyse soll den Einfluss einer minimalinvasiven Implantationstechnik des LVAD (Gruppe MIC) im Vergleich zur Implantation eines VAD via medianer Sternotomie (Gruppe S) auf das Überleben und Komplikationen bei im Verlauf erfolgender HTx untersuchen. Es gibt erst wenige Studien, die den Einfluss der Implantationstechnik auf das *Outcome* nach HTx untersucht haben. Die Implantation eines LVAD kann durch eine mediane Sternotomie oder minimalinvasiv beispielsweise durch die Kombination einer oberen Hemisternotomie mit einer anterolateralen Thorakotomie erfolgen [114]. So wird das Überleben verbessert, es treten weniger postoperative Blutungen auf [115] und das Risiko intrakorporaler Verwachsungen wird minimiert. Außerdem sinkt die Gefahr eines rechtsventrikulären Versagens aufgrund der Vermeidung einer Dilatation der Ventrikel, was Vorteile für eine spätere Transplantation bietet.
Es zeigte sich, dass die Empfänger der Gruppe MIC häufiger ein kardiovaskuläres Risikoprofil mit einer signifikant höheren Inzidenz einer Hyperlipidämie, einem höheren Alter und Körpergewicht und einer höheren Inzidenz von arterieller Hypertonie aufwiesen. Ähnliches zeigten die Daten von Mohite et al. [116]. Die weiteren präoperativen Parameter von Spendern und Empfängern waren vergleichbar.
Intraoperativ war interessanterweise die warme Ischämiezeit der Gruppe mit einem minimalinvasiv implantierten VAD im Vergleich zu der Gruppe mit einem via Sternotomie implantierten VAD gering verlängert. Eine erhöhte warme Ischämiezeit stellt einen Risikofaktor für ein verringertes Überleben dar [117]. Die Daten wiesen eine vergleichbar e kalte Ischämiezeit und gesamte Ischämiezeit zwischen den Gruppen auf. Die Notwendigkeit einer Resternotomie und eines sekundären Thoraxverschlusses waren in der Gruppe S häufiger, in Vereinbarkeit mit der aktuellen Literatur [106]. Postoperativ wurde ein signifikant prolongierter Aufenthalt der Gruppe MIC auf der Intensiv- und Überwachungsstation sowie ein längerer Gesamtkrankenhausaufenthalt beobachtet. In der aktuellen Literatur finden sich keine Daten, um dieses Ergebnis einzuordnen und zu interpretieren.
Des Weiteren war die Anzahl an intra- und postoperativen benötigten Blutprodukten geringer, wenn die Empfänger zuvor einer minimalinvasiven VAD-Implantation unterzogen wurden. Eine mögliche Ursache könnten reduzierte Adhäsionen nach VAD-Implantation in minimalinvasiver Technik sein. Dies bestätigen die Aussagen von Immohr et al. [96] und Riebandt et al. [106].
Postoperativ wies die Gruppe MIC unerwarteterweise eine höhere Inzidenz neurologischer Komplikationen auf, was mit einem erhöhten präoperativen Risikoprofil und einer gering erhöhten Notwendigkeit einer postoperativen ECLS-Therapie zu vereinbaren ist. Die weiteren Ergebnisse waren vergleichbar zwischen den Gruppen hinsichtlich perioperativer Komplikationen, wie eine Hämodialyse, Infektionen oder einer Abstoßung des Transplantats. Zu selbigen Ergebnissen kam auch die Gruppe um Yoshioka et al. [99].
Bei vorheriger minimalinvasiver LVAD-Implantation ist das Überleben nach HTx geringfügig, jedoch nicht signifikant verbessert. Ähnliches zeigten die Ergebnisse von Riebandt et al. [106], die herausfanden, dass eine mediane Sternotomie sich nicht nachteilig auf das Überleben nach HTx auswirkt.

Obwohl weiterhin keine eindeutigen Aussagen über einen langfristigen Effekt eines VAD vor Herztransplantation auf das Überleben und peri- und postoperative Komplikationen gemacht werden können, zeichnet sich in dieser Analyse ein Trend ab, nachdem eine minimalinvasive Implantation des LVAD überwiegend positive Auswirklungen auf das *Outcome* nach HTx hat.

4.8. Komplikationen des Empfängers am VAD bei HU-Listung

Neben den vorherigen Analysen zum VAD vor HTx soll in dieser Analyse der Einfluss einer HU-Listung unter VAD-Therapie aufgrund VAD-assoziierter Komplikationen auf das Überleben und die peri- und postoperativen Komplikationen nach HTx untersucht werden. Verschiedene Komplikationen am VAD limitieren eine dauerhafte Therapie, sodass das mediane Überleben mit VAD mit 2 bis 5 Jahren angegeben wird [118]. Zu den häufigsten Komplikationen zählen beispielsweise Infektionen, Thromboembolien, neurologische Komplikationen wie Apoplex, Herzrhythmusstörungen und gastrointestinale Blutungen [119].

