

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

**Stellt die Skelettmuskelmasse einen validen
Prognoseparameter bei der adulten LVAD-Implantation
dar?**

Dissertation

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

vorgelegt von
Kazim Tarik Akar, 2023

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

gez.:

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. med. Bernhard Korbmacher

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Meiner Familie

Zusammenfassung

Linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVADs) sind eine etablierte Behandlungsmethode bei terminaler Herzinsuffizienz. Es werden Parameter benötigt, um die richtigen Patienten für LVADs zu identifizieren. Ziel dieser Studie war es, die Muskelmasse des Musculus pectoralis major et minor als prognostische Parameter zu bewerten.

In diese Single-Center-Studie wurden alle Patienten mit LVAD-Implantation zwischen Januar 2010 und Oktober 2017 und einer präoperativen Thorax-CT-Aufnahme eingeschlossen. Die Pectoralis-Muskelmasse wurde mit dem Pectoralis-Muskel-Index (PMI, Oberfläche in Relation zur Körpergröße) und Pectoralis-Hounsfield-Units (PHU) gemessen. Die Gesamtmortalität wurde mit einer Kaplan-Meier-Überlebensanalyse analysiert. Die Ein-Jahres- und Drei-Jahres-Mortalität wurde mit Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurven und Cox-Regressionsmodellen analysiert. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

57 Patienten (89,5 % männlich) mit einem Durchschnittsalter von 57,8 Jahren ($\pm 11,7$ Jahre) wurden eingeschlossen. 64,9 % der Patienten hatten eine ischämische Kardiomyopathie und 35,1 % eine dilatative Kardiomyopathie. 28,1 % wiesen einen kritischen kardiogenen Schock auf und 33,3 % erhielten vor der LVAD-Implantation eine mechanische Kreislaufunterstützung. Der mittlere PMI lag bei 4,7 ($\pm 1,6$), der mittlere PHU des M. pectoralis major bei 39,0 ($\pm 14,9$) und der des M. pectoralis minor bei 37,1 ($\pm 16,6$). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 2,8 Jahre ($\pm 0,2$ Jahre). Die Sterblichkeitsrate betrug 37,5 % nach einem Jahr und 48,0 % nach drei Jahren. Weder PMI noch PHU waren mit der Gesamt-, Ein-Jahres- oder Drei-Jahres-Mortalität verbunden.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen nicht den zuvor in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen größerer Pectoralis-Muskelmasse und besserem Überleben nach LVAD-Implantation.

Summary

Left ventricular assist devices (LVADs) are an established treatment for terminal heart failure. Parameters to identify the right patients for LVADs are needed. This study aimed to evaluate the muscle mass of the major and minor pectoral muscles as prognostic parameters.

This single-center study included all patients with LVAD implantation between January 2010 and October 2017 and a preoperative chest CT scan. Pectoral muscle mass was assessed using the Pectoralis Muscle Index (PMI, surface area indexed to height) and Hounsfield Units (HU). Overall mortality was analysed with Kaplan-Meier survival analysis, and 1-year and 3-year mortality with receiver operating characteristic (ROC) curves and cox regression models. Significance was set as $p < 0.05$.

57 patients (89.5% male) with a mean age of 57.8 years (± 11.7 years) were included. 64.9% of patients had ischemic cardiomyopathy and 35.1% had dilated cardiomyopathy. 28.1% presented with critical cardiogenic shock and 33.3% received mechanical circulatory support prior to LVAD implantation. Overall PMI was 4.7 (± 1.6), overall HU of the major pectoral muscle were 39.0 (± 14.9) and overall HU of the minor pectoral muscle were 37.1 (± 16.6). Mean follow-up was 2.8 years (± 0.2 years). Mortality rates were 37.5% at 1 year and 48.0% at 3 years. Neither PMI nor HU were associated with overall, 1-year or 3-year mortality.

The results of our study do not confirm the association between higher pectoral muscle mass and better survival after LVAD implantation previously described in the literature.

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%iges Konfidenzintervall
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB	Aorto Coronarer Venen Bypass
AHA	American Heart Association
ARNI	Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor
AP	Angina Pectoris
ATP	Adenosin Triphosphat
AV	Atrio Ventrikular
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BMI	Body-Mass-Index
BTC	Bridge to Recovery
BTD	Bridge to Decision
BTT	Bridge to Transplant
cAVK	Zerebrale AVK
Cm	Zentimeter
COPD	Chonic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
DCD	Donation after circulatory death
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
Defi	Defibrillator
DT	Destination Therapy
ECD	Extended criteria donor
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EKMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EDV	Enddiastolische Volumen
ESV	Endsystolische Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EPU	Eletrophysiologische Untersuchung
HFmrEF	Heart failure with mid-range Ejection Fraction

HFpEF	Heart failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart failure with reduced Ejection Fraktion
HI	Herzinsuffizienz
HTX	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD-10	International statistical Classification of diseases – 10
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
IMC	Intermediate Care
Kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCOS	Low Cardiac Output Syndrom
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVAD	Left Ventricular Assist Device
M	Meter
Mio	Millionen
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten
NYHA	New York Heart Association
O₂	Sauerstoff
OP	Operation
pAVK	Periphere AVK
PET	Polyethylenterephthalat
PHU	Pectoralis Hounsfield Units
PMI	Pectoralis Muskel Index
PRT	Portugal
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
RVAD	Right Ventricular Assist Device
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVR	Surgical Ventricular Restoration
Tab.	Tabelle
TAH	Total Artificial Heart
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
VAD	Ventricular Assist Device
Z.n.	Zustand nach

Zeichenerläuterung

+	Addition
-	Subtraktion
/	Division
X	Multiplikation
<	kleiner
>	größer
≤	kleiner gleich
≥	größer gleich
%	Prozent
~	aufgerundet
±	Plus,Minus
σ	Sigma, für Standardabweichung (einer Stichprobe)
^	Hoch
μ	Mittelwert

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Allgemeine Einführung	1
1.2 Herzinsuffizienz – Epidemiologie	2
1.3 Herzinsuffizienz – Pathophysiologie	4
1.4 Herzinsuffizienz – Einteilung	6
1.5 Herzinsuffizienz – Klassifikation	7
1.5.1 NYHA – Klassifikation	7
1.5.2 AHA – Klassifikation	8
1.5.3 Pathophysiologische Klassifikation	9
1.5.4 INTERMACS-Register	10
1.6 Therapie der Herzinsuffizienz	10
1.6.1 Non – Drug Treatment	10
1.6.2 Medikamentöse orale Therapie	11
1.6.3 Potentiell schädliche Medikamente	14
1.6.4 Neue Medikamente zur Herzinsuffizienz – Therapie	15
1.6.5 Kathetergestützte Therapie	16
1.6.6 Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz	18
1.7 Das LVAD – System	22
1.8 Historie / Entwicklung Herzunterstützungssysteme ..	23
1.8.1 Historie / Entwicklung – ECMO	23
1.8.2 Historie / Entwicklung – VAD	24
1.9 Ziele der Arbeit	26

2. Material und Methode	28
2.1 Aktenzeichen des Ethikvotums der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	28
2.2 Studiendesign	28
2.3 Radiologische Messungen / Computer – Tomographie	28
2.4 Datenmanagement und Datenbank	29
2.5 Statistik	31
3. Ergebnisse	32
3.1 Tabellarische Charakterisierung der Kohorte	32
3.2 Präoperative Patientendaten	35
3.3 Daten der Patientenaufnahme	37
3.4 Anamnese und präoperative Situation	40
3.5 Überlebenszeitanalyse	44
3.5.1 Kaplan Meier Analyse	44
3.5.2 Log Rank Test	47
3.6 ROC-Kurve und AUC-Statistik	48
3.7 COX – Regression	49
3.8 T-Test für PMI und PHU	52
4. Diskussion	54
4.1 Geschlechterverteilung	54
4.2 Pectoralis-Muskel-Index – Keine Signifikanz	55
4.3 LVAD Indikationsstellung	56
4.4 HTX, LVAD und TAH in der Zukunftsperspektive	57

4.5 LVAD-Akzeptanz und Patienten-Coping	59
4.6 Ethik in der LVAD-Therapie	60
4.7 Limitationen dieser Studie	62
4.8 Schlussfolgerung	62
5. Literaturverzeichnis	64
6. Anhang.....	73
6.1 Abbildungen.....	73
6.2 Tabellen	74
7. Danksagung.....	75

1. Einleitung

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Die Herzinsuffizienz bezeichnet die Unfähigkeit des Herzens, bedingt durch eine pathologische Pumpfunktion (ischämisch, dilatativ, idiopathisch), die abhängigen Organe durch ausreichendes Herzzeitvolumen (HZV) zu versorgen. Sie ist definiert als eine Abnormalität in der Struktur und Funktion des Herzens. Dies führt zu einem verringerten, ventrikulären Füllungsdruck in Ruhe und unter Belastung (Steffel und Lüscher 2014).

Es resultieren im fortgeschrittenen Stadium Organfunktionseinschränkungen wie, eine Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit (Nierenersatztherapie), eine Minderung der zerebralen Leistungsfähigkeit, hepatische Funktionsstörungen, Entstehung von Ödemen und intestinale Kongestion (Kurmani und Squire 2017).

Durch die fortbestehende medikamentöse oder mechanisch/chirurgisch nicht therapierte bzw. korrigierte Situation, entsteht die chronische Herzinsuffizienz. Die Diagnose ist oft lebenslimitierend und gehört zu den häufigsten, krankheitsbedingten Todesursachen (Ziaeeian und Fonarow 2016).

Das Fortschreiten der Herzinsuffizienz ist in vielen Fällen bedingt durch eine koronare-Herzkrankheit, die im Anfangsstadium unerkannt bleiben kann (Savarese und Lund 2017).

Erleidet das myokardiale Muskelgewebe einen irreversiblen Schaden, ist die Nährstoffversorgung, Metabolit-Entsorgung und Perfusion der abhängigen Organe nicht mehr gegeben (Perna et al. 2012).

Symptome einer Herzinsuffizienz können sein, Tageszeit-abhängige Ödeme (Wassereinlagerungen) in den Beinen und Dyspnoe (Atemnot), bei bestimmten Belastungsgraden (Snyder et al. 2015).

Da zahlreiche differenzierte Therapieschemata zur Auswahl vorliegen, muss für den individuellen Patienten, die individuell-sinnvollste Lösung, eruiert werden.

Die am Anfangsstadium der Herzinsuffizienz indizierte, größtenteils medikamentöse Therapie, verfolgt eine eher dichotome Zielsetzung. Entweder wird die kardiale Belastung und die sympathische aktivierbarkeit reduziert, oder

1. Einleitung

der muskuläre Kraftgrad der Pumpfunktion wird gesteigert (Berliner und Bauersachs 2017).

Es gibt aber auch Situationen, bei denen nur ein chirurgisch-interventionelles Vorgehen dem Patienten effektiv weiterhilft. Ein Beispiel ist die Aortenklappenstenose. Hier ist die Nachlast (*afterload*), wogegen das pumpende Herz arbeiten muss, pathologisch gesteigert. Es resultiert eine Reduktion des *cardiac-output* und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), die zur kardiovaskulären Kreislauf-Beeinträchtigung führt. (Baumgartner 2005).

Eine der letzten Möglichkeiten, im Falle einer terminalen Herzinsuffizienz, ist neben der Herztransplantation, die LVAD-Implantation. Die Option der Herztransplantation ist sicherlich ein vielversprechendes Verfahren. Jedoch ist in der klinischen Realität, die Umsetzung meistens durch eine ungenügende Anzahl an Spenderorganen limitiert (Gummert et al. 2019).

Aus diesem Grund ist die eher moderne Verfahrenstechnik, die LVAD-Implantation, eine sinnvolle Maßnahme. Bspw. zur Überbrückung der Zeit bis zu einer möglichen Herztransplantation (*Bridge to Transplant*, BTT) (Choi et al. 2019).

BTT (*Bridge to Transplant*), DT (*Destination Therapy*), BTD (*Bridge to Decision*) und BTR (*Bridge to Recovery*) sind Indikationen zur Implantation eines LVAD's. Die Indikationen werden im Kapitel – 1.6.6 näher beschrieben.

1.2 Herzinsuffizienz – Epidemiologie

Die Prävalenz und Inzidenz der HI in der BRD macht deutlich, dass einige Ergebnisse alters – und geschlechtsabhängig sind. Im Jahr 2017 lag die HI-Prävalenz in der BRD, bzgl. der Gesamtpopulation, bei 3,4%. Es waren 2,46 Mio. Menschen betroffen und das durchschnittliche Alter der Betroffenen, lag geschlechtsunabhängig bei 78 Jahren. Die Altersdynamik in der Prävalenz von 2009 bis 2017, zeigte bei Männern einen Anstieg von 2 Jahren (74 ->76) und bei Frauen wurde keine Veränderung beobachtet (Holstiege et al. 2018).

Beobachtet wurde außerdem, dass bei steigendem Lebensalter, die Prävalenz für HI mit steigt. Bei der HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction), also die HI, bei der die Ejektionsfraktion (Auswurfleistung der Herzkammern) pathologisch reduziert ist, gehen Männer in der Häufigkeit voran. Bei der HFpEF

1. Einleitung

(Heart Failure with preserved Ejection Fraction), wo die Ejektionsfraktion des Herzens erhalten ist, sind Frauen und Männer in der Prävalenz nicht signifikant unterschiedlich (Holstiege et al. 2018).

Durch moderne und verbesserte Therapieschemata nimmt die Überlebensrate der Patienten stetig zu und die Anzahl neu erfasster Patienten steigt. Die HI-Inzidenz, bei >65 Jährigen, liegt bei 1% (USA), 0,88% (PRT). Die Gesamt-Inzidenz in UK befindet sich bei 0,44% (Savarese und Lund 2017).

In der folgenden Graphik ist klar zu erkennen, dass mit steigendem Alter, Die Diagnoseprävalenz bei Männer und Frauen ansteigt. Der Anstieg ist annähernd parallel.

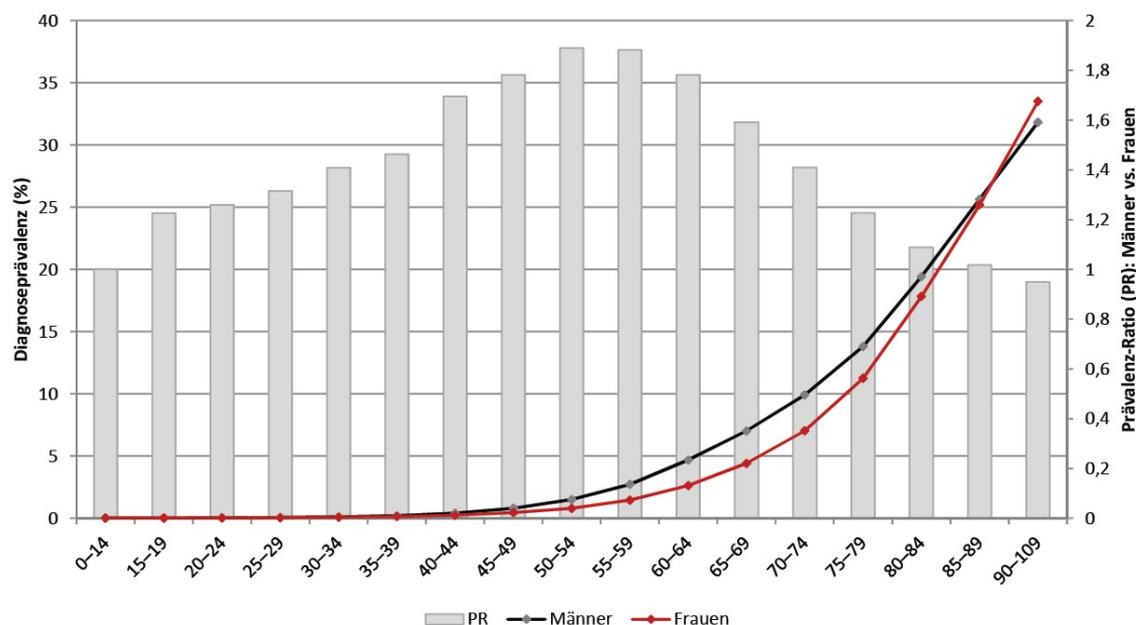


Abb.1: Altersgruppen- und geschlechtsspezifische Diagnoseprävalenz der Herzinsuffizienz und Prävalenz-Ratio berechnet als Quotient aus der Prävalenz bei Männern und Frauen im Jahr 2017

Quellen: (Holstiege et al. 2018) (Murad et al. 2015)

Die linke Y-Achse skaliert die Diagnoseprävalenz, die rechte Y-Achse skaliert die Prävalenz-Ratio.

1. Einleitung

1.3 Herzinsuffizienz – Pathophysiologie

Die Progression der HI, beruht u.a. auf einer ischämischen und dilatativen Kardiomyopathie (ICM / DCM). Die pathologische Ischämie ist eine Gewebsunterversorgung mit Sauerstoff. Sie führt am Herzen zur Zerstörung von Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen). Dieser Kardiomyozyten-Untergang führt lokal zu Gewebsvernarbungen. Dies führt zur Abnahme der Herzschlagkraft, welches über die reduzierte regionale oder globale Inotropie, konsekutiv eine HZV-Reduktion mit sich bringt (Steffel und Lüscher 2014).

Bei der dilatativen Kardiomyopathie kommt es zur Erweiterung der Herzventrikel. Es ist zu beobachten, dass bei einer linksventrikulären DCM die Dilatation i.d.R. ausgeprägter zu beobachten, als bei der rechtventrikulären. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur Abnahme der ventrikulären Kontraktilität und Ejektionsfraktion (EF). Folglich resultiert hier ebenfalls eine Reduktion des HZV (Steffel und Lüscher 2014).

Die KHK, die arterielle Hypertonie, die Myokarditis und Klappen-Vitien sind Ursachen für die HI:

1. KHK:

Die koronare Herzkrankheit ist in der BRD, die häufigste Ursache für Herz-Kreislauf Erkrankungen (Robert-Koch-Institut 2015). Als lokale Manifestation der Systemerkrankung Arteriosklerose, bedingt sie ischämisches und nekrotisches Myokardgewebe, auf Grund einer Dysbalance von Sauerstoffangebot und -Nachfrage. Als Folge kann die myokardiale Pumpfunktion so eingeschränkt sein, dass klinisch eine HI resultiert.

Die Koronararterien (Herzkranzgefäße) sind für die Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Herzmuskelgewebes zuständig. Kommt es zu Stenose oder sogar zu Okklusion dieser Gefäße, ist die Perfusion des Herzens massiv eingeschränkt. Beim chronischen Krankheitsprozess, sind oft artherosklerotische Gefäßwand-Veränderungen, für die Lumenverengungen verantwortlich. So ist das myokardiale Gewebe u.a. über mehrere Jahre mit Sauerstoff unterversorgt. Beim akuten Geschehen kommt es zu einer abrupten Obliteration eines Herzkranzgefäßes, die zu einem Herzinfarkt führt (Ashley und Niebauer 2004).

1. Einleitung

Im klinischen Alltag sind drei Koronararterien im Fokus, welche am häufigsten bei einer KHK betroffen sind. Jede dieser drei Herzkranzarterien ist für ein anatomisch bestimmtes Versorgungsgebiet, der Herzmuskelwand zuständig. Die sog. „3-Gefäß-Erkrankung“ betrachtet die drei Koronararterien, RCA / RIVA / RCX (Russ et al. 2009).

2. Arterielle Hypertonie:

Der größte Anteil der Patienten (85%) mit einem Bluthochdruck, ist bedingt durch eine essentielle Hypertonie (Mancia et al. 2013).

Durch einen peripheren erhöhten arteriellen Blutdruck, arbeitet das Herz gegen einen erhöhten Widerstand. Dadurch ist das Verhältnis zwischen der Herz-Perfusion und der geleisteten Herz-Arbeit gestört (Lemmer und Brune 2010).

Die arterielle Hypertonie steigert das kardiovaskuläre Risiko für einen Myokardinfarkt. Das Risiko wird insbesondere bei gleichzeitiger Anwesenheit von mehreren Risikofaktoren (s. Legende von Abb.2) und Begleiterkrankungen (s. Abb.2), gesteigert. Eine Übersicht des Zusammenhangs, wird in der folgenden Darstellung präsentiert.

	Blutdruck (mmHg)			
	Hochnormal SBP 130-139 oder DBP 85-89	Hypertonie Grad 1 SBP 140-159 oder DBP 90-99	Hypertonie Grad 2 SBP 160-179 oder DBP 100-109	Hypertonie Grad 3 SBP \geq 180 oder DBP \geq 110
Keine weiteren Risikofaktoren		Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Hohes Risiko
1 bis 2 Risikofaktoren	Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko
\geq 3 Risikofaktoren	Niedriges bis moderates Risiko	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Endorganschäden, chronische Nierenerkrankung Stadium III oder Diabetes	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes bis sehr hohes Risiko
Symptomatische kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankung Stadium \geq 4 oder Diabetes mit Endorganschäden oder Risikofaktoren	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

Abb.2: **Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos**

Quelle: (Mancia et al. 2013)

Bezogen auf 10-Jahres-Mortalität. Risikofaktoren: Männlich, Hypercholesterinämie, Adipositas.

SBP = Systolischer Blutdruck; DBP = Diastolischer Blutdruck.

1. Einleitung

Patienten mit einer hypertensiven Entgleisung, bemerken symptomatisch ihren Bluthochdruck. Diese Patienten klagen häufig über Schmerz und ein Engegefühl (Angina Pectoris) im Brustkorb, das auch in den Rücken, in die Schultern und in den linken Arm, ausstrahlen kann. Ein derartiges Ausstrahlen deutet auch auf einen Herzinfarkt hin, der diagnostisch primär mit einem EKG oder mit Laborparametern ausgeschlossen werden muss (Kreatsoulas et al. 2016).

3. Infekt-bedingte Myokarditis:

Bei einer Infektion des Herzmuskelgewebes kommt es zur Besiedelung des Endokards. Das Endokard ist die innerste Schicht der Herzmuskelwand. Involvierte Keime sind oft Viren, wie das Coxsackievirus (Enterovirus) oder das Parvovirus-B19 (Sagar et al. 2012).

Die virale Infiltration zerstört die Kardiomyozyten und die Herzmuskulatur verliert lokal seine Funktionalität. Bei ausbleibender Therapie, schreitet die Infektion vom Endokard bis zum Perikard vor. Im fortgeschrittenen Stadium ist der gesamte Herzmuskel-Querschnitt betroffen (Elamm et al. 2012).

4. Valvuläre Erkrankungen, am Bsp. der Aortenklappenstenose:

Bei einer Aortenklappenstenose, ist die Verbindung bzw. der Durchgang von der linken Herzkammer zur Aorta (Hauptschlagader) verengt. Durch diese Verengung wird der Pumpvorgang des linken Ventrikels erschwert und die Sauerstoffversorgung des Herzens begrenzt (Steffel und Lüscher 2014).

Auf Grund der erhöhten Nachlast steigt die Herzarbeit, um den Blutkreislauf aufrecht zu erhalten. Wenn dieser Zustand lange anhält, kommt es zu hypertrophen Veränderungen der Herzmuskelwand, die zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen können (Czarny und Resar 2014).

1.4 Herzinsuffizienz – Einteilung

Linksherzinsuffizienz:

Hier ist der linke Ventrikel des Herzens betroffen. Es kommt zur Reduktion der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels und bei fortgeschrittener HI zur Minderperfusion der Organe (Ashley und Niebauer 2004).

1. Einleitung

Rechtsherzinsuffizienz:

Bei dieser Form der HI, kommt es zur Leistungseinschränkung des rechten Ventrikels. Der gestörte Bluttransport in die Lungen führt zum konsekutiven Rückstau des Blutes in das venöse System (Ashley und Niebauer 2004).

Folglich kommt es zu typischen Symptomen, wie bspw. periphere Ödeme (Inamdar und Inamdar 2016).

Globale Herzinsuffizienz:

Bei der biventrikulären HI können Symptome der Links-/Rechtsherzinsuffizienz simultan auftreten (Inamdar und Inamdar 2016).

Systolische Ventrikel-Leistungseinschränkung:

Hier ist die Fähigkeit des Herzens, während der Systole (Austreibungsphase), eingeschränkt (MICHAEL KING et al. 2012).

Die Kammerkontraktion ist insuffizient und der *cardiac-output* ist reduziert (Henes und Rosenberger 2016).

Diastolische Ventrikel-Leistungseinschränkung:

Bei dieser Störung ist die ventrikuläre Füllungsphase verkürzt, die zur insuffizienten Auswurfleistung führt. Die O₂-Versorgung des Herzens wird eingeschränkt, da es in höhergradigen Stadien zur Minderperfusion der Koronararterien kommt (Marcus et al. 2017).

1.5 Herzinsuffizienz – Klassifikation

1.5.1 NYHA – Klassifikation

Die NYHA (New York Heart Association) dient der klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz (Snyder et al. 2015).

Einteilung (Inamdar und Inamdar 2016):

NYHA-Klasse I:

Die Diagnose HI, ist beim Patienten gesichert. Der Patient zeigt keine Symptome, auch nicht bei Belastung.

1. Einleitung

NYHA-Klasse II:

Der Patient ist in seiner körperlichen Leistungsfähigkeit, nur bei schweren Belastungen eingeschränkt.

NYHA-Klasse III:

Hier ist der Patient stark in seiner körperlichen Belastbarkeit eingeschränkt. Der Patient zeigt Beschwerden, bereits bei leichten Körperbelastungen.

NYHA-Klasse IV:

Der Patient ist körperlich nicht mehr belastbar. Es liegen Beschwerden konstant vor, auch in Ruhe.

Die klinisch-therapeutischen Entscheidungen und Empfehlungen, richten sich üblicherweise u.a. an die NYHA-Klassifikation. Somit hat sich dieses Klassifikationsmittel als ausschlaggebende und elementare klinische Hilfe, für kardiologische Entscheidungsprozesse etabliert (Friedrich und Böhm 2007).

1.5.2 AHA – Klassifikation

Diese Klassifikation wurde durch die American Heart Association (AHA) entwickelt, um Prävention und Therapie der HI zu verbessern. Die Stadieneinteilung erfolgt, mit aufsteigendem Krankheitsfortschritt (Stadium A-D). Es wird das Risiko für die Entstehung einer HI betrachtet, im Zusammenhang mit vorliegenden Risikofaktoren und Symptomen. In der Vergangenheit bereits entstandene, kardiale Symptome werden evaluiert und mit der aktuellen Situation verglichen. Zusätzlich wird erfragt, ob eine HI schon vorher diagnostisch gesichert wurde (van der Meer et al. 2019).

Einteilung (Inamdar und Inamdar 2016):

Stadium A:

Bestehende Risikofaktoren (z.B. KHK, Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie), die HI-Entstehung begünstigen. Der Patient hat keine strukturelle Herzerkrankung. In der Vergangenheit gibt es keine Symptome, die zu einer HI passen.

1. Einleitung

Im Stadium A ist das Risiko eine HI zu entwickeln erhöht.

Stadium B:

Patient hat eine manifeste, strukturelle Herzerkrankung, jedoch noch keine Symptome.

Stadium C:

Patient hat aktuelle oder ehemalige HI-Symptome und eine bestehende Strukturelle Herzerkrankung.

Stadium D:

Patient hat trotz maximaler medikamentöser Therapie, schwere HI-Symptome. Die strukturelle Herzerkrankung, befindet sich im fortgeschrittenem Stadium.

1.5.3 Pathophysiologische Klassifikation

Bei dieser Klassifikations-Methode, wird die Auswurfleistung des linken Ventrikels in Betracht gezogen. Die HI wird in 3 Klassen eingestuft.

Einteilung (Harper et al. 2018):

HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction):

Hier ist die links-ventrikuläre Ejektionsfraktion erhalten. LVEF liegt bei $\geq 50\%$.

HFmrEF (Heart failure with mid-range ejection fraction):

Die links-ventrikuläre Ejektionsfraktion ist mittelgradig eingeschränkt. LVEF liegt zwischen 40 – 49%.

HFrfEF (Heart failure with reduced ejection fraction):

Die links-ventrikuläre Ejektionsfraktion ist stark eingeschränkt. LVEF liegt bei $< 40\%$.

1. Einleitung

1.5.4 INTERMACS-Register

INTERMACS steht für "Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support" (Gummert et al. 2019).

Bisher gibt es noch keine Studien, die den optimalen Zeitpunkt der Implantation von Herzunterstützungssystemen klar definieren. Jedoch verbessert der Einsatz von Unterstützungssystemen das Kurzzeit-Überleben. V.a. bei Patienten mit einem kardiogenen Schock (INTERMACS-1) und bei Therapieversagen von Inotropika (INTERMACS-2), (Bundesärztekammer 2019).

Dieses Register versucht die Entscheidungsfindung in der terminalen Therapie von herzinsuffizienten Patienten, zu konkretisieren. Er erlaubt eine detaillierte Klassifikation der terminalen HI. Der Krankheitsstatus des Patienten wird in der zentralen Notaufnahme, auf der Intensivstation oder auf der IMC-Station evaluiert. Im Anschluss wird das empfohlene Herzunterstützungssystem (LVAD, ECMO) angeordnet. Im Register wird der kardiologische Gesundheitszustand des Patienten, von Status-1 bis Status-7, in abnehmender Schwere dargestellt (Bundesärztekammer 2019).

1.6 Therapie der Herzinsuffizienz

1.6.1 Non-Drug Treatment

Bei der nicht-medikamentösen Therapie der HI, wird der Lebensstil des Patienten angepasst. Die Anpassung erfolgt an die chronische Herzerkrankung des Patienten. Der Patient soll unter ärztlicher Beratung lernen, sein Leben umzugestalten. Die kardiale hämodynamische Belastung soll reduziert werden. Wichtig ist, nicht nur einen Momenteffekt zu erzielen, sondern eine adäquate und individuelle Verhaltensänderung auf lange Sicht zu gewährleisten. Angepasste sportliche Aktivitäten, Ernährungsberatung, Genussmittel-reduktion (Alkohol, Rauchen usw.) und weitere Lifestyle-Änderungen, sollen das kardiovaskuläre Risiko minimieren (Gibbs et al. 2000).

Bei dieser Therapieform ist der Arzt besonders auf die Compliance des Patienten angewiesen. Nur der Patient selber kann seine Lebensumstände maximal profitabel beeinflussen. Um den Patienten für eine erfolgreiche nicht-

1. Einleitung

medikamentöse Therapie zu gewinnen, ist es wichtig in der ärztlichen Beratung den Patienten über seinen Krankheitszustand aufzuklären (Coats 2005).

Wenn der Patient seine Situation und Risiken versteht, steigt die Wahrscheinlichkeit für eine suffiziente Zusammenarbeit. Es gilt in der weiteren Arzt-Patient Beziehung, gemeinsam mögliche kardiale Belastungen und Folgeschäden zu vermeiden.

1.6.2 Medikamentöse orale Therapie

1. ACE – Hemmer :

Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren intervenieren im RAAS (Renin Angiotensin Aldosteron System) (Lemmer und Brune 2010).

Das Angiotensin-Converting-Enzyme wird inhibiert und dadurch auch die Umwandlung von Angiotensin-I zu Angiotensin-II. Folglich werden die Wirkungen des Angiotensin-II reduziert. Die periphere Vasokonstriktion wird dosisabhängig gesenkt. Es resultiert eine Nachlastsenkung (Berliner und Bauersachs 2017).

Durch die Hemmung der Angiotensin-II Produktion, wird auch die Ausschüttung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde verringert, denn Angiotensin-II fördert die Exozytose des Aldosteron, durch die Bindung an den Angiotensin-1-Rezeptor (Athiros et al. 2007).

Die Wirkung des Aldosteron, durch die Bindung an den Mineralocorticoid-Rezeptor, besteht in einer Salzurückresorption (Natrium) und die damit passiv einhergehende Wasserrückresorption aus dem renalen Tubulussystem, in den Blutkreislauf (Funder 2017). Wenn die Aldosteron-Ausschüttung reduziert ist, wird also ein erhöhtes Blutvolumen verhindert, was das Herz zusätzlich entlastet. Eine Häufige Nebenwirkung bei Langzeittherapie mit ACE-Hemmern ist das Reizhusten (~ 20%), das durch den erniedrigten Abbau des Peptidhormons Bradykinin erklärt werden kann. Bradykinin wirkt im Respirationstrakt vasodilatierend, steigert die Gefäßpermeabilität und fördert die Entstehung eines Angioödems (Athiros et al. 2007).

Bei der HI häufig eingesetzte ACE-Hemmer sind Ramipril, Enalapril, Lisinopril (Lemmer und Brune 2010).

1. Einleitung

2. Betablocker :

Betablocker werden bei der HI sehr oft kardial-protektiv eingesetzt (Berliner und Bauersachs 2017). Die negativ-inotrope Wirkung wird durch die Blockade der Beta-1-Adrenozeptoren erreicht.

Daher kommen vornehmlich Betablocker mit einer bevorzugten Affinität zum Beta-1-Adrenozeptor zur Anwendung, die eher eine Affinität zum Beta-1-Adrenozeptor haben. Hiermit werden die Effekte der Sympathikusstimulation verringert (U.C. Hoppe und E. Erdmann 2001).

Der verantwortliche Neurotransmitter am ersten und zweiten sympathischen Neuron, ist Noradrenalin (Norepinephrin). Daher ist ein Betablocker der kompetitive Antagonist

zum Betasympathomimetikum Noradrenalin (Henes und Rosenberger 2016).