Es wurden 60 Patienten im T-Status am VAD transplantiert, 57 Patienten mit VAD bzw. 48,7 % der Empfänger mit VAD erlitten eine Komplikation, die eine HU-Listung erforderliche machte. Diese Anzahl ist deutlich niedriger im Vergleich zu früheren Studien [112, 120].
Die größte Gruppe stellten die Empfänger mit Infektionen am VAD dar. Aktuelle Studien belegen dies [118, 121, 122]. Die Daten zeigten zudem, dass der Zeitraum der Gruppe T am VAD kürzer im Vergleich zu den größten drei Gruppen mit VAD-assoziierten Komplikationen und HU-Listung war. Nunmehr ist bekannt, dass eine Extension des Zeitraumes am VAD mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einhergeht, Komplikationen zu entwickeln. Ursache für die Wartezeit ist hauptsächlich der Organmangel in Deutschland bei einer hohen Anzahl an Empfängern, die während der Wartezeit versterben [26]. In den Ergebnissen fanden sich analog zum weiblichen Spenderprozentsatz geringfügig mehr weibliche Empfänger in der Gruppe T und ebenfalls ein geringeres Körpergewicht sowie geringere Körpergröße in Gruppe T. Dies ist in Einklang mit den Ergebnissen der Analyse 4, wonach Patienten auf der Warteliste mit geringerem Körpergewicht und -größe häufiger ein Organ im Rahmen der Zuteilung im beschleunigten Verfahren erhalten [123].
Die Empfänger in der Gruppe mit gastrointestinalen Blutungen am VAD war signifikant älter. Das Gewicht der Empfänger in Gruppe T lässt sich auf die geringe Zeit am VAD bis zur Herztransplantation zurückführen [124], wonach es mit zunehmender Dauer der VAD-Therapie zu einem Anstieg des Körpergewichts kommt. Definitionsgemäß litten alle Empfänger der Gruppe 1 unter einer Infektion. Interessanterweise waren signifikant mehr Empfänger in der Gruppe mit Rechtsherzversagen am VAD präoperativ beatmet, was mit einem reduzierten Überleben nach HTx assoziiert ist [125]. Dies spiegelte sich in diesen Daten jedoch nicht wider.
Die Daten zeigten signifikant mehr weibliche Spender in der Gruppe T, welche konsekutiv eine geringere mittlere Körpergröße aufwiesen. Darüber hinaus waren die spenderspezifischen Parameter vergleichbar.
Die kalte Ischämiezeit war in Gruppe T und in der Gruppe mit Empfängern mit gastrointestinalen Blutungen am kürzesten und in Gruppe mit Infektionen signifikant verlängert. Auch dieses Ergebnis lässt sich dadurch erklären, dass an diesem Zentrum alle T-Gelistete ein Organ via *rescue-allocation-Verfahren* erhielten. Erstaunlicherweise wiesen die Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der warmen Ischämiezeit auf, welche, wie bereits zuvor erwähnt, ein Risikofaktor für das postoperative Überleben sein kann [117].

Die intraoperativen Parameter wie die Bypasszeit, Reperfusionsdauer und gesamte Operationsdauer zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Inzidenz einer Transplantatdysfunktion oder eines Transplantatversagens war in der Gruppe T und in der Gruppe mit thromboembolischen Ereignissen am VAD am niedrigsten.

Eine Resternotomie war bei signifikant mehr Empfängern in Gruppe 3 (neurologische Komplikationen) notwendig, was sich durch die hohe Inzidenz einer postoperativen mechanischen Kreislaufunterstützung erklären lässt.

Interessanterweise wurden in den Daten ähnlich lange postoperative Beatmungszeiträume, eine vergleichbare Liegedauer auf Intensiv- und Überwachungsstation und dem Aufenthalt im Krankenhaus identifiziert. Insgesamt verbrachten die HU-Gelisteten durchschnittlich mehr Zeit auf Intensiv- und Normalstation und wurden im Vergleich zu den T-gelisteten VAD-Patienten länger beatmet.

Die Empfänger der Gruppe mit thromboembolischen Ereignisse am VAD wiesen die kürzeste Dauer von mechanischer Beatmung und Aufenthalt auf der Intensivstation und Normalstation auf. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen von Immohr et al. [51].

Hinsichtlich postoperativer Komplikationen zeigten sich signifikante Unterschiede bei den postoperativen Infektionen und Wundheilungsstörungen, 50 % der Empfänger mit vorheriger, zur HU-Listung führender Infektion am VAD, litten nach HTx an einer erneuten Infektion. Obwohl Infektionen nach Transplantation zu den häufigsten Todesursachen zählen [126], spiegelt sich dies nicht im 30-Tages-, 3-Monats- und 1-Jahres-Überleben wieder.

Zudem wiesen die weiteren postoperativen Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den HU-Gruppen zur Gruppe T auf.

Insgesamt zeigte sich im kurzfristigen Verlauf kein signifikanter Nachteil für HU-gelistete Empfänger mit ventrikulärem Unterstützungssystem. Ein reduziertes mittelfristiges Überleben sowie ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen zeigten die Empfänger mit einer Infektion und gastrointestinalen Blutungen am VAD.

5 Limitationen der Analysen

Die Übertragbarkeit der Aussagekraft im Rahmen der durchgeführten Analysen ist begrenzt. Zum einen handelt es sich um Ergebnisse und Erfahrungen eines einzelnen Zentrums, zum anderen ist die Studie retrospektiv angelegt. Weiterhin lässt die Größe der Studienkohorte mit 228 Patienten eingeschränkt signifikante Aussagen zu. Jedoch konnten Beobachtungen gemacht und Trends festgestellt werden, welche überwiegend die Aussagen der aktuellen Literatur bestätigen.
Auch wenn die Gruppenaufteilung in den Analysen 5 bis 8 zu verhältnismäßig kleinen Subgruppen führt und so die allgemeine Anwendbarkeit weiter begrenzt wird, lassen sich auch hier Ergebnisse finden, die vergleichbar zu denen anderer Zentren sind. Darüber hinaus ist der postoperative Beobachtungszeitraum in dieser Analyse von maximal 3 Jahren verhältnismäßig kurz angelegt. Dies kann zu Verzerrungen der Auswertung hinsichtlich der postoperativen Komplikationen und des Überlebens führen.
Das Herzzentrum Düsseldorf ist aktuell das zweitgrößte Transplantationszentrum in Deutschland und verfügt daher seit Wiederaufnahme des Transplantationsprogramms 2010 über einen großen Erfahrungsschatz.
In weiterführenden Arbeiten können mit größeren Patientenkohorten unter Einbeziehung mehrerer nationaler und internationaler Zentren die hier getroffenen Aussagen und Trends bestätigt oder widerlegt werden.

6 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend ergeben sich folgende Aussagen:

- Es sollte hinsichtlich einer stattgehabten Reanimation des Spenders der Grund der Reanimation beachtet werden. Dabei muss beobachtet werden, inwieweit eine Erholung des Organs stattgefunden hat.
- Eine höhere Noradrenalindosis des Spenders während des Intensivaufenthalts in Rahmen der Organspende hat keinen Einfluss auf das Überleben.
- Hinsichtlich des Spenderalters scheint die Ischämiezeit eine wichtige Rolle zu spielen, da Empfänger mit einem transplantierten Organ eines Spenders mit höherem Alter und verlängerter gesamter Ischämiezeit ein etwas reduziertes Überleben zeigen. Daher sollte hier die Gesamtischämiezeit möglichst kurzgehalten werden. Bei jungen Spendern hat die Dauer der Gesamtischämiezeit eine untergeordnete Relevanz bezüglich des Überlebens und peri- sowie postoperativer Komplikationen.
- Ein vergleichbares *Outcome* ergibt sich unabhängig vom Listungsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation, sodass ein Zögern bei der Akzeptanz von Organen im Rahmen des *rescue allocation*-Verfahrens weitgehend unbegründet ist.
- Eine Unterstützung durch ein VAD ist kein signifikanter Nachteil vor einer Herztransplantation. Somit ist ein VAD weiterhin eine gute Therapiemöglichkeit bei terminaler Herzinsuffizienz zur Überbrückung der Wartezeit.
- Wenn möglich sollte eine VAD-Implantation in minimalinvasiver Technik bei den Patienten erwogen werden, welche ein VAD im Rahmen des BTT-Konzepts erhalten, da diese Technik geringfügig Vorteile mit sich bringt.
- Der Zeitraum der VAD-Unterstützung hat keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben und peri- sowie postoperative Komplikationen.
- Eine HU-Listung aufgrund einer VAD-assoziierten Komplikation bietet kurzfristig keinen wesentlichen Nachteil, da das Überleben ähnlich war. Jedoch sind mit Ausnahme einer postoperativen Infektion die Komplikationsrate und das Überleben nach einer Herztransplantation vergleichbar zwischen den HU-Gruppen und der T-Gruppe.