Die negative Inotropie wird an den Kardiomyozyten und die negative Chronotropie wird am Sinusknoten erreicht (Lemmer und Brune 2010).

Betablocker können auch intravenös verabreicht werden. Hier kann eine ungewollte Überdosierung rasch zu einer Asystolie (vollständig fehlende elektrische und mechanische Herzaktion), damit zu einer plötzlichen Notfallsituation und auch zum schnellen Tod des Patienten führen (Litman und Zerngast 1996).

Häufig angeordnete Betablocker sind Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol (U.C. Hoppe und E. Erdmann 2001).

3. Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) / Aldosteron-Antagonisten (AA):

Aldosteron-Antagonisten verhalten sich in Ihrer Wirkung teilweise ähnlich wie ACE-Inhibitoren und haben zu diesen eine additive Funktion, bzgl. der Aldosteronwirkung (U.C. Hoppe und E. Erdmann 2001).

Der Mineralokortikoid-Rezeptor wird durch das Pharmakon basal am renalen Tubulussystem gehemmt. Dadurch kommt es zur Reduktion der Salzurückresorption (Natrium) und Wasserrückresorption. Dies beugt einer arteriellen Hypertonie vor (Ashley und Niebauer 2004).

Aldosteron-Antagonisten sind kaliumsparende Diuretika, weswegen die Gefahr einer Hyperkaliämie besteht, die zu hämodynamisch relevanten Arrhythmien führen kann (U.C. Hoppe und E. Erdmann 2001), (Hoppe et al. 2018).

1. Einleitung

Etablierte MRA/AA sind z.B. Spironolacton, Eplerenon (Lemmer und Brune 2010).

4. Diuretika:

Bei einer Linksherzinsuffizienz steigt durch Blutrückstau der hydrostatische intravasale Druck in den Lungenkapillaren, mit der Gefahr einer gesteigerten pulmonalen Gefäßpermeabilität und konsekutivem Lungenödem. Ein Diuretikum soll hier die HI-Therapie unterstützen und das eingelagerte Ödem ausschwemmen (Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) et al. 2019).

Die positive Wirksamkeit der Diuretika in Bezug auf die Mortalität und Morbidität, ist durch randomisierte Studien noch nicht bestätigt. Es wurde beobachtet, dass die klinische Symptomatik (Dyspnoe, Ödeme) der herzinsuffizienten Patienten, unter Diuretika-Behandlung sich bessert (Berliner und Bauersachs 2017). Daher wird der Diuretika-Einsatz bei der HI-Therapie als additives Mittel betrachtet.

Eine Diuretika-Überdosierung kann eine Elektrolytverschiebung provozieren. Schleifendiuretika-Missbrauch führt zu einer Hypokaliämie, woraus lebensbedrohliche Arrhythmien resultieren können (U.C. Hoppe und E. Erdmann 2001).

Klinisch relevante Substanzen sind u.a. Thiaziddiuretika (Hydrochlorothiazid), Schleifendiuretika (Furosemid), kaliumsparende Diuretika (Spironolacton) (Ellison und Felker 2017).

5. Herzglykoside (Digitalis):

Die Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase durch Digitalis führt zu einem erhöhten intrazellulären Kalziumspiegel. Es resultiert eine positiv-inotrope und durch Stimulierung des Parasympathikus eine negativ-chronotrope Wirkung (U.C. Hoppe und E. Erdmann 2001).

Die Signifikanz in der HI-Therapie, bzgl. der Mortalitäts-/Morbiditätsreduktion, ist wissenschaftlich nicht bewiesen. Der Einsatz der Herzglykoside wird in der Effektivität, als neutral betrachtet. (Berliner und Bauersachs 2017).

6. Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI):

ARNIs sind eine in der HI-Therapie neu angekommene Wirkstoffgruppe.

1. Einleitung

Der Wirkstoff besteht aus zwei Substanzen. Einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (z.B. Valsartan) und einem Neprilysin-Inhibitor (Sacubitril, Entresto) (Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) et al. 2019).

Der Angiotensin-Rezeptor-Blocker verhindert an den Zielzellen, z.B. an Gefäßmuskelzellen, die Bindung von Angiotensin-II. Es kommt zur Vasokonstriktion-Hemmung und Blutdrucksenkung. Der Neprilysin-Inhibitor (Sacubitril) hemmt die neutrale Endopeptidase (NEP), wodurch der ANP-Abbau gehemmt wird. Ein erhöhter ANP-Blutspiegel, führt zusätzlich zur Vasodilatation, die die Blutdruckreduktion unterstützt. Die ARNI-Behandlung kann durch die Hemmung der Krankheitsprogression, die Mortalität bei der HI-Therapie senken (Berliner und Bauersachs 2017).

7. Piperazinderivate – Ranolazin (Handelsname):

Der Wirkstoff Piperazin ist ursprünglich ein Antiparasitikum, das zur Wurmbekämpfung in der antihelminthischen Therapie eingesetzt wird (GOODWIN und STANDEN 1954).

Bei herzinsuffizienten Patienten wird es in der antianginösen Therapie, als Alternative zu Kalzium-Antagonisten und Nitraten, eingesetzt. Ranolazin verhindert in den Kardiomyozyten eine Natrium- und Kalziumüberladung. Dies verbessert die diastolische Herzaktion und O₂-Versorgung von kardialen Ischämie-Arealen. Ranolazin wird bisher nur bei Patienten mit einer stabilen Angina-Pectoris empfohlen (Zweiker et al. 2019).

1.6.3 Potentiell schädliche Medikamente

Einige Medikamente zur Behandlung der HI-Komorbiditäten, beschleunigen die Krankheitsprogression und verschlechtern die Prognose (McMurray et al. 2012). Diese Substanzen wirken schädlich auf das Herz und die Nierenfunktion, bspw. durch eine erhöhte Salz- und Wasserretention, negativ-inotrope Effekte, ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie (Berliner und Bauersachs 2017). Letztlich kommt es zur Mortalitäts- und Morbiditätssteigerung der herzinsuffizienten Patienten.

1. Einleitung

Substance	Potential effects
Thiazolidinediones (glitazones)	Worsening of HF
CCB (excluding amlodipine and felodipine)	Negative inotropic effect Worsening of HF Increase in hospitalizations
NSAID, COX-2 inhibitors	Sodium and water retention Worsening of kidney function Worsening of HF Increase in hospitalizations
Adding an ARB to an ACEI and a MRA	Possible worsening of kidney function Increased risk of hyperkalemia
Dronedarone (for control of frequency and rhythm in AF)	Increased risk of cardiovascular events Increased mortality
Class I antiarrhythmic agents	Increased mortality
Combination of ivabradin, ranolazine, and nicorandil	Unclear safety
Combination of nicorandil and nitrates	Missing additional effect
Moxonidin	Increased mortality
Alpha blockers	Neuro-humoral activation Water retention Worsening of HF

Abb.3: **Überblick kontraindizierter Medikamente bei herzinsuffizienten Patienten.**

Quelle: (Berliner und Bauersachs 2017)

ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor; AF = atrial fibrillation; ARB = angiotensin-II receptor blocker; CCB = calcium channel blocker; COX-2 = cyclooxygenase-2; HF = heart failure; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drugs.

1.6.4 Neue Medikamente zur Herzinsuffizienz – Therapie

Neben den bereits klinisch etablierten ARNI-Präparaten gibt es vorklinische Pharmaka, die sich bereits in Phase-3 der Arzneimittelentwicklung befinden. Die im Folgenden beschriebenen drei neuen Substanzen wurden in der Studie „*New therapies for the treatment of heart failure: a summary of recent accomplishments*“ (Machaj et al. 2019) untersucht. Es werden die Art der Substanz, der Wirkmechanismus und die Studienphase beschrieben. Alle drei Wirkstoffe sind in Phase 3.

Omecamtiv mecarbil:

Dieses potentiell zukünftige Arzneimittel ist ein kardialer Myosin-Aktivator. Er bindet an die Myosin-Leicht-Ketten-Kinase mit hoher Affinität und beschleunigt die ATP-Hydrolyse am Myosinkopf, wodurch die Myosin-Aktin-Interaktion stärker ermöglicht wird. Es kommt zur Erhöhung der kardialen Schlagkraft, jedoch ohne intrazellulärer Kalziumspiegel-Steigerung und ohne Erhöhung des O₂-Verbrauchs (Machaj et al. 2019).

1. Einleitung

Ularitide:

Dieser Wirkstoff ist ein Analogon der natriuretischen Peptide, wie z.B. Urodilatin. Die Wirkungen sind u.a. arterioläre Vasodilatation (Blutdrucksenkung), Steigerung der renalen Natrium – und Wasserausscheidung und Reduktion der juxtaglomerulären Reninausscheidung (Blutdrucksenkung + Urinausscheidung↑).
(Machaj et al. 2019)

Tolvaptan:

Bei dieser Substanz handelt es sich um einen V2-Rezeptor-Antagonisten, der den renal - basalen Arginin-Vasopressin-rezeptor-2 (AVPR2) blockiert. Hierdurch werden die Expression der Aquaporin-2-Gene und der luminale Aquaporin-Einbau in die Membran der Sammelrohre gehemmt. Der Vorteil Tolvaptan´s gegenüber herkömmlichen Diuretika besteht darin, dass die Diurese gesteigert wird, aber parallel dazu die Elektrolytausscheidung und somit die Gefahr für Herzrhythmusstörungen nicht erhöht ist (Machaj et al. 2019).

1.6.5 Kathetergestützte Therapie

Beim Stufenschema der HI-Therapie kommt es zur Anwendung von vaskulären – interventionellen und katheterablativen Maßnahmen, wenn die orale medikamentöse Therapie nicht mehr zur Regredienz der kardialen Beschwerden führt.

Linksherzkatheteruntersuchung:

Im Rahmen eines Myokardinfarktes kommt es zum Verschluss eines Herzkranzgefäßes. Die Folge dieser Pathologie ist eine Minderperfusion des kardialen Gewebes. Das okkludierte (verschlossene) Koronargefäß, führt zum O₂- und Nährstoffmangel (Heusch und Gersh 2017).

Die Nährstoffunterversorgung des betroffenen Gewebeareals kann im Verlauf zu Narbengewebsbildung führen. Dies beeinträchtigt die Hämodynamik der kardialen Kontraktionsfähigkeit und es resultiert eine HI (Ashley und Niebauer 2004).

1. Einleitung

Bei der Linksherzkatheteruntersuchung handelt es sich ebenfalls um ein minimal-invasives Vorgehen, wo auch die Arteria femoralis als arterieller Zugang genutzt wird. Die Intention dieser Therapieform besteht darin eine koronare Revaskularisation, zu erzielen. Dies geschieht entweder über alleinige Dilatation der Stenose oder durch den Einsatz eines Stents (metallenes endoluminales Gitter). Der Stent führt zur permanenten Dilatation der okkludierten Gefäßposition (Heusch und Gersh 2017).

Ein eingesetzter Stent in einem Koronargefäß wird von unserem Organismus als Fremdkörper erkannt. Es kann durch inflammatorische und thrombotische Prozesse erneut stenosieren und zu einem erneuten Herzinfarkt führen. Um dem vorzubeugen, gibt es die Möglichkeit der Nutzung von DES (Drug Eluting Stent) – Stentimplantaten (Russ et al. 2009). Diese medikamentfreisetzenden Stents sind mit immunsuppressiven Wirkstoffen benetzt. Sie verhindern eine erneute Okklusion an Stelle des implantierten Stents. Um das Re-Stenose-Risiko zusätzlich zu minimieren, müssen Patienten lebenslanglich oral mit Thrombozytenaggregationshemmern antikoaguliert werden (Lemmer und Brune 2010).

Katheterablation:

Eine HI kann durch eine kardiale Arrhythmie, wie bspw. das Vorhofflimmern oder einer AV-Knoten-Reentrytachykardie bedingt sein. Die Katheterablation im Rahmen einer EPU, ist hier eine minimal-invasive Therapiemöglichkeit (Black-Maier et al. 2018).

Bei dieser Form der kathetergestützten Therapie, wird ektopes kardiales Gewebe mit Hochfrequenz-Strom verödet (auch durch Cryo-Ablation). Der Zugang zum venösen Gefäßsystem wird durch die Vena femoralis ermöglicht. Eine gängige Indikation ist die AV-Knoten-Reentrytachykardie. Hier wird die langsame Leitungsbahn des AV-Knotens verödet moduliert. Dadurch werden kreisende Erregungen des AV-Knotens, die eine pathologische Tachykardie auslösen, verhindert (Holmqvist et al. 2019).

Die Ablations-Therapie bei chronischer HI ist eine etablierte Methode. Es wird gleichzeitig die Mortalität und Morbidität gesenkt. Die Ablation ist eine effektive Alternative zur pharmakologischen Therapie der tachykarden

1. Einleitung

Herzrhythmusstörungen. Die Nebenwirkungen der eingesetzten Antiarrhythmika werden bedeutend reduziert (Marrouche et al. 2018).

1.6.6 Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz

Die relevanten chirurgischen Verfahren werden im Folgenden dargestellt.

Koronararterien-Bypass-Operation:

Die Bypass-OP (ACVB-OP) ist ein offen-chirurgisches Verfahren. Sie wird oft durchgeführt, wenn vorherige interventionelle Verfahren ein frustantes Ergebnis erbracht haben. Interventionelle Verfahren können kontraindiziert sein, z.B. bei einer Rupturgefahr der Herzkranzarterie (Allen und Felker 2008).

Bei der ACVB-OP wird eine hochgradige Stenose eines Herzkranzgefäßes, durch eine autologe Spender-Arterie (oder Vene) überbrückt (Bypass). Körpereigene Gefäße die standardisiert genutzt werden, sind Arteria thoracica interna (IMA=Internal mammary artery), Arteria radialis oder auch Venen-Bypässe (Vena saphena magna, Vena Saphena parva) (Windecker et al. 2014). Die Empfehlungen zur Entnahme der körpereigenen Spender-Gefäße (z.B. Arteria radialis oder Vena saphena magna) besagen, dass ein endoskopisches Vorgehen bevorzugt werden soll. Hierbei ist es nicht mehr notwendig, große OP-Wunden zu setzen und es werden unnötige Blutungsrisiken, Wundheilungsstörungen vermieden (Delmo Walter und Hetzer 2013) (Windecker et al. 2014).

Herztransplantation (HTX):

Nach Ausschöpfung aller beschriebenen Maßnahmen wird häufig zur Therapie der terminalen HI die Indikation zur HTX gestellt. Die Entscheidungsfindung ist hochdifferenziert und elaboriert.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer erfolgreichen HTX liegt bei ca. 70-80% (U.C. Hoppe und E. Erdmann 2001).

Die chirurgische Methodik der orthotopen HTX-OP ist ein hochstandardisiertes, routiniertes Verfahren und somit in aller Regel sicher durchführbar (Delmo Walter und Hetzer 2013).

1. Einleitung

Die Durchführung der HTX-OP geschieht in kardiovaskulären Zentren. Als operativer Zugang zum Herzen ist eine Sternotomie (Brustbein-Eröffnung) notwendig (Harris et al. 2018).

Bei der Operation muss die Funktion der Lunge und des Herzens künstlich ersetzt werden, um eine vitale Hämodynamik aufrechtzuerhalten. Dies geschieht über den Anschluss einer Herzlungenmaschine. Das Spenderherz wird vor der Entnahme, auf seine hämodynamische Leistungsfähigkeit überprüft. Dies minimiert spätere intra- und postoperative Risiken und Komplikationen (Allen und Felker 2008) (Harris et al. 2018).

Ventrikuläre Restoration (SVR = Surgical Ventricular Restoration):

Hier gilt die gezielte Behandlung eines Ischämieareals des Herzmuskelgewebes. Der Fokus liegt auf dem Herzmuskelgewebe, das bspw. durch eine Minderperfusion oder einen Herzinfarkt beschädigt und vernarbt ist. Zumeist handelt es sich um ein Herzkammer-Areal, das infolge einer Ischämie vernarbt ist (Allen und Felker 2008).

Der Funktionsverlust der Herzkammer an dieser Stelle führt zur Dilatation der Herzkammer und verminderten Auswurfleistung. Dies beeinträchtigt die kardiovaskuläre Hämodynamik. Bei der chirurgischen Restoration kommt es zur Abtragung des vernarbten Gebiets der Herzkammer. Hierdurch nimmt das ventrikuläre Volumen wieder eine ovale Form an und die Ejektionsfraktion wird gesteigert (Wang et al. 2017).

Neben der chirurgischen Restoration gibt es auch das Konzept der zellulären Kardiomyozyt-Restoration, das klinisch noch nicht etabliert ist. Dieses Konzept beinhaltet, dass Stammzellen das vernarbte bzw. beschädigte Herzkammer-Gebiet durch Muskelzellen ersetzen (Delmo Walter und Hetzer 2013).