Zukünftig können und müssen die Zusammenhänge und Einflüsse verschiedenster Faktoren weiter untersucht werden, um einerseits dem Organmangel entgegenzuwirken und andererseits optimale Voraussetzungen für beste Transplantationsergebnisse zu schaffen und somit den Patienten ein möglichst komplikationsloses Überleben zu ermöglichen. Dafür müssen auf Spender- und auf Empfänger-Seite noch weitere Einflussfaktoren identifiziert und diskutiert werden.
Eine einheitliche Definition der Kriterien zur Diagnosestellung für die primäre Transplantatdysfunktion oder das Transplantatversagen wäre für den postoperativen Verlauf hilfreich, da sich aktuell deutliche Unterschiede in den Kliniken hinsichtlich der Diagnosestellung und therapeutischen Konsequenz zeigen.
Eine weitere Möglichkeit wäre die Verwendung eines modifizierten Organtransport-Systems (z.B. *organ care system*, OCS), um eine längere Ischämiezeit in Kauf nehmen zu können und so weitere

Strecken - innerhalb oder auch außerhalb des ET-Gebiets - zurücklegen zu können. Es müssten jedoch höhere Kosten für die Kliniken sowie zusätzliche Schulungen des Personals getragen werden. Gesetzlich wäre zudem die Einführung der Widerspruchslösung, wie sie beispielsweise in den Niederlanden gilt, eine Option, um den Spenderpool zu vergrößern, da sich viele Angehörige im Todesfall eines Familienmitglieds immer noch gegen eine Organspende entscheiden.
Perspektivisch sind langfristig weitere Ansätze denkbar, wie die im Januar 2022 stattgefundene Xenotransplantation in Baltimore, Maryland [127, 128]. Obwohl die Transplantation als Meilenstein gilt und der Patient 2 Monate mit dem transplantierten Organ überlebte, wird auf diesem Gebiet jedoch weitere Forschung benötigt.

7 Literaturverzeichnis

1. Organization, W.H. *The top 10 causes of death*. 2020 09-12-2020]; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
2. Bundesamt, S. *Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Geschlecht*. 2020 21.05.2022]; Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1612174702955&acceptscookies=false#abreadcrumb.
3. Stork, S., et al., *Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study.* Clin Res Cardiol, 2017. **106**(11): p. 913-922.
4. Ceia, F., et al., *Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study.* Eur J Heart Fail, 2002. **4**(4): p. 531-9.
5. Bildung, B.f.p. *Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht*. 2021 10.08.2020]; Available from: https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/altersgruppen#:~:text=Gleichzeitig%20stieg%20der%20Anteil%20der,das%202%2C3%20Millionen%20Personen.
6. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study.* Circulation, 2002. **106**(24): p. 3068-72.
7. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure.* Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016. **69**(12): p. 1167.
8. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung,*. 2019(3. Auflage. Version 2.).
9. Winters, W.L., *Houston Hearts: A History of Cardiovascular Surgery and Medicine At Houston Methodist Debakey Heart & Vascular Center: From the Michael E. DeBakey, M.D., Distinguished Lectureship Series, presented by William L. Winters, Jr., M.D., Editor, Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, on January 19, 2015.* Methodist Debakey Cardiovasc J, 2015. **11**(3 Suppl): p. 5-17.
10. (BÄK), B., *Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG, Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation*. 2020: Deutsches Ärzteblatt.
11. Khush, K.K., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2018. **37**(10): p. 1155-1168.
12. Eurotransplant. *Active heart-only waiting list (at year end) in 2020, by country, by characteristics*. 2020 21.05.2022]; Available from: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=&search_organ=heart&search_region=All+ET&search_period=&search_characteristic=&search_text=&search_collection=
13. Eurotransplant. *Heart transplants in Germany, by year, by donor type, by organ combination*. 2020 21.05.2022]; Available from: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=&search_organ=heart&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=&search_text=&search_collection=.
14. Mehra, M.R., et al., *Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006.* J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(9): p. 1024-42.
15. Ahmed, T. and A. Jain, *Heart Transplantation*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
16. DSO, E. *Indikationen für eine Herztransplantation | Deutschland 2020 | Anzahl der häufigsten iCD-10 Hauptdiagnosen bei Neuanmeldung*. 2021 15.01.2021]; Available from: https://dso.de/DSO-Infografiken/Indikationen_HerzTX.png
17. ISHLT. *Adult heart transplantats | Diagnosis*. 2019 21.05.2022; 4]. Available from: https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?yearToDisplay=2019.