Zur Evidenz der SVR ist zu sagen, dass sie auch eher eine moderne chirurgische Alternative darstellt. Der Empfehlungsgrad (IIB) und Evidenzgrad (C) ist niedrig. Randomisierte kontrollierte Studien sind in der Durchführung (Allen und Felker 2008).

Aktuellere Artikel beschreiben den SVR-Effekt, als Sanierung der aneurysmatischen Dilatation der vernarbten Herzkammer. Das EDV (Enddiastolische Volumen) und das ESV (Endsystolische Volumen) werden

1. Einleitung

postoperativ mehr als auf die Hälfte reduziert. Es folgt ein positiver Effekt auf die Herzarbeit und den cardiac-output (Wang et al. 2017).

VAD (Ventricular Assist Device):

LVAD / RVAD:

Die LVAD-Implantation ist ein chirurgisches Verfahren der künstlichen Herzunterstützungssysteme, der zweiten und dritten Generation. Die Abkürzung steht für, „Left-Ventricular-Assist-Device“ (Linksventrikuläres – Unterstützungssystem).

Kardial-ventrikuläre Pathologien betreffen größtenteils die linke Herzkammer. So betrachtet die VAD-Therapie eher die linke Seite (Eisen 2019).

Beim LVAD-System wird der ansaugende Teil der Pumpe apikal am linken Ventrikel implantiert. Der blutabgebende Schlauch gelangt transthorakal von der LVAD-Pumpe zur proximalen Aorta (Aorta ascendens). Hier wird das Blut in den Blutkreislauf abgegeben. Die kontinuierliche axiale und zentrifugale Pumpfunktion, hilft dem Herzen effektiv den hämodynamischen Kreislauf aufrechtzuerhalten (Gummert et al. 2019).

Nach einer LVAD-Implantation kann postoperativ eine Rechtsherzinsuffizienz auftreten. Hier besteht die Möglichkeit mit einem RVAD, die rechte Herzkammer zu entlasten. Somit wird der kleine Lungenkreislauf ebenfalls unterstützt (Eisen 2019).

Bei der chronischen Terminalen HI, findet die Anwendung der VAD-Systeme bei verschiedenen Indikation statt. Diese sind wie folgt beschrieben.

BTT:

„*Bridge to Transplant*“. Hier ist das Ziel die Wartezeit des Patienten, bis zur Herztransplantation zu überbrücken. Das LVAD-Implantat unterstützt die kardiale Auswurfleistung und hält die hämodynamische Kreislauffunktion, bis zur HTX-OP aufrecht (Michel et al. 2019).

BTD:

„*Bridge to Decision*“. BTD wird bei herzinsuffizienten Patienten mit einem Multiorganversagen, Myokardinfarkt oder auch bei lebensbedrohlicher

1. Einleitung

Kreislaufinstabilität eingesetzt. Bei der BTD-Indikation ist die letzte Entscheidung, über die klinisch kardiale Therapie noch nicht erfolgt. Die LVAD-Implantation überbrückt hier die Zeit, bis zur endgültigen Therapieentscheidung (Ziemba und John 2010).

BTR:

„*Bridge to Recovery*“. Die BTR-Indikation, wird u.a. bei Myokarditis oder einer dilatativen Kardiomyopathie gestellt. Hier wird eine Besserung der kardialen Grunderkrankung bzw. eine Rückkehr der Kreislaufstabilität erwartet. Die LVAD-Anlage, soll hier als temporäre mechanische Unterstützung implantiert werden. Nach der Ausheilung, z.B. einer Myokarditis, soll eine LVAD-Explantation erfolgen (Kumpati et al. 2001).

DT:

„*Destination Therapy*“. Bei einer Tumorerkrankung, die während der HTX-Wartezeit diagnostiziert wird, wird der Patient von der HTX-OP ausgeschlossen. Ein maligner Tumor ist eine Kontraindikation für eine HTX. Daher wird hier die LVAD-Implantation als DT eingesetzt und als endgültige klinische Therapie akzeptiert (Makdisi und Makdisi 2017).

BiVAD:

BiVAD steht für „Biventricular Assist Device“. Bei der biventrikulären Herzunterstützung werden sowohl die linke, als auch die rechte Herzkammer mechanisch unterstützt. Die BiVAD-Anlage ist bei Patienten mit globaler HI indiziert (Gregory et al. 2011). VAD-Systeme der zweiten und dritten Generation, könnten in Zukunft eine gleichberechtigte Alternative zur HTX-OP darstellen (Fuchs et al. 2019).

TAH (Total Artificial Heart):

TAH bedeutet, totale künstliche Herzersatz-Therapie. Bei der TAH wird das Herz entfernt und gänzlich durch ein pneumatisch betriebenes Herzunterstützungssystem ersetzt. So hängt die Lebensfähigkeit bei diesen Patienten völlig vom Unterstützungssystem ab. Die TAH-Therapie findet oft Anwendung bei der biventrikulären HI. Hier ist eine weitere Möglichkeit der

1. Einleitung

Therapie die Herztransplantation. Leider erhalten durch den anhaltenden Spender-Mangel, nur streng selektierte Patienten eine HTX (Cook et al. 2015).

1.7 Das LVAD – System

Die LVAD-Implantate gehören zur zweiten und dritten Generation der künstlichen Herzunterstützung. Hierbei wird das links-ventrikuläre Blutvolumen direkt aspiriert und unter Umgehung der Aortenklappe, in die Aorta ascendens gepumpt (Ertugay et al. 2015).

Die modernen LVAD-Systeme stellen Pumpen mit einem kontinuierlichen, nicht-pulsatilen Blutfluss dar, z.B. „HeartMate III“ und „HeartWare (HVAD)“, die auch in der Kohorte der vorliegenden Studie implantiert wurden. Laut der Studie von Kuehl und Garbade, gab es zwischen dem „HeartMate III“ und „HeartWare (HVAD)“ keine signifikanten Unterschiede der Sterberate und Schlaganfall-Ereignisse (Kuehl und Garbade 2017).



Abb.4: **HeartMate III und HeartWare MVAD**

Quelle: Abbott© 2022 (HeartMate III); Medtronic GmbH© 2022 (HeartWare MVAD)

Links = HeartMate III; Rechts = HeartWare MVAD

1 = Ausflusstrakt; 2 = Ansaugtrakt; 3 = Driveline, die zum extrakorporalen Steuergerät führt.

Kontinuierlich blutfördernde LVAD-Pumpen der dritten Generation („HeartMate III“), verfügen über einen magnetisch gelagerten Zentrifugal-Antrieb. Ältere Modelle (HeartMate II) besitzen Rotoren, die in Ihrer Lagerung mechanisch mit dem Gehäuse der LVAD-Pumpe verbunden sind. Der Vorteil der magnetischen Lagerung besteht darin, dass kein starrer Kontakt zum Gerüst des LVAD-Implantats besteht. Hierdurch werden mechanische Reibungen und Scherkräfte

1. Einleitung

weitgehend reduziert. Dies beugt einer Hitzeentstehung im Pumpenantrieb vor (Kuehl und Garbade 2017).

Die LVAD-Systeme der dritten Generation sind im Vergleich zu vorherigen Modellen kleiner, woraus eine komfortablere Implantations-Möglichkeit resultiert. Durch die magnetische Zentrifugal-Lagerung werden Bluttraumata im Antriebbereich und zelluläre Aggregationen reduziert. Eine Risiko-Minimierung für eine Pumpen-Thrombose konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Wiedemann et al. 2014).

Vorteile in Bezug auf kardiologisch valvuläre Erkrankungen bestehen bei Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz. Bei der LVAD-Therapie wird Blut aus dem linken Ventrikel aspiriert und die linke Herzkammer dekomprimiert. Hierdurch werden Regurgitationen durch die Mitralklappe reduziert, und entsprechende Symptome werden verhindert (Xuereb et al. 2016).

Bei einer Aortenklappeninsuffizienz hingegen, resultiert bei einem erhöhten LVAD-Blutfluss, ein Blutrückfluss in die linke Herzkammer, so dass es zur Rezirkulation innerhalb des LVAD-Systems kommt. Modulationen der Flussgeschwindigkeit der LVAD-Pumpe, können solche Probleme mildern oder beheben (Xuereb et al. 2016).

1.8 Historie / Entwicklung – Herzunterstützungssysteme

Die Entwicklung der Herzunterstützungssysteme begann in den 1960er Jahren. In dieser

Zeit wurde an ersten Prototypen in Labor-Studien gearbeitet (Bartlett 2017).

Bei chronischer HI hat die Entwicklung der Herzunterstützungssysteme dazu beigetragen, die Hospitalisierungsrate und Mortalität zu senken (McMurray et al. 2012).

1.8.1 Historie / Entwicklung – ECMO

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO, ECLS), hatte die ersten klinischen Anwendungen in den 1970er Jahren. Jedoch zeigten zahlreiche Einsätze in den 1980er Jahren-, bei neonatologischen Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz-, ermutigende Ergebnisse (Bartlett 2017).

1. Einleitung

Ab den 1990er Jahren wurden die Indikationsstellungen der ECMO-Systeme, auf ältere Kinder erweitert, die an HI und respiratorischer Insuffizienz litten. In pädiatrischen Behandlungsstrategien entwickelte sich die ECMO-Anlage zum postoperativen Standardverfahren nach kardiologischen Operationen (Bartlett 2017).

Heute stellt die ECMO-Therapie ein etabliertes Standardverfahren im alltäglichen Einsatz dar (Kim et al. 2020).

Die heutige kategoriale Einteilung der ECMO-Einsatzfähigkeit kann aufgeteilt werden in die veno-venöse Lungenersatztherapie (VV ECMO) und die veno-arterielle Herz- und Lungenunterstützung (VA ECMO).

Dabei zeigt die Morris-Studie in den 1990er Jahren keine Überlegenheit der ECMO-Anwendung als Lungenersatztherapie, gegenüber der konventionellen mechanischen Beatmungstherapie beim ARDS (Akute Respiratory Distress Syndrom) (Morris et al. 1994), während im Jahre 2009 die CESAR-Studie eine signifikante Verbesserung der Mortalitätsrate durch die ECMO-Therapie bei respiratorisch insuffizienten Patienten, im Vergleich mit konventionell beatmeten Patienten zeigte (Makdisi und Wang 2015).

1.8.2 Historie / Entwicklung – VAD

Die erste VAD-Implantation wurde 1963 in Baylor-University (Houston, USA) von Dr. D. Liotta und Dr. E. Crawford durchgeführt. Bei einem kardiologischen Patienten der nach einer Aortenklappenersatz-Operation einen Herzinfarkt erlitt mit nachfolgender reduzierter LVEF, einem Hirnschaden und Anurie (Liotta et al. 2002).

Hierbei kam eine pneumatisch angetriebene Pumpe zum Einsatz, die postoperativ intrathorakal (zwischen linkem Vorhof und Aorta descendens) positioniert war. Die Pumpe hatte die Form eines Silikon-Schlauches, der vom linken Vorhof (Blutaspirations – Seite) zur Aorta descendens (Blutabgabe – Seite) führt. Die Blutaspiration-/Ansaugung erfolgte durch passive retraktierende Kräfte, durch in die Schlauchwand eingesetzte Dacron (PET) – Fasern. Der eigentliche Pumpvorgang wurde durch eine tangentielle pneumatische Kammer ermöglicht, die den Silikon-Schlauch total umgab. Die Luftinsufflation in diese Kammer wird durch einen Lufteingang gewährleistet (Liotta et al. 2002).

1. Einleitung

Die Folgende Abbildung liefert eine schematische Darstellung.

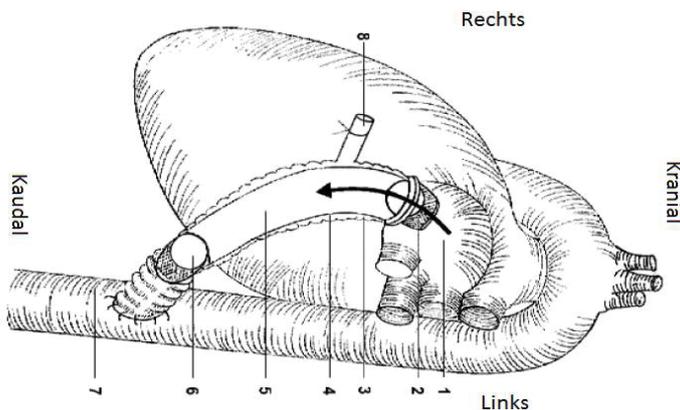


Abb.5: **Drawing of the 19 July 1963 clinical prototype that was developed by Domingo Liotta at Baylor University, Houston. The pump is shown in diastole.**

Quelle: (Liotta et al. 2002)

1 = Linker Vorhof; 2 = Einlassventil; 3 = Silikon-Gehäuse, verstärkt mit Dacron-Fasern; 4 = Luftkammer; 5 = Blutkammer; 6 = Auslassventil; 7 = Aorta descendens; 8 = Lufteingang.

Dieser Patient verstarb 4 Tage nach Implantation der VAD-Pumpe (Liotta et al. 2002).

1969 wurde das erste total-künstliche Herz (TAH), von Danton A. Cooley, als *Bridge-to-Transplant* (BTT) implantiert. 1982 wurde der erste „JARVIK-7-TAH“, als Dauerersatz-Therapie eingesetzt. Aber nach 112 Tagen verstarb der Patient an den Komplikationen der TAH-Implantation. Es kam zur Sepsis und zum Multiorganversagen. Die Implantation der TAHs hat sich in der Klinik nicht routinemäßig etabliert und der heutige TAH-Einsatz liegt dementsprechend < 1% (Prinzing et al. 2016).

Ab Mitte der 1980er Jahren wurden häufiger VAD-Systemen der ersten Generation bevorzugt. Diese VADs waren pneumatisch oder elektrisch betrieben und zeigten einen pulsatilen Blutausswurf. Ein Bsp. ist der „HeartMate I, XVE“ von der Firma Thoratec. Diese pulsatilen VADs konnten isoliert als LVAD, RVAD oder auch als BiVAD genutzt werden. Die VADs der ersten Generation wurden vornehmlich als BTT eingesetzt. Die erste erfolgreiche HTX nach VAD-Implantation, wurde 1984 durchgeführt (Prinzing et al. 2016).

Bei den VADs der ersten Generation kam es zu schweren Komplikationen und sie wiesen erhebliche Nachteile auf. Unhandliche Größe, hohe Betriebs-

1. Einleitung

Lautstärken, Kanülen-Infekte und Abnutzungserscheinungen der ein Ein- und Auslassventile (Prinzing et al. 2016).

Der Wechsel zu den VAD-Systemen der zweiten Generation erfolgte in den 1990er Jahren, u.a. über den HeartMate II. Diese VAD-Pumpe ermöglichte einen kontinuierlichen Blutfluss über einen axial gelagerten Rotor. Patienten mit HeartMate II hatten eine geringere Schlaganfallsrate und eine VAD-Austauschoperation war seltener notwendig (Eisen 2019).

Auf Grund der besseren dauerhaften Einsatzfähigkeit des HeartMate II, wurde die Indikationsstellung dieser LVAD-Implantation von BTT zu DT erweitert (Eisen 2019).

Aktuell kommen LVAD-Systeme der dritten Generation zur Anwendung. Zu diesen gehören der HVAD und der HeartMate III. Ein großer Vorteil dieser Systeme ist die Möglichkeit, die Implantation mittels bilateraler Thorakotomie durchführen zu können. So ist keine konventionelle Sternotomie notwendig (Prinzing et al. 2016)

Die Blutfluss-Geschwindigkeit bei diesen modernen LVADs, kann bei Bedarf bis 10 l/Minute erhöht werden. Die dritte Generation kann neben dem kontinuierlichen Blutausswurf, auch pulsatile Blut fördern. Dadurch kann hämorrhagischen und thrombotischen Komplikationen vorgebeugt werden (Prinzing et al. 2016).

1.9 Ziele der Arbeit

Bei einer terminalen HI ist die LVAD-Implantation neben der HTX, eine der letzten therapeutischen Möglichkeiten. Obwohl die HTX in der chirurgischen Therapie den Goldstandard darstellt, kann sie wegen Spendermangel oft nicht erfolgen (Choi et al. 2019).

Während der resultierenden Wartezeit schreitet der Krankheitsgrad der chronischen HI fort, sodass viele Patienten auf der Warteliste versterben. Für diese Kohorte steht die LVAD-Implantation zur Verfügung. So kann die Zeit bis zu einer HTX sicher überbrückt werden (Goldstein et al. 2016).

Der perioperative Betreuungsaufwand der LVAD-OP ist hoch und teuer. Aber die Effektivität bei der BTT-Indikation ist sichtbar vorhanden. Bei den heutigen

1. Einleitung

modernen LVAD-Systemen ist neben der BTT-Indikation, auch die Anwendung zur BTC und DT sinnvoll (McGuire 2016).

In der hier vorgelegten Studie soll folgende Hypothese geprüft werden:

Die Masse der quergestreiften Muskelmasse stellt ein valides Maß für die Überlebenswahrscheinlichkeit vor einer LVAD-Implantation dar.

Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Skelettmuskelmasse und dem Outcome nach LVAD-OP besteht. Die Arbeit *„Preoperative Pectoralis Muscle Quantity and Attenuation by Computed Tomography Are Novel and Powerful Predictors of Mortality After Left Ventricular Assist Device Implantation ”* (Teigen et al. 2017) hat demonstriert, dass die Muskelmasse des Musculus pectoralis major, prädiktive Informationen zum Outcome einer LVAD-Implantation liefert.

Parallel dazu, zeigte die Studie von Hawkins et al., dass eine größere Psoas-Muskulmasse, im postoperativen Verlauf einer LVAD-OP, auf einen günstigeren Outcome der Patienten und auf eine erhöhte klinisch-medizinische Ressourcennutzung bei Sarkopenie (Mangel an Muskelmasse) hindeutet. Die Ein-Jahres-Mortalität war bei

Patienten mit Sarkopenie statistisch höher (42% vs. 25%; $p=0,075$). Patienten mit Sarkopenie zeigten eher periphere arterielle Krankheiten (23% vs. 7%; $p=0,013$). Die aufgewendeten totalen Kosten waren ebenfalls signifikant höher (267.000\$ vs. 227.000\$; $p=0,027$) (Hawkins et al. 2017).

Primärer Fokus:

In der vorliegenden Studie wird das Ziel verfolgt klinisch, signifikant darzustellen, dass die gemessene Skelettmuskel-Masse (Musculus pectoralis major/minor) eines Erwachsenen, vor einer LVAD-OP mit dem postoperativen Outcome korreliert.

Sekundärer Fokus:

- Wie ist die Geschlechterverteilung, komplikativer Verläufe, nach LVAD-OP?
- Welche relevanten Komplikationen treten hervor?
- Wie ist der Einfluss von präoperativ implantierter Devices (wie bspw. ECMO), auf den postoperativen Outcome ?

2. Material und Methode

2. Material und Methode

2.1 Aktenzeichen des Ethikvotums der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Studennummer : 2020 - 832

2.2 Studiendesign

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Alle notwendigen Daten waren vor dem Studienbeginn vorhanden und abrufbar. In dieser Studie wurden retrospektiv, bereits vorliegende empirische Patientendaten analysiert und ausgewertet. Zu Beginn des Studienprozesses waren bereits einige Patienten gestorben. Während der Studie gab es zu den überlebenden Patienten keine Patientenkontakte.

Alle relevanten statistischen Resultate bzgl. der Studien-Fragestellung, werden im Abschnitt „3.Ergebnisse“ beschrieben und dargestellt.

2.3 Radiologische Messungen / Computertomographie

Die radiologischen Messungen waren ein essentieller Bestandteil dieser Studie. Wie in der Studie von Teigen et al. (Teigen et al. 2017), erfolgten die PMI- und PHU-Messungen (PMI- und PHU unten erläutert) des Musculus pectoralis major/minor auf der Höhe des Arcus aortae, so dass eine gute Vergleichbarkeit dieser Studie mit der von Teigen et al. möglich ist.

Das folgende transversale CT-Schnittbild (Abb. 6), zeigt beispielhaft die Muskelquerschnittsfläche des Musculus pectoralis (gestrichelte Fläche). Dieses stammt von einem männlichen erwachsenen Patienten. Die Schnittbildebene ist die Höhe des Arcus aortae.

2. Material und Methode

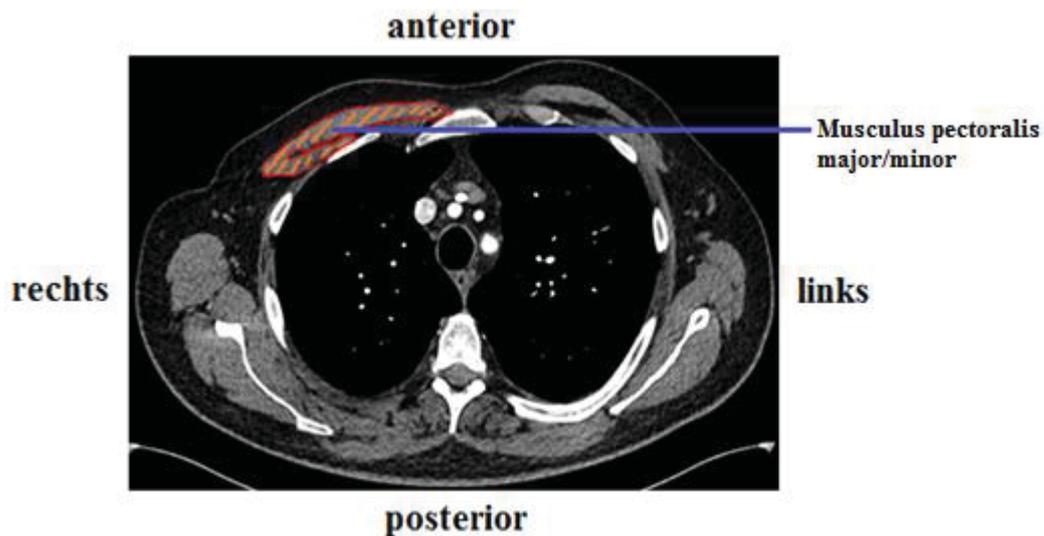


Abb. 6: Thorakales CT-Schnittbild (Arcus aortae)

Universitätsklinikum Düsseldorf. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie.

PMI- und PHU-Messungen:

-PMI (Pectoralis Muskel Index)

- Die Quantifizierung der Skelettmuskelmasse, wird mittels der PMI-Errechnung realisiert. Es wird zur Messung eine definierte Position an der Brust vereinbart.
- Die vereinbarte Ebene der Messung, liegt auf Höhe des Arcus aortae (Aortenbogen)
- $PMI = \text{Pectoralis Muskelquerschnitts-Fläche in cm}^2 / \text{Körpergröße in m}^2$

-PHU (Pectoralis Hounsfield Units)

- Mit dem radiologischen PHU-Wert wird die Dichte des Musculus pectoralis dargestellt.

2.4 Datenmanagement und Datenbank

Datenerhebung:

Bei allen bearbeiteten Daten, handelte es sich um digitale Informationen. Die notwendigen Patientendaten, stammen aus der Klinik der kardiovaskulären Chirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf. Es wurde der Büro-Computer meines Betreuers im ZOM(Zentrum für operative Medizin)-II-Gebäude genutzt, zudem er

2. Material und Methode

selber und ich (Doktorand) zugriff hatten. Die erhobenen Patientendaten wurden pseudonymisiert und in eine numerische Reihenfolge eingeordnet.

Alle relevanten Informationen, der in die Studie eingeschlossenen Patienten, wurden in eine Microsoft-Excel-Tabelle eingefügt. Die Zeilen der Excel-Tabelle gaben die numerische Reihenfolge an und die Spalten zeigten alle wichtigen Informationen, wie:

- Operationsdatum.
- Art der Kardiomyopathie (ischämisch oder dilatativ).
- Präoperative kardiale Situation (KHK, LVEF, Schrittmacher-Implantate)
- Laborwerte.
- Hersteller des eingesetzten LVAD-Implantats (HeartMate III / HeartWare HVAD)
- NYHA-Klassifikation, INTERMACS-Score.
- Therapieziel bzw. OP-Indikation (BTT / BTC / DT).
- Im Aufenthalt registrierte Komplikationen.
- PMI-Werte und PHU-Werte.

Ein- und Ausschlusskriterien:

In dieser Studie wurde retrospektiv der Zeitraum vom 01/2010 bis zum 10/2017 betrachtet. Ein ausschlaggebendes Einschlusskriterium war eine dilatative oder ischämische Kardiomyopathie, die im Zusammenhang mit der chronisch terminalen HI stand. In Bezug auf den genannten Zeitraum wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die eine LVAD-Implantation und parallel dazu eine Computertomographie des Thorax erhielten. So wurden 57 Patienten in Studie eingeschlossen. 51 Personen (89%) aus diesem Patientenkollektiv waren männlich und damit war die Anzahl der weiblichen Patienten gering. Diese Dysbalance darf selbstverständlich in den Geschlechterverteilungs-Ergebnissen der folgenden Seiten, nicht außer Acht gelassen werden.

Alle Patienten die anamnestisch nicht an einer Kardiomyopathie litten und keine Computertomographie des Thorax erhielten, wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. Die Thorax-CTs waren unabdingbar, weil ohne sie die PMI- und PHU- Messungen nicht realisierbar gewesen wären.

2. Material und Methode

2.5 Statistik

Die biometrische und statistische Auswertung wurde wie die Datenerhebung auf digitalem Weg durchgeführt. Die Analyse und Auswertung der Patientendaten erfolgte mit dem Statistik-Programm R Statistical Software, Version 4.2.0; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich und mit dem Programm Microsoft Excel-2013, für das Computer-Betriebssystem Microsoft-Windows.

Als Datengrundlage für das Statistik-Programm, wurde die Excel-Tabelle genutzt. Diese wurde bei der Datenerhebung, in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der UKD erstellt.

Mit dem Statistik-Programm R, wurden alle Zeiten und Daten der Excel-Tabelle, analysiert. Im Anschluss wurden die Patientendaten in Form von Histogrammen, Boxplots, Regressions-Modellen, tabellarischen und graphischen Darstellungen synthetisiert.

Vor der statistischen Datenauswertung wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ vereinbart.

3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1 Tabellarische Charakterisierung der Kohorte

		Anzahl (n)	Anteil in Prozent (von N=57)	95,0% KI; Untere Grenze	95,0% KI; Obere Grenze
Geschlecht	male	51	89%	79%	95%
	female	6	11%	5%	21%
Prä-OP INTERMACS - Scores	1	16	28%	18%	41%
	2	12	21%	12%	33%
	3	11	19%	11%	31%
	4	18	32%	21%	44%
Prä-OP LVAD System	Heartware	41	72%	59%	82%
	Heartmate II	1	2%	0%	9%
	Heartmate III	15	26%	17%	39%
	TAH	0	0%	-	-
	Thoratec	0	0%	-	-
	Heartware MVAD	0	0%	-	-
	Berlin Heart	0	0%	-	-
Prä-OP Therapie-Ziel	BTC	1	2%	0%	9%
	BTR	0	0%	-	-
	BTT	40	70%	57%	80%
	DT	16	28%	18%	41%
Prä-OP CPR	no	50	88%	77%	94%
	yes	7	12%	6%	23%
Prä-OP Myokardinfarkt	no	30	53%	40%	65%
	yes	27	47%	35%	60%
Prä-OP Kardiogen. Schock	no	18	32%	21%	44%
	yes	39	68%	56%	79%
Prä-OP Nikotinabusus	no	44	77%	65%	86%
	yes	13	23%	14%	35%
Prä-OP Diabetes Mellitus	no	38	67%	54%	78%
	yes	19	33%	22%	46%

Tab.1.1: **Prä-OP Charakterisierung der Kohorte (Teil 1).**

Prä-OP = Präoperativ; CPR = Cardiopulmonary Resuscitation.

3. Ergebnisse

		Anzahl (n)	Anteil in Prozent (von N=57)	95,0% KI; Untere Grenze	95,0% KI; Obere Grenze
Prä-OP Art. Hypertonie	no	21	37%	26%	50%
	yes	36	63%	50%	74%
Prä-OP KHK	no	21	37%	26%	50%
	yes	36	63%	50%	74%
Prä-OP HS-Stenose	no	55	96%	88%	99%
	yes	2	4%	1%	12%
Prä-OP Schrittmacher	no	53	93%	83%	97%
	yes	4	7%	3%	17%
Prä-OP cAVK	no	56	98%	91%	100%
	yes	1	2%	0%	9%
Prä-OP pAVK	no	53	93%	83%	97%
	yes	4	7%	3%	17%
Prä-OP COPD	no	44	77%	65%	86%
	yes	13	23%	14%	35%
Prä-OP Beatmung	no	45	79%	67%	88%
	yes	12	21%	12%	33%
Prä-OP Inotropika	no	41	72%	59%	82%
	yes	16	28%	18%	41%
Prä-OP Dialyse	no	54	95%	86%	98%
	yes	3	5%	2%	14%
Prä-OP Mechanic. Support	none	38	-	-	-
	ECLS only	9	-	-	-
	ECLS, IABP	3	-	-	-
	IABP only	4	-	-	-
	Impella only	3	-	-	-
Prä-OP IABP	no	50	88%	77%	94%
	yes	7	12%	6%	23%
Prä-OP Impella	no	54	95%	86%	98%
	yes	3	5%	2%	14%
Prä-OP ECLS	no	45	79%	67%	88%
	yes	12	21%	12%	33%

Tab.1.2: Prä-OP Charakterisierung der Kohorte (Teil 2).

Prä-OP = Präoperativ; KHK = Koronare Herzkrankheit; HS-Stenose = Hauptstammstenose;
cAVK/pAVK = zerebrale/periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD = Chronic Obstructive
Pulmonary Disease; IABP = Intraarterielle Ballonpumpe; ECLS = Extracorporeal Life Support

3. Ergebnisse

		Anzahl (n)	Anteil in Prozent (von N=57)	95,0% KI; Untere Grenze	95,0% KI; Obere Grenze
Post-OP Infarkt	no	57	100%	-	-
	yes	0	0%	-	-
Post-OP Perikarderguss	no	54	95%	86%	98%
	yes	3	5%	2%	14%
Post-OP Pleuraerguss	no	48	84%	73%	91%
	yes	9	16%	9%	27%
Post-OP Pneumonie	no	55	96%	88%	99%
	yes	2	4%	1%	12%
Post-OP CPR	no	52	91%	81%	96%
	yes	5	9%	4%	19%
Post-OP Re-Transplantation	no	50	88%	77%	94%
	yes	7	12%	6%	23%
Post-OP Neuro-zentrales Ereignis	no	49	86%	75%	93%
	yes	8	14%	7%	25%
Post-OP Respiratorische Insuffizienz	no	34	60%	47%	71%
	yes	23	40%	29%	53%
Post-OP GI-Komplikationen	no	51	89%	79%	95%
	yes	6	11%	5%	21%
Post-OP Dialyse	no	36	63%	50%	74%
	yes	21	37%	26%	50%
Post-OP LCOS	no	49	86%	75%	93%
	yes	8	14%	7%	25%
Post-OP Wund-Revision	no	52	91%	81%	96%
	yes	5	9%	4%	19%

Tab.1.3: **Post-OP Charakterisierung der Kohorte.**

Post-OP = Postoperativ; CPR = Cardiopulmonary Resuscitation; LCOS = Low Cardiac Output Syndrom; Respirator. Insuff. = Respiratorische Insuffizienz; GI = Gastrointestinal.

	Mittelwert	Standard - abweichung	Median	Perzentile 25	Perzentile 75
Alter bei LVAD implantation	57,79	11,75	57,63	51,95	66,29
Körperoberfläche in m ²	1,98	0,19	1,96	1,88	2,06
BMI	26,20	4,52	24,94	23,18	28,65

Tab.2: **Statistische Charakterisierung der Kohorte bzgl. Alter, Körperoberfläche, BMI, Prä OP Ejektionsfraktion (Mittelwert, Standardabweichung, Median Perzentile)**

BMI = Body Mass Index; Prä-OP = Präoperativ.

3. Ergebnisse

	Mittelwert	Standard - abweichung	Median	Perzentile 25	Perzentile 75
Post-OP Erythrozytenkonzentrate	24,02	27,44	15,00	5,00	29,00
Post-OP Thrombozytenkonzentrate	7,30	10,03	5,00	1,00	9,00
Post-OP Fresh Frozen Plasma	17,95	28,36	8,00	0,00	20,00

Tab.3: **Statistische Charakterisierung der Kohorte bzgl. postoperativem Einsatz von Blutprodukten (Mittelwert, Standardabweichung, Median Perzentile)**

3.2 Präoperative Patientendaten

Das Patientenkollektiv ist aus dem Zeitraum 01/2010 bis 10/2017. Alle Daten stammten von regelrecht aufgenommenen (als Notfall, Verlegung aus einer anderen Klinik oder per Termin) Patienten der kardiovaskulären Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD).

Mittels der Einschluss- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 2.4), wurden insgesamt 57 Patienten selektiert. Von diesen waren 51 männlich (89%) und 6 weiblich (11%).

Patientenalter:

Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 57 Jahren, mit einer Standardabweichung von ± 12 Jahren und einem 95%-Konfidenzintervall (95% KI) von 54-60 Jahren. In der Stichprobe war der älteste Patient der eine LVAD-Implantation erhielt, männlich und 78 Jahre alt. Der jüngste war ebenfalls männlich und 29 Jahre alt.