18. Olbrich, H.G., *[Epidemiology-etiology of dilated cardiomyopathy].* Z Kardiol, 2001. **90 Suppl 1**: p. 2-9.
19. H. Kilter, M.B., *Kardiomyopathien*, in *Klinische Kardiologie | Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*, N.E. Marx, Erland Editor. 2011, Springer. p. 305 - 325.
20. Mancini, D. and K. Lietz, *Selection of cardiac transplantation candidates in 2010.* Circulation, 2010. **122**(2): p. 173-83.
21. Alraies, M.C. and P. Eckman, *Adult heart transplant: indications and outcomes.* J Thorac Dis, 2014. **6**(8): p. 1120-8.
22. Morgan, J.A. and N.M. Edwards, *Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques.* J Card Surg, 2005. **20**(1): p. 102-6.
23. Koch, A., Sack, F.U., *Herztransplantation - Was bedeutet das?* p. 16.
24. Eurotransplant. *Eurotransplant*. 25.04.2021, 15:29 Uhr]; Available from: https://www.eurotransplant.org/patients/deutschland/.
25. Organtransplantation, D.S. *Über die DSO*. 2021 25.04.2021, 15:31 Uhr]; Available from: https://dso.de/dso/über-die-dso.
26. Eurotransplant. *Annual Report 2019*. 2020 [cited 2020 21.05.2022]; Available from: https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/06/Annual-Report-2019.pdf.
27. Gesundheit, B.f. *Fragen und Antworten zum Thema Organspende*. 2020 23.10.2020]; Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/organspende/faqs.html#c15462.
28. Smits, J.M., et al., *Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival.* J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(4): p. 387-97.
29. Rizwan, R., et al., *Inferior Transplant Outcomes of Adolescents and Young Adults Bridged with a Ventricular Assist Device.* ASAIO J, 2018. **64**(3): p. 295-300.
30. Inamdar, A.A. and A.C. Inamdar, *Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization.* J Clin Med, 2016. **5**(7).
31. U. Boeken, A.A., F. Born, S. Klotz, C. Schmid, *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung*. 2. Auflage ed. 2017: Springer. 298.
32. Stevenson, L.W., et al., *INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture.* J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(6): p. 535-41.
33. Herzstiftung, D., *Leben mit einem Kunstherz. Ein Ratgeber für Betroffene, Angehörige und Interessierte.* 2019: Deutsche Herzstiftung.
34. Han, J.J., M.A. Acker, and P. Atluri, *Left Ventricular Assist Devices.* Circulation, 2018. **138**(24): p. 2841-2851.
35. Abbott, *HeartMate II Left ventricular assist device system featuring the mobile power unit - Patient Handbook*. 2020: Thoratec Corporation.
36. Schönrath, P.P.T.K.E.P.F., *Therapieformen bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz. „Ventricular assist device“*. 2016: springermedizin.de/eAkademie.
37. Slaughter, M.S., et al., *HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial.* J Heart Lung Transplant, 2013. **32**(7): p. 675-83.
38. Schmitto, J.D., et al., *First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III).* J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(6): p. 858-60.
39. Mehra, M.R., et al., *A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report.* N Engl J Med, 2019. **380**(17): p. 1618-1627.
40. Straub, A. *Blutgerinnungsstörungen unter ECMO- und LVAD-Therapie*. 2019. DOI: 10.1055/a-0736-7202.
41. Najjar, S.S., et al., *An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(1): p. 23-34.
42. O'Horo, J.C., et al., *Left Ventricular Assist Device Infections: A Systematic Review.* ASAIO J, 2018. **64**(3): p. 287-294.