26 Patienten (46%) waren älter als 60 und 10 (18%) Patienten waren älter als 70 Jahre.

13 Patienten (23%) waren jünger als 50 und 4 (7%) Patienten waren jünger als 40 Jahre.

Das folgende Histogramm und der Boxplot geben einen Überblick über die Altershäufigkeit- und Verteilung in der Stichprobe.

3. Ergebnisse

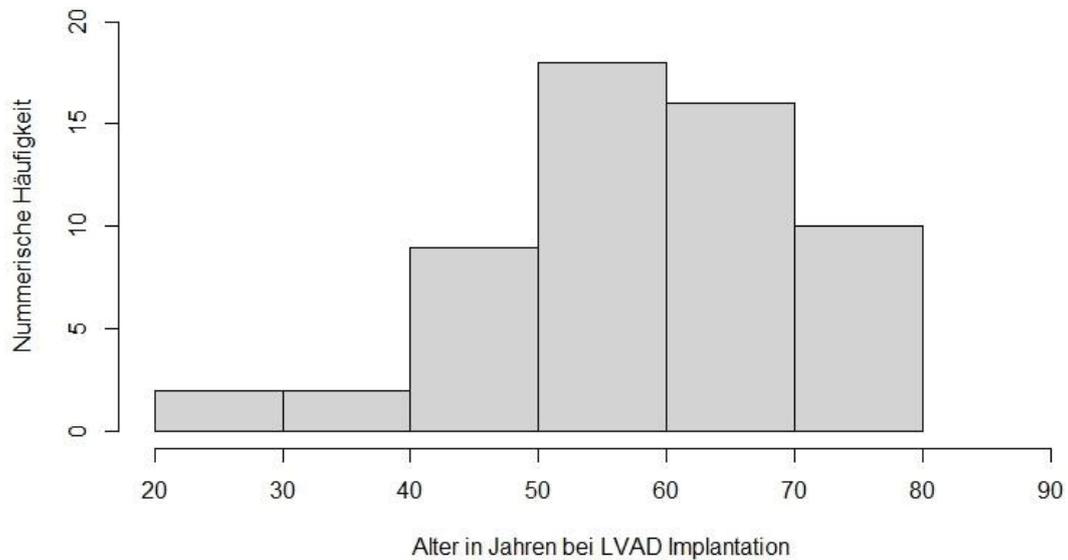


Abb.7: Darstellung der Altershäufigkeit der gesamten Kohorte.

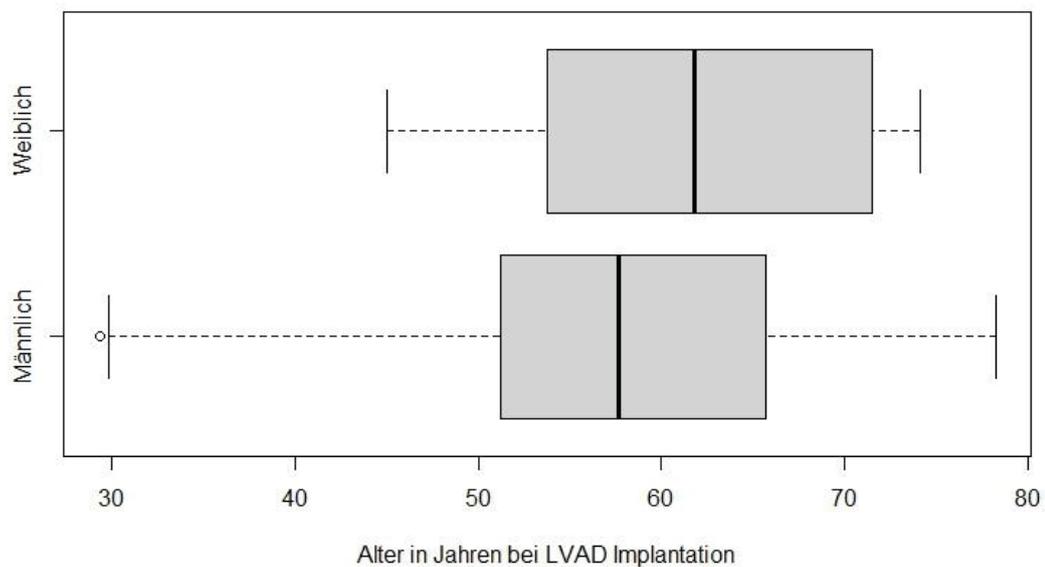


Abb.8: Boxplot-Darstellung der Altersverteilung nach Geschlecht.

Innerhalb der Box befindet sich die Median-Linie. Die Box stellt den Interquartilsabstand dar (erste bis dritte Quartil). Die begrenzten Linien, links und rechts der Box, sind die Whisker mit den Minimal- und Maximalwerten.

3. Ergebnisse

3.3 Daten der Patientenaufnahme

Von den 57 LVAD-Patienten, wurden 37 (65%) als Notfall aufgenommen. Die übrigen 20 (35%) Patienten wurden planmäßig aus einer anderen Klinik übernommen oder elektiv zur LVAD-Implantation aufgenommen.

Alle LVAD-Patienten wiesen als Grunderkrankung eine Kardiomyopathie auf. Die Betrachtung der Diagnose wurde dichotom in eine dilatative (DCM) und ischämische (ICM) Kardiomyopathie aufgeteilt. 20 (35%) der Patienten hatten eine DCM und 37 (65%) hatten eine ICM.

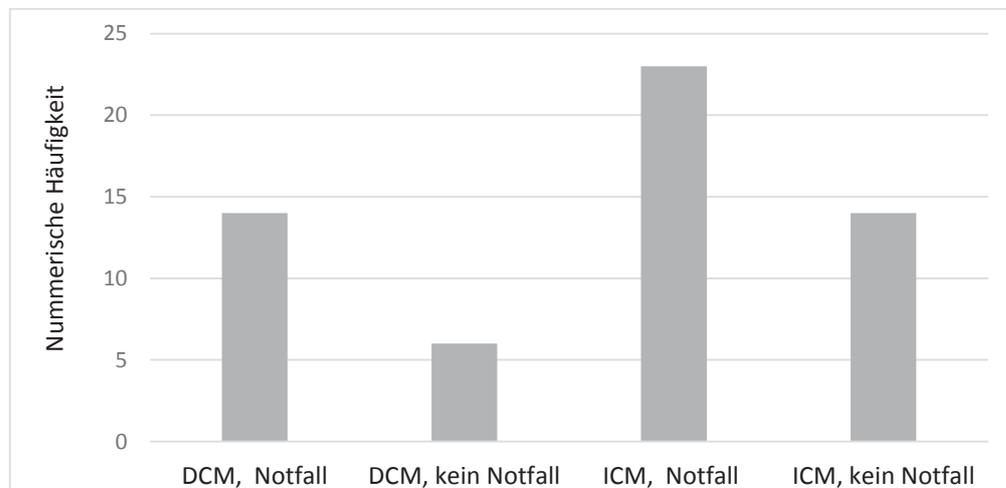


Abb.9: Darstellung der Häufigkeit der Notfälle nach Art der Kardiomyopathie

Die Abbildung 9 zeigt, dass die meisten Notfälle durch eine ischämisch bedingte Kardiomyopathie (23 von insgesamt 37 Notfällen, 62%) registriert wurden. Die Anzahl der Notfälle durch eine DCM betrug 14 (38%).

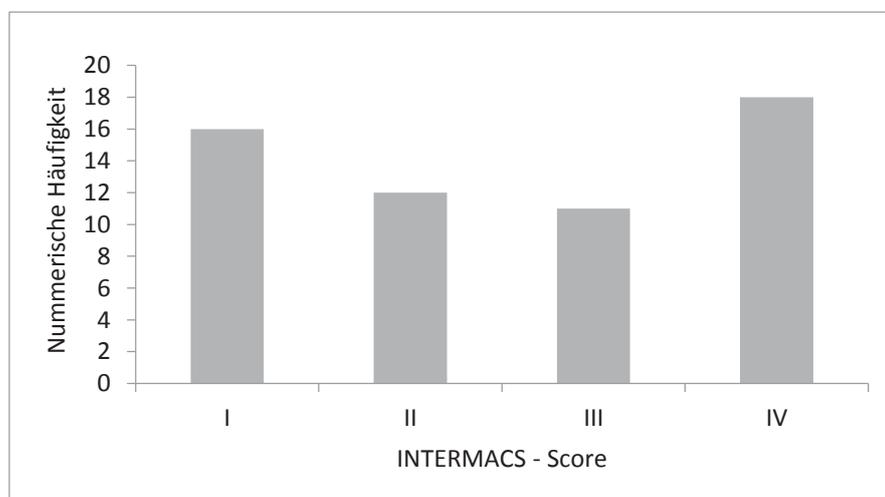


Abb.10: Häufigkeits-Darstellung der INTERMACS-Scores

3. Ergebnisse

Der obigen Abbildung ist zu entnehmen, dass die Verteilung der INTERMACS-Scores (Erläuterung s. Abschnitt 1.5.4) auf die insgesamt 57 Patienten relativ gleichmäßig ist. Es ist keine deutliche Verschiebung der Häufigkeit der Scores, auf einen bestimmten Score-Bereich zu erkennen.

Die meisten Patienten der Stichprobe, hatten eine INTERMACS-Score von IV (18, 32%) und von I (16, 28%). Damit hatte der größte Teil dieses Patientenkollektivs einen hochgradig, kritischen hämodynamischen Zustand oder einen zeitweise stabilen Zustand mit häufigen kardialen Dekompensationen (Gummert et al. 2019).

Therapie-Ziel:

Das jeweilige Therapie-Ziel bei den Patienten wurde nach der Aufnahme und der Anamnese festgelegt. Das Therapie-Ziel dieser Patienten-Stichprobe war gleichzusetzen mit der präoperativen Indikation zur LVAD-Implantation. In diesem Patientenkollektiv gab es insgesamt 3 OP-Indikation die vor der OP festgelegt wurden.

Diese waren:

- BTT
 - *Bridge to Transplant*
 - 40 Patienten (70 %).
- DT
 - *Destination Therapy*
 - 16 Patienten (28%).
- BTC
 - *Bridge to Recovery*
 - 1 Patient (~ 2 %).

3. Ergebnisse

Körpergröße und Gewicht:

Die maximale Körpergröße lag bei 193 cm. Der kleinste Patient hatte eine Körpergröße von 155 cm. Durchschnittlich lagen die Körpergrößen bei ~176 cm \pm 6 cm (σ). Der Median betrug 177 cm.

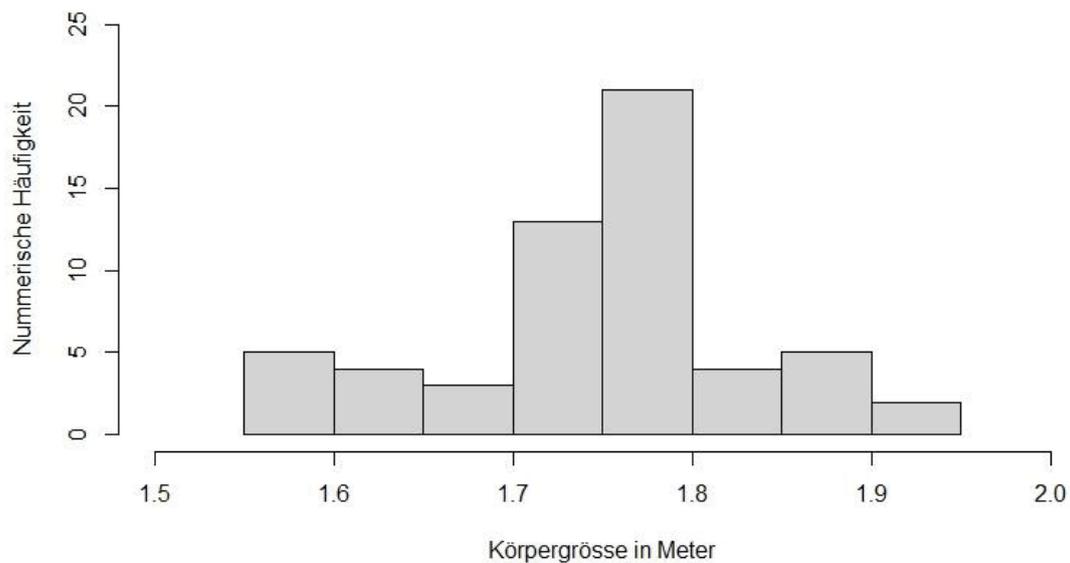


Abb.11: **Darstellung der Körpergrößen-Verteilung und der numerischen Häufigkeit.**

Der schwerste adipöse Patient hatte ein Körpergewicht von 135 kg: Er überlebte postoperativ bis zur letzten Follow-Up (39 Monate) – Erhebung. Der leichteste Patient wog 58 kg. Das durchschnittliche Körpergewicht der Stichprobe lag bei ~81 kg \pm 14 Kg (σ). Der Median betrug 79 kg.

Der maximale Body-Mass-Index (BMI) lag bei 44 kg/m² und der minimale bei 19 kg/m². Durchschnittlich hatten die Patienten ein BMI von 26 kg/m².

Den folgenden beiden Darstellungen, Abb. 12 und Abb. 13, ist die Verteilung und Häufigkeit des Gewichts und des BMIs, zu entnehmen.

3. Ergebnisse

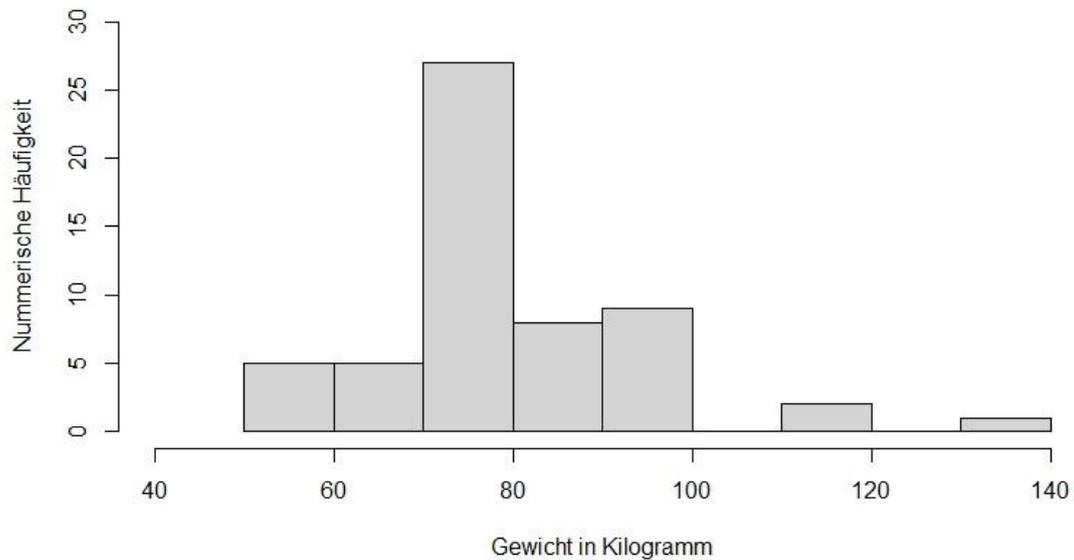


Abb.12: Darstellung der Körpergewichts-Verteilung und der numerischen Häufigkeit. Auf der rechten Seite, ab 115 kg, sind Ausreißer zu erkennen.

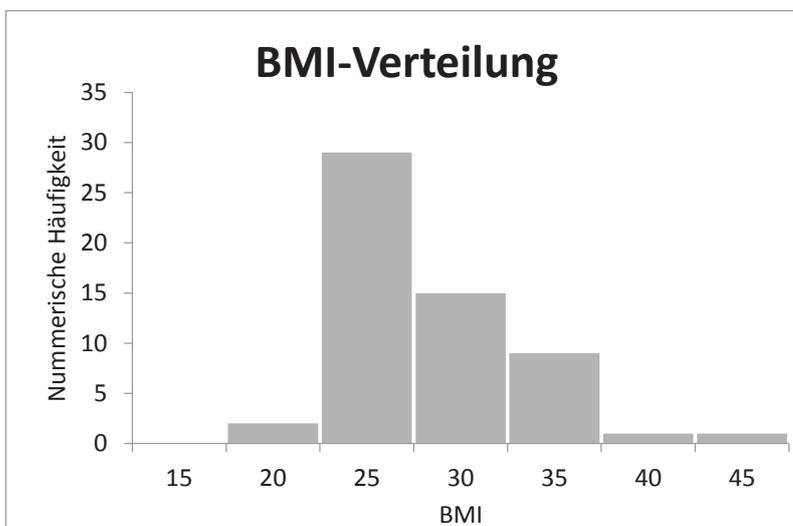


Abb.13: Darstellung der BMI-Verteilung und der numerischen Häufigkeit.
 $BMI = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2$

3.4 Anamnese und präoperative Situation

Aus den anamnestischen Patientendaten, wurde die präoperative Situation extrahiert. Dabei wurden für jeden einzelnen Patienten stattgehabte Myokardinfarkte, Schrittmacher Implantationen und Herzoperationen erfasst. Die folgende Tabelle liefert einen alphabetischen Überblick.