43. Geffers, C. and P. Gastmeier, *Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System).* Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(6): p. 87-93.
44. Meyer, A.L., et al., *Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device.* JACC Heart Fail, 2014. **2**(2): p. 141-5.
45. Bandaru, H., et al., *Neurological Complications of Left Ventricular Assist Device.* Neurology, 2019. **92**(15).
46. Kirklin, J.K., et al., *Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events.* J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(10): p. 1080-1086.
47. Rojas, S.V., et al., *Minimally invasive ventricular assist device surgery.* Artif Organs, 2015. **39**(6): p. 473-9.
48. Baumwol, J., et al., *Right heart failure and "failure to thrive" after left ventricular assist device: clinical predictors and outcomes.* J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(8): p. 888-95.
49. Kukucka, M., 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**(4): p. 1009-14.
50. Lo Coco, V., et al., *Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: a review of the literature.* J Thorac Dis, 2021. **13**(2): p. 1256-1269.
51. Immohr, M.B., et al., *Complications of left ventricular assist devices causing high urgency status on waiting list: impact on outcome after heart transplantation.* ESC Heart Fail, 2021.
52. du Prel, J.B., et al., *Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications.* Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(19): p. 343-8.
53. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. Vol. 6., überarbeitete Auflage. 2013: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 336.
54. UZH, U.Z. *Methodenberatung - Datenanalyse mit SPSS*. [Web Page] 2022 21.03.2022 [cited 2022 04.07.2022]; Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss.html.
55. Tong, C.K.W. and K.K. Khush, *New Approaches to Donor Selection and Preparation in Heart Transplantation.* Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2021. **23**(5): p. 28.
56. Galeone, A., et al., *Impact of cardiac arrest resuscitated donors on heart transplant recipients' outcome.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **153**(3): p. 622-630.
57. Venkateswaran, R.V., et al., *Echocardiography in the potential heart donor.* Transplantation, 2010. **89**(7): p. 894-901.
58. Gottschalk, M., et al., *Impact of cardiopulmonary resuscitation on organ donation in Switzerland.* Swiss Med Wkly, 2021. **151**: p. w20413.
59. Union, O.a.E., *Adult mental health*, in *Health at a Glance: Europe 2020 State of Health in the EU Cycle*. 2020. p. 237.
60. Arroyo, D., et al., *Successful heart transplantation after prolonged cardiac arrest and extracorporeal life support in organ donor-a case report.* J Cardiothorac Surg, 2015. **10**: p. 186.
61. Southerland, K.W., et al., *Impact of donor cardiac arrest on heart transplantation.* Surgery, 2013. **154**(2): p. 312-9.
62. Sandroni, C., et al., *Are patients brain-dead after successful resuscitation from cardiac arrest suitable as organ donors? A systematic review.* Resuscitation, 2010. **81**(12): p. 1609-14.
63. Krutsinger, D., et al., *Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis.* J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(5): p. 675-84.
64. Summers, D.M., et al., *Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art.* Kidney Int, 2015. **88**(2): p. 241-9.
65. Cheng, A., et al., *Does Donor Cardiopulmonary Resuscitation Time Affect Heart Transplantation Outcomes and Survival?* Ann Thorac Surg, 2016. **102**(3): p. 751-758.
66. Angleitner, P., et al., *High-dose catecholamine donor support and outcomes after heart transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2018. **37**(5): p. 596-603.

67. Kobashigawa, J., et al., *Report From the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United States.* Am J Transplant, 2017. **17**(10): p. 2559-2566.
68. ISHLT. *FOCUS THEME: donor trends heart transplantation*. 2020 21.05.2022; 2021:[42]. Available from: https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry/ttx-registry-slides.
69. D'Alessandro, C., et al., *Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults.* Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **40**(4): p. 962-9.
70. D'Ancona, G., et al., *Primary graft failure after heart transplantation: the importance of donor pharmacological management.* Transplant Proc, 2010. **42**(3): p. 710-2.
71. McKeown, D.W., R.S. Bonser, and J.A. Kellum, *Management of the heartbeating brain-dead organ donor.* Br J Anaesth, 2012. **108 Suppl 1**: p. i96-107.
72. Schnuelle, P., et al., *Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation.* Transplantation, 2001. **72**(3): p. 455-63.
73. Stehlik, J., et al., *Interactions among donor characteristics influence post-transplant survival: a multi-institutional analysis.* J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(3): p. 291-8.
74. Fiorelli, A.I., et al., *Risk factor analysis of late survival after heart transplantation according to donor profile: a multi-institutional retrospective study of 512 transplants.* Transplant Proc, 2012. **44**(8): p. 2469-72.
75. Aliabadi-Zuckermann, A.Z., et al., *Donor heart selection and outcomes: An analysis of over 2,000 cases.* J Heart Lung Transplant, 2018. **37**(8): p. 976-984.
76. Khush, K.K., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics.* J Heart Lung Transplant, 2020. **39**(10): p. 1003-1015.
77. Eurotransplant. *Annual Report 2020*. 2021 21.05.2022; 2021:[81]. Available from: https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/03/ET_AR2020_LR_def.pdf.
78. Chambers, D.C., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time.* J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(10): p. 1047-1059.
79. Pozzi, M., et al., *Extracorporeal life support for primary graft dysfunction after heart transplantation.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2018. **27**(5): p. 778-784.
80. Haneya, A., et al., *Impact of the Eurotransplant high-urgency heart allocation system on the outcome of transplant candidates in Germany.* Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **59**(2): p. 93-7.
81. Immohr, M.B., et al., *Effects of Donor Age and Ischemia Time on Outcome After Heart Transplant: A 10-Year Single-Center Experience.* Exp Clin Transplant, 2021.
82. Xie, A., et al., *Neurologic Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017. **31**(5): p. 1836-1846.
83. Immohr, M.B., et al., *Levosimendan for Treatment of Primary Graft Dysfunction After Heart Transplantation: Optimal Timing of Application.* Exp Clin Transplant, 2021. **19**(5): p. 473-480.
84. Del Rizzo, D.F., et al., *The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation.* J Heart Lung Transplant, 1999. **18**(4): p. 310-9.
85. Russo, M.J., et al., *The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(2): p. 554-9.
86. Prieto, D., et al., *Results of heart transplantation in the urgent recipient--who should be transplanted?* Rev Bras Cir Cardiovasc, 2014. **29**(3): p. 379-87.
87. Katz, J.N., et al., *A multicenter analysis of clinical hemolysis in patients supported with durable, long-term left ventricular assist device therapy.* J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(5): p. 701-9.
88. Wahba, R., et al., *Rescue allocation and recipient oriented extended allocation in kidney transplantation-influence of the EUROTRANSPLANT allocation system on recipient*

selection and graft survival for initially nonaccepted organs. Transpl Int, 2017. **30**(12): p. 1226-1233.
89. Kitano, Y., et al., *Early- and long-term outcomes of liver transplantation with rescue allocation grafts.* Clin Transplant, 2021. **35**(1): p. e14046.
90. Foll, D., et al., *Cold ischaemic time and time after transplantation alter segmental myocardial velocities after heart transplantation.* Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **45**(3): p. 502-8.
91. Goldstein, B.A., et al., *Assessment of Heart Transplant Waitlist Time and Pre- and Post-transplant Failure: A Mixed Methods Approach.* Epidemiology, 2016. **27**(4): p. 469-76.
92. Bakhtiyar, S.S., et al., *Survival on the Heart Transplant Waiting List.* JAMA Cardiol, 2020. **5**(11): p. 1227-1235.
93. Hsich, E.M., et al., *Sex Differences in Mortality Based on United Network for Organ Sharing Status While Awaiting Heart Transplantation.* Circ Heart Fail, 2017. **10**(6).
94. Parikh, A., et al., *Relation of Left Ventricular Assist Device Infections With Cardiac Transplant Outcomes.* Am J Cardiol, 2021. **160**: p. 67-74.
95. Lerman, D.T., et al., *The impact of infection among left ventricular assist device recipients on post-transplantation outcomes: A retrospective review.* Transplant Infectious Disease, 2018. **20**(6).
96. Immohr, M.B., et al., *Heart transplantation in patients with ventricular assist devices: Impacts of the implantation technique and support duration.* J Card Surg, 2020. **35**(2): p. 352-359.
97. Truby, L.K., et al., *Risk of severe primary graft dysfunction in patients bridged to heart transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices.* J Heart Lung Transplant, 2018. **37**(12): p. 1433-1442.
98. Kobashigawa, J., et al., *Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(4): p. 327-40.
99. Yoshioka, D., et al., *Outcome of heart transplantation after bridge-to-transplant strategy using various mechanical circulatory support devices.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. **25**(6): p. 918-924.
100. Awad, M., et al., *Adult Heart Transplantation Following Ventricular Assist Device Implantation: Early and Late Outcomes.* Transplant Proc, 2016. **48**(1): p. 158-66.
101. Deo, S.V., et al., *Cardiac transplantation after bridged therapy with continuous flow left ventricular assist devices.* Heart Lung Circ, 2014. **23**(3): p. 224-8.
102. Bedanova, H., et al., *Effects of implanting a long-term left ventricle assist device on post-transplant outcomes.* Int J Artif Organs, 2021. **44**(1): p. 39-45.
103. Shuhaiber, J.H., K. Hur, and R. Gibbons, *The influence of preoperative use of ventricular assist devices on survival after heart transplantation: propensity score matched analysis.* BMJ, 2010. **340**: p. c392.
104. Transplantation, I.-I.S.f.H.a.L. *Adult Heart Transplantation Focus Theme* [International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry Data Slides] 2021 21.05.2022; 21]. Available from: https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry/ttx-registry-slides.
105. Kamdar, F., et al., *Postcardiac transplant survival in the current era in patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(2): p. 575-81.
106. Riebandt, J., et al., *Impact of Less Invasive Left Ventricular Assist Device Implantation on Heart Transplant Outcomes.* Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2022. **34**(1): p. 148-156.
107. Takeda, K., et al., *Outcome of cardiac transplantation in patients requiring prolonged continuous-flow left ventricular assist device support.* J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(1): p. 89-99.
108. Bishay, E.S., et al., *The clinical significance of flow cytometry crossmatching in heart transplantation.* Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(4): p. 362-9.
109. Su, J.A., et al., *The clinical impact of donor-specific antibodies on antibody-mediated rejection and long-term prognosis after heart transplantation.* Curr Opin Organ Transplant, 2019. **24**(3): p. 245-251.