3. Ergebnisse

Präoperative Patienten-Data (n=57)				
Ereignis	Anzahl	Anteil in Prozent (%)	≤ 58(μ) Jahre (%)	> 58 Jahre (%)
Arterielle Hypertonie	36	63	47	53
CRP-Anstieg	7	12	71	29
Defibrillator-Implantat	30	53	50	50
Diabetes mellitus	19	33	26	74
Ejektionsfraktion <30%	57	100	51	49
Hauptstammstenose	2	4	0	100
Herzoperationen	13	23	31	69
Hyperlipoproteinämie	21	37	38	62
Kardiogener Schock	39	68	54	46
KHK	36	63	42	58
Lungenembolie	4	7	100	0
Myokardinfarkt	27	47	41	59
Nikotin abus	13	23	62	38
Periphere AVK	4	7	50	50
Schrittmacherimplantat	4	7	25	75
Sinusrhythmus	34	60	59	41
Synkope	5	9	33	66
Z.n. PTCA	26	46	38	62
Zerebrale Stenosen	22	39	36	64

Tab.4: **Darstellung der wesentlichen präoperativ erfassten Patientendaten.**

Die dritte Spalte "Anteil in Prozent", zeigt den Anteil der "Anzahl" der jeweiligen Ereignisse zur gesamten Stichprobe (n=57). Die vierte und fünfte Spalte zeigt wie viele (in %), bei den entsprechenden Ereignissen, jünger und älter als 58 Jahre waren. 58(μ) = Durchschnittliches Alter.

100% hatten eine präoperative LVEF von <30% und entsprechend eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Auswurf-Funktion.

3. Ergebnisse

> 50% der Stichprobe hatte präoperativ eine arterielle Hypertonie, ein Defi-Implantat, einen kardiogenen Schock, eine KHK und einen Sinusrhythmus.

33% hatten präoperativ einen Diabetes Mellitus, eine Herz-OP (wie z.B. eine Koronarangiographie mit Stent-Implantation oder Bypass-OP), einen Myokardinfarkt, eine Hyperlipoproteinämie.

23% gaben an, dass sie Raucher sind.

Präoperative pulmologische Situation:

13 Patienten (23%) litten präoperativ an einer COPD.

Eine präoperative invasive Beatmung wurde bei insgesamt 12 Patienten (21%) durchgeführt. Von den 13 Patienten, die an einer COPD gelitten haben, waren 2 (15%) vor dem LVAD-Eingriff beatmet.

Troponin:

Im Routinelabor vor der LVAD-OP, wurde das kardiale Troponin bestimmt.

52 (91%) der LVAD-Patienten hatten einen Troponin-Anstieg. Der Mittelwert lag bei 311,98 pg/ml, mit einer Standardabweichung $\pm 1699,99$ pg/ml.

Mehr als die Hälfte (60%) der Patienten, bei denen ein Troponin-Anstieg festgestellt wurde, hatten in der Anamnese eine KHK diagnostiziert. Umgekehrt betrachtet, hatten 86% der KHK Patienten einen Troponin-Anstieg. Der Mittelwert lag bei 1406,6 pg/ml, mit einer Standardabweichung $\pm 3974,72$ pg/ml.

Präoperative Medikamente:

Die Patienten erhielten präoperativ Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), wie Aspirin, eine Antikoagulation (Cumarin) und Inotropika. Zur Blutdrucksenkung und kardialen Vor-/ Nachlastsenkung wurden bspw. Nitrate eingesetzt.

- TAH (ASS, Acetylsalicylsäure):

- 24 Patienten, 42%.

- Cumarin (Marcumar, Phenprocoumon):

- 12 Patienten, 21%.

- Nitrate (Glycerotrinitrat):

- 1 Patient, 2%.

3. Ergebnisse

- Inotropika (Arterenol, Norepinephrin)

- 16 Patienten, 21%.

Von den 16 Patienten die einen Bedarf an Katecholaminen hatten, waren 8 Patienten (50 %) präoperativ intubiert und damit invasiv beatmet. Es waren insgesamt 12 Patienten invasiv beatmet, davon erhielten 8 Patienten (66%) Inotropika.

Präoperative renale Situation:

Von den 57 Patienten hatten 23 (40%) eine klinisch normale Nierenfunktion. Der Mittelwert des Serumkreatinins lag bei 1,28 mg/dl mit einer Standardabweichung von 0,36 mg/dl. Der maximale Kreatininwert in der Stichprobe lag bei 4,9 mg/dl. Der niedrigste Wert betrug 0,8 mg/dl. Die Ergebnisse zeigten einen Mittelwert von 1,6 mg/dl (95% KI; 1,4 – 1,8 mg/dl) mit einer Standardabweichung von $\pm 0,8$ mg/dl. Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der Kreatininwerte und die zugeordnete numerische Häufigkeit.

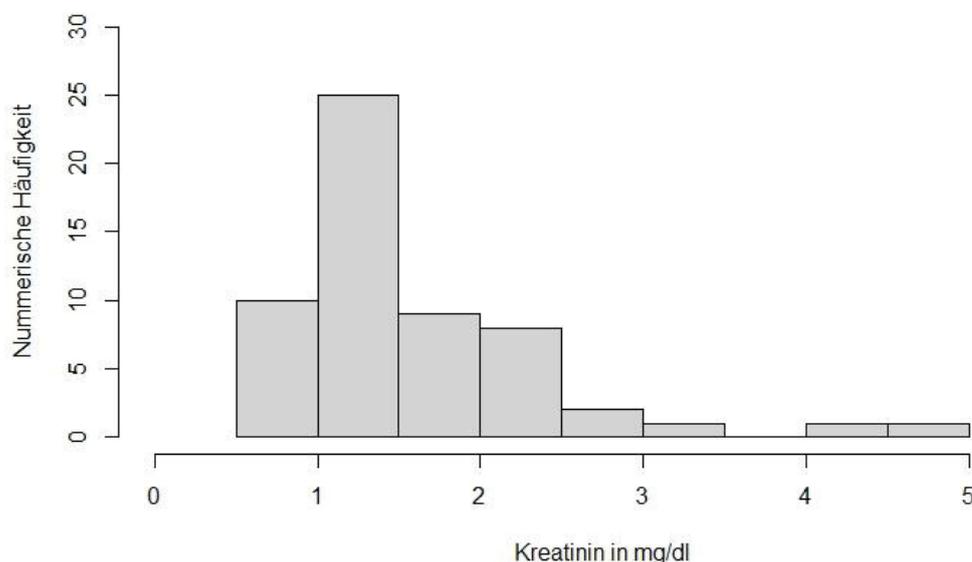


Abb.14: **Darstellung der Kreatinin-Verteilung und der numerischen Häufigkeit.**

Auf der X-Achse wurde ein Intervall von 1,0 mg/dl gewählt, um die graphische Verteilung nachvollziehbar darzustellen.

Auf der rechten Seite, ab 3,5 mg/dl, sind Ausreißer zu erkennen.

27 Patienten hatten einen Kreatininwert $<1,3$ mg/dl. In der gesamten Stichprobe waren 3 Patienten (5%), die präoperativ dialysepflichtig waren.

3. Ergebnisse

Alle Patienten, die präoperativ nicht dialysiert wurden (95%), hatten auch zuvor eine klinisch normale Nierenfunktion.

3.5 Überlebenszeitanalyse

3.5.1 Kaplan Meier Analyse

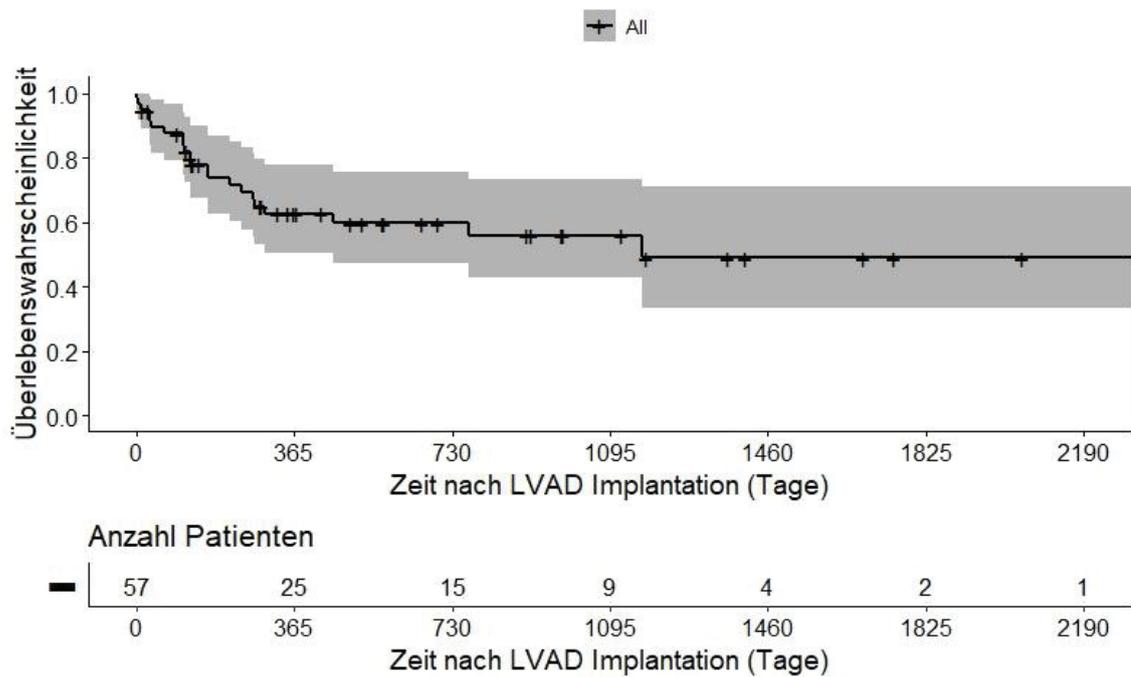


Abb.15: **Überlebenszeitanalyse 1. Kumulativ der gesamten Kohorte.**

In dieser Analyse erfolgte die Zensur entweder beim „Lost to Follow-up“ oder bei erfolgter Herztransplantation.

Die kumulative Überlebenszeitanalyse zeigt die Überlebensrate aller Patienten. Im ersten postoperativen Jahr ist die Sterberate am höchsten.

3. Ergebnisse

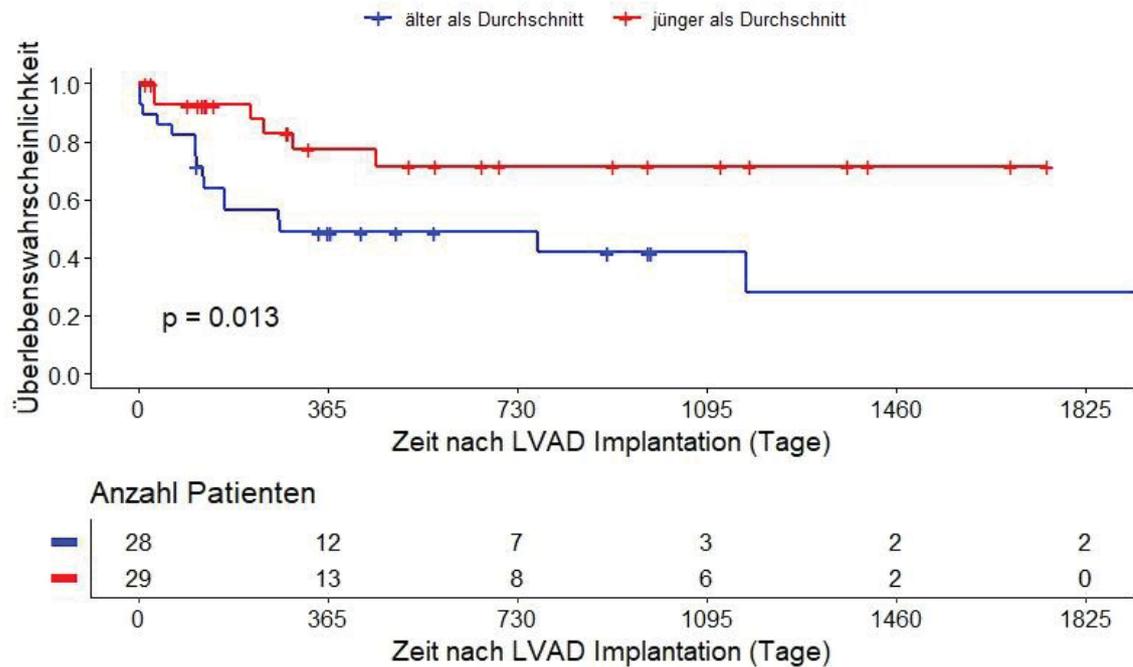


Abb.16: Überlebenszeitanalyse 2. Nach Altersgruppen (Durchschnitt 57,79 Jahre)

Die Kurven-Analytik in der Unterscheidung nach Altersgruppen zeigt, dass die jüngeren Patienten in der Kohorte (unter dem durchschnittlichen Alter von 57,79 Jahren) ein signifikant besseres Überleben hatten als die älteren Patienten ($p=0,013$).

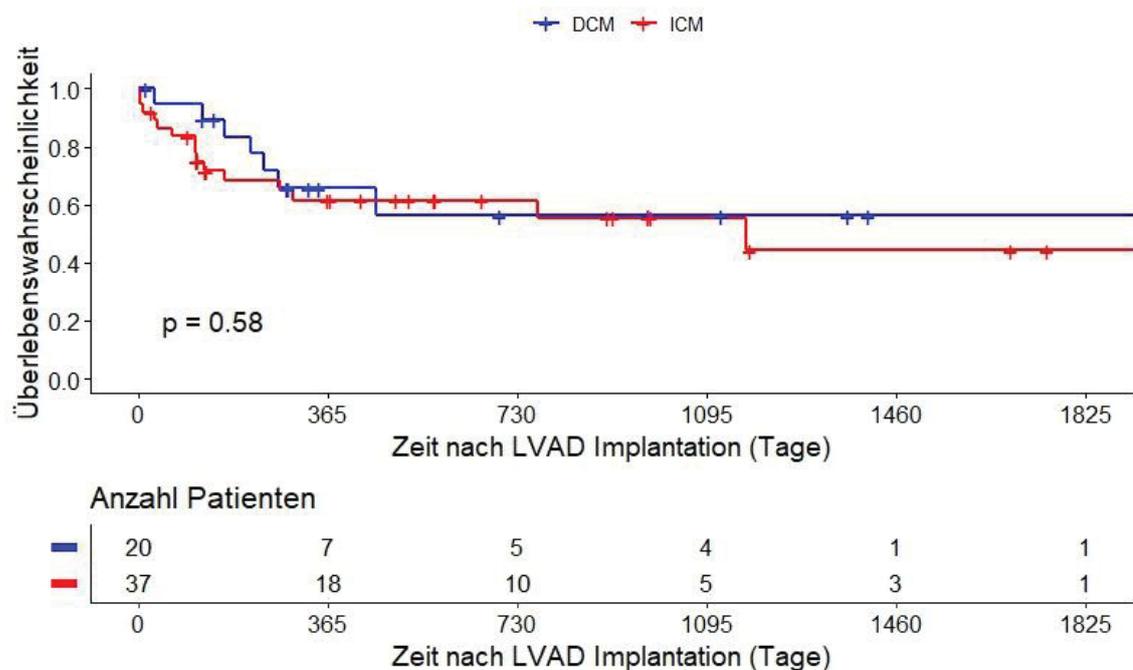


Abb.17: Überlebenszeitanalyse 3. Nach dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und Ischämischer Kardiomyopathie (ICM). P-Wert=0,58.

3. Ergebnisse

Die Kurven-Analytik zeigt in der Unterscheidung der Grunderkrankung (DCM/ICM) keine Signifikanz (p -Wert = 0,58).