110. John, R., et al., *Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: impact of duration of left ventricular assist device support and other variables.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **140**(1): p. 174-81.
111. Grimm, J.C., et al., *Duration of Left Ventricular Assist Device Support Does Not Impact Survival After US Heart Transplantation.* Ann Thorac Surg, 2016. **102**(4): p. 1206-12.
112. Fukuhara, S., et al., *Prolonged continuous-flow left ventricular assist device support and posttransplantation outcomes: A new challenge.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **151**(3): p. 872-880 e5.
113. Steffen, R.J., et al., *Optimal Timing of Heart Transplant After HeartMate II Left Ventricular Assist Device Implantation.* Ann Thorac Surg, 2017. **104**(5): p. 1569-1576.
114. Schmitto, J.D., 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**(2): p. 511-3.
115. Makdisi, G. and I.W. Wang, *Minimally invasive is the future of left ventricular assist device implantation.* J Thorac Dis, 2015. **7**(9): p. E283-8.
116. Mohite, P.N., et al., *Minimally Invasive Left Ventricular Assist Device Implantation: A Comparative Study.* Artif Organs, 2018. **42**(12): p. 1125-1131.
117. Marasco, S.F., et al., *Impact of warm ischemia time on survival after heart transplantation.* Transplant Proc, 2012. **44**(5): p. 1385-9.
118. de By, T., et al., *The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): second report.* Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **53**(2): p. 309-316.
119. Long, B., et al., *Left ventricular assist devices and their complications: A review for emergency clinicians.* Am J Emerg Med, 2019. **37**(8): p. 1562-1570.
120. Olmsted, R.Z., et al., *Severe LVAD-related infections requiring surgical treatment: Incidence, predictors, effect on survival, and impact of device selection.* J Card Surg, 2019. **34**(2): p. 82-91.
121. Kormos, R.L., et al., *The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships.* J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(2): p. 114-126.
122. Adesiyun, T.A., et al., *Long-term follow-up of continuous flow left ventricular assist devices: complications and predisposing risk factors.* Int J Artif Organs, 2017. **40**(11): p. 622-628.
123. Immohr, M., et al., *Use of Organs for Heart Transplantation after Rescue Allocation: Comparison of Outcome with Regular Allocated High Urgent Recipients.* Thorac Cardiovasc Surg, 2020.
124. Vandersmissen, K., et al., *Weight evolution after implantation of left ventricular assist device: Do we need to interfere?* Int J Artif Organs, 2020. **43**(10): p. 671-676.
125. Miller, P.E., et al., *Mechanical ventilation at the time of heart transplantation and associations with clinical outcomes.* Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2021. **10**(8): p. 843-851.
126. Lund, L.H., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time.* J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(10): p. 1037-1046.
127. Reardon, S., *First pig-to-human heart transplant: what can scientists learn?* Nature, 2022. **601**(7893): p. 305-306.
128. *First pig-to-human heart.* Nat Biotechnol, 2022. **40**(2): p. 145.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Udo Boeken, der es mir ermöglichte, die vorliegende Arbeit an der Klinik für Herzchirurgie anzufertigen. Während meiner Zeit als studentische Hilfskraft entstanden bereits erste Arbeiten, welche letztlich durch die aktive Unterstützung und Betreuung von Prof. Boeken zum Thema meiner Dissertation führten. Von Anfang an hatte er stets ein offenes Ohr, hielt mich immer dazu an weiterzumachen und fand für die unterschiedlichsten Probleme schnellstens eine Lösung.

Ich möchte mich für das Interesse von PD Dr. Timo Brandenburger bedanken, das er meiner Arbeit als Co-Doktorvater entgegengebracht hat.

Des Weiteren gilt mein Dank Dr. Arash Mehdiani aus der Klinik für Herzchirurgie für die Einführung in die Thematik und die Anleitung zur Statistik.

Im Rahmen der entstandenen Publikationen möchte ich mich beim Erstautor bzw. korrespondierenden Autor Prof. Dr. Payam Ahkyari und Dr. Moritz Immohr bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich weiterhin bei allen Mitarbeitern der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. Artur Lichtenberg bedanken, die mich in meinen Arbeiten zur Erstellung der Dissertation unterstützt haben.

Zudem bedanke ich mich bei Dr. Edna-Clarisse Cieslik-Köchling für die statistische Beratung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Angelika und Dr. Ulrich Böttger und die mich auf meinem Weg begleitet und stets unterstützt haben.