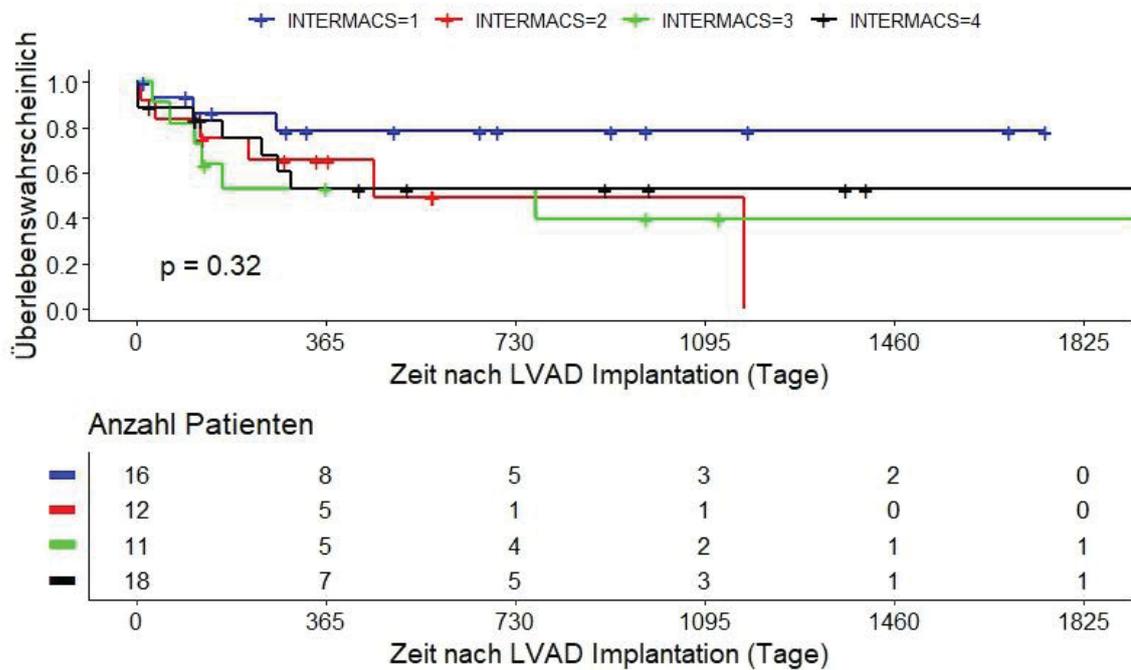


Abb.18: Überlebenszeitanalyse 4. Nach INTERMACS-Score. P-Wert=0,32

Die Unterscheidung nach INTERMACS-Scores ergibt keinen signifikanten Unterschied (p -Wert = 0,32).

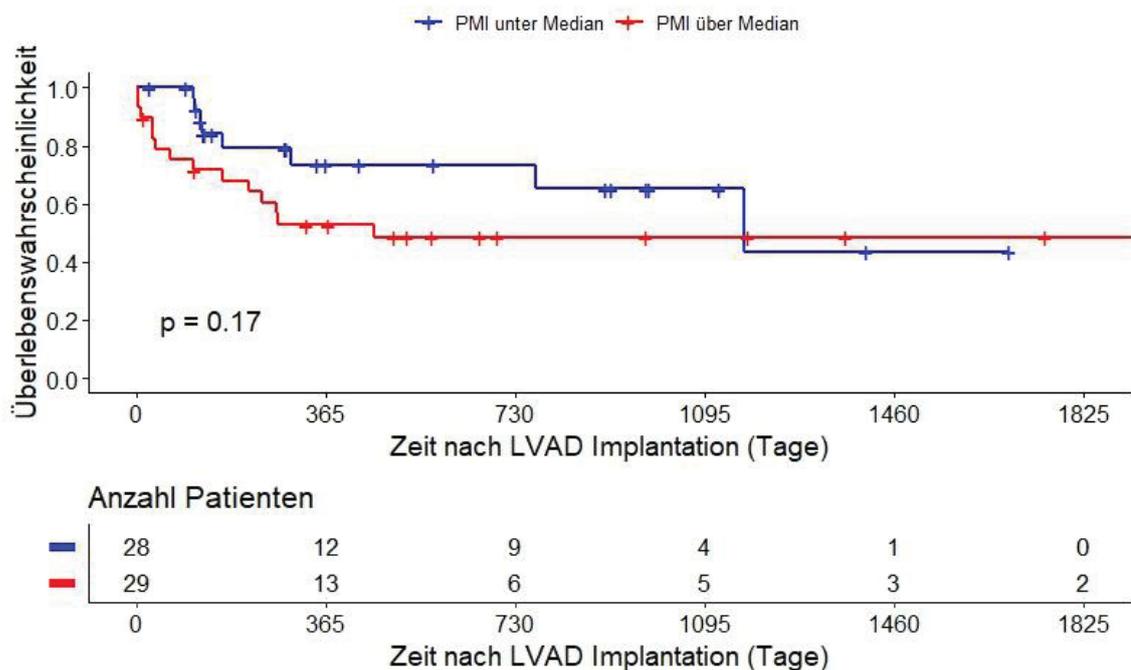


Abb.19: Überlebenszeitanalyse 5. Nach Pectoralis Muscle Index (PMI). P-Wert=0,17

3. Ergebnisse

Die Überlebensanalyse anhand des PMI zeigte einen Trend hin zu besserem Überleben in der Gruppe mit einem kleineren PMI, jedoch wurde die statistische Signifikanz nicht erreicht ($p=0,17$).

3.5.2 Log Rank Test

Log Rank (Mantel-Cox)			
	Chi-Square	df	p-Wert
DCM/ICM	0,3	1	0,58
INTERMACS	3,5	3	0,32
PMI	1,9	1	0,17

Tab.5: **Log Rank Test (Mantel-Cox)**

df = Degree Of Freedom (Freiheitsgrade)

Wie in den oben aufgeführten Kaplan-Meier Kurven ersichtlich, gab es keinen signifikanten Überlebensunterschied nach PMI, Grunderkrankung oder INTERMACS-Score. Einzig das Alter zeigte einen Überlebensunterschied, wonach jüngere Patienten besser nach LVAD Implantation überlebten als ältere.

3. Ergebnisse

3.6 ROC-Kurve und AUC-Statistik

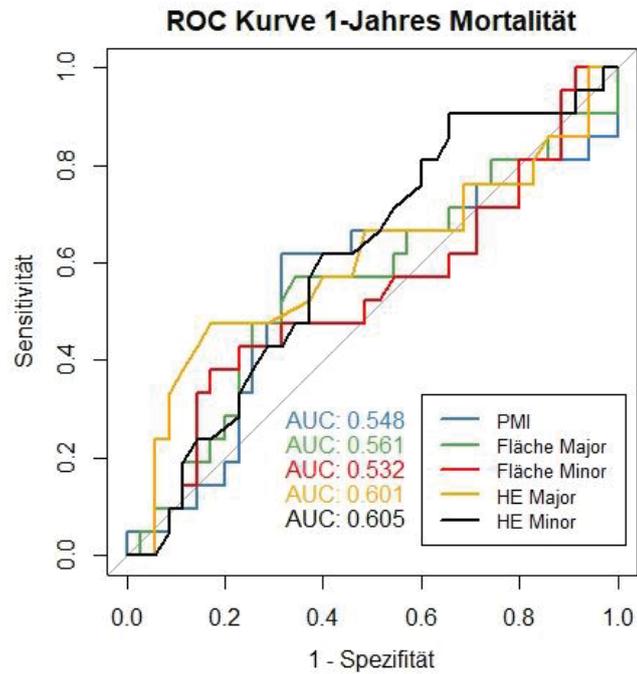


Abb.20: ROC (Receiver Operating Characteristics) – Kurve für 1-Jahres Mortalität.

PMI = Pectoralis Muskel Index; HE = Hounsfield Einheiten.

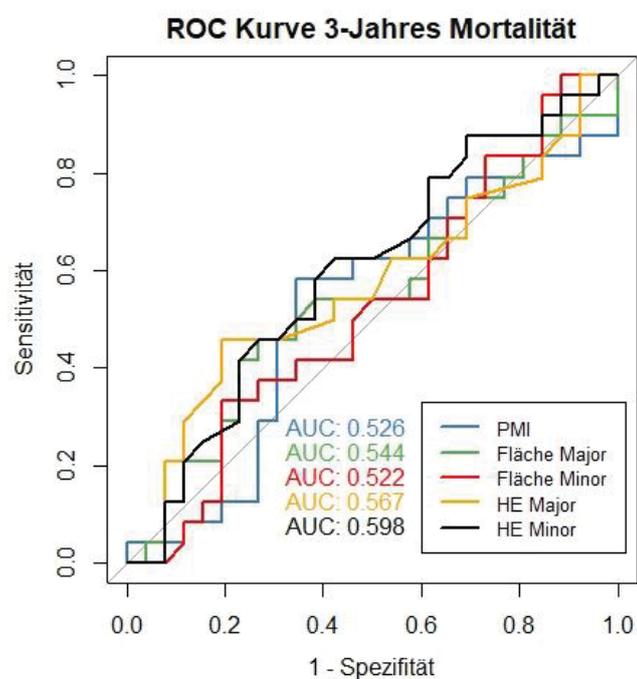


Abb.21: ROC (Receiver Operating Characteristics) – Kurve für 3-Jahres Mortalität.

PMI = Pectoralis Muskel Index; HE = Hounsfield Einheiten.

3. Ergebnisse

Variable	1-Jahres Mortalität		3-Jahres Mortalität	
	AUC	p-Wert	AUC	p-Wert
PMI	0.548	0.28	0.526	0.38
Fläche Pectoralis Major	0.561	0.23	0.544	0.30
Fläche Pectoralis Minor	0.532	0.35	0.522	0.40
HE Pectoralis Major	0.601	0.11	0.567	0.21
HE Pectoralis Minor	0.605	0.10	0.598	0.12

Tab.6: Area Under the Curve (AUC) – Analyse der Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test (Null-Hypothese: AUC = 0,5).

Bei diesen statistischen Untersuchungen war die primäre Outcome-Variable die Mortalität nach einem Jahr und nach drei Jahren. Die ROC-Kurve und die AUC-Statistik beschreiben hier die Diskriminationsfähigkeit der einzelnen Messvariablen diesbezüglich. Für eine valide Diskriminationsfähigkeit der jeweiligen Messvariable, muss die AUC signifikant von AUC=0,5 abweichen. Alle untersuchten Variablen zeigten eine AUC grösser als 0,5, jedoch war dies bei keiner der Variablen signifikant.

3.7 COX – Regression

Variable	1-Jahres Mortalität			3-Jahres Mortalität		
	B	SE	p-Wert	B	SE	p-Wert
PMI	0.100	0.176	0.57	0.046	0.176	0.80
Fläche Pectoralis Major	0.038	0.072	0.60	0.021	0.073	0.77
Fläche Pectoralis Minor	0.062	0.175	0.72	0.025	0.171	0.88
HE Pectoralis Major	-0.021	0.019	0.27	-0.014	0.019	0.45
HE Pectoralis Minor	-0.021	0.018	0.23	-0.021	0.018	0.24

Tab.7: Univariate COX-Regression.

B = Beta Koeffizient (Regressions-Koeffizient); SE = Standard Error (Standardfehler); PMI = Pectoralis Muskel Index; HE = Hounsfield Einheiten.

In der univariaten COX-Regressions-Analyse ergibt sich für keine der untersuchten Variablen ein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität nach einem Jahr oder nach drei Jahren.

3. Ergebnisse

Variable	1-Jahres Mortalität			3-Jahres Mortalität		
	B	SE	p-Wert	B	SE	p-Wert
PMI	0.163	0.208	0.43	0.123	0.214	0.57
Alter	0.039	0.031	0.21	0.069	0.035	<0.05*
Geschlecht	-1.387	1.193	0.25	-0.295	1.062	0.78
Grunderkrankung	0.026	0.698	0.97	-0.240	0.699	0.73
Präoperativ ECMO	-1.265	0.898	0.16	-0.370	0.880	0.67

Tab.8: **Multivariate COX-Regression. Pectoralis-Muskel-Index (PMI).**

B = Beta Koeffizient (Regressions-Koeffizient); SE = Standard Error (Standardfehler); ECMO = Extracorporeale Membrane Oxygenation..

In der multivariaten COX-Regressions-Analyse für die Messvariable PMI ergibt sich kein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität nach einem Jahr oder nach drei Jahren. In dieser Analyse zeigte einzig das Alter der Patienten bei LVAD Implantation ein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität nach drei Jahren ($p=0,0451$).

Variable	1-Jahres Mortalität			3-Jahres Mortalität		
	B	SE	p-Wert	B	SE	p-Wert
Fläche Pectoralis major	0.067	0.092	0.47	0.070	0.096	0.47
Alter	0.040	0.031	0.21	0.070	0.035	0.04*
Geschlecht	-1.255	1.253	0.32	-0.096	1.140	0.93
Grunderkrankung	0.059	0.700	0.93	-0.200	0.701	0.78
Präoperativ ECMO	-1.268	0.900	0.16	-0.428	0.889	0.63

Tab.9: **Multivariate COX-Regression. Muskelfläche des Pectoralis major.**

B = Beta Koeffizient (Regressions-Koeffizient); SE = Standard Error (Standardfehler); ECMO = Extracorporeale Membrane Oxygenation..

In der multivariaten COX-Regressions-Analyse für die Messvariable der Fläche des Pectoralis major ergibt sich kein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität nach einem Jahr oder nach drei Jahren. In dieser Analyse zeigte wieder das Alter der Patienten bei LVAD Implantation ein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität nach drei Jahren ($p=0,0417$).

3. Ergebnisse

Variable	1-Jahres Mortalität			3-Jahres Mortalität		
	B	SE	p-Wert	B	SE	p-Wert
Fläche Pectoralis minor	0.134	0.200	0.50	0.060	0.198	0.76
Alter	0.038	0.032	0.23	0.069	0.035	<0.05*
Geschlecht	-1.519	1.170	0.19	-0.404	1.037	0.70
Grunderkrankung	0.013	0.696	0.99	-0.249	0.699	0.72
Präoperativ ECMO	-1.285	0.907	0.16	-0.310	0.874	0.72

Tab.10: **Multivariate COX-Regression. Muskelfläche des Pectoralis minor.**

B = Beta Koeffizient (Regressions-Koeffizient); SE = Standard Error (Standardfehler); ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation.

In der multivariaten COX-Regressions-Analyse für die Messvariable der Fläche des Pectoralis minor ergibt sich kein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität nach einem Jahr oder nach drei Jahren. In dieser Analyse zeigte wieder das Alter der Patienten bei LVAD Implantation ein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität nach drei Jahren ($p=0,0492$).

Variable	1-Jahres Mortalität			3-Jahres Mortalität		
	B	SE	p-Wert	B	SE	p-Wert
HE Pectoralis major	-0.028	0.021	0.18	-0.021	0.021	0.31
Alter	0.045	0.034	0.19	0.074	0.037	0.04*
Geschlecht	-1.805	1.188	0.13	-0.603	1.053	0.57
Grunderkrankung	-0.277	0.749	0.71	-0.471	0.749	0.53
Präoperativ ECMO	-1.178	0.899	0.19	-0.312	0.867	0.72

Tab.11: **Multivariate COX-Regression. Hounsfield Einheiten des Pectoralis major.**

B = Beta Koeffizient (Regressions-Koeffizient); SE = Standard Error (Standardfehler); ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation; HE = Hounsfield Einheiten..

In der multivariaten COX-Regressions-Analyse für die Messvariable der Hounsfield Einheiten des Pectoralis major ergibt sich kein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität nach einem Jahr oder nach drei Jahren. In dieser Analyse zeigte wieder das Alter der Patienten bei LVAD Implantation ein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität nach drei Jahren ($p=0,0438$).

3. Ergebnisse

Variable	1-Jahres Mortalität			3-Jahres Mortalität		
	B	SE	p-Wert	B	SE	p-Wert
HE Pectoralis minor	-0.026	0.020	0.19	-0.020	0.019	0.28
Alter	0.036	0.032	0.27	0.067	0.036	0.06
Geschlecht	-1.826	1.206	0.13	-0.636	1.077	0.56
Grunderkrankung	-0.105	0.725	0.88	-0.376	0.731	0.61
Präoperativ ECMO	-1.290	0.908	0.16	-0.335	0.873	0.70

Tab.12: **Multivariate COX-Regression. Hounsfield Einheiten des Pectoralis minor.**

B = Beta Koeffizient (Regressions-Koeffizient); SE = Standard Error (Standardfehler); ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation; HE = Hounsfield Einheiten.

In der multivariaten COX-Regressions-Analyse für die Messvariable der Hounsfield Einheiten des Pectoralis minor ergibt sich kein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität nach einem Jahr oder nach drei Jahren.

In der vorgelegten COX-Regressions-Analyse wird der statistische Einfluss der jeweiligen Messvariablen, wie PMI-Messungen, Muskelflächen-Messungen und HE-Messungen, auf die Mortalität nach einem Jahr und nach drei Jahren untersucht. Die Analysen wurden univariat und multivariat durchgeführt. In den multivariaten COX-Regressionsanalysen wurden zu den jeweiligen Messvariablen, klinisch relevante Determinanten des Überlebens (Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, präoperative ECMO-Anlage) mituntersucht.

In keiner der durchgeführten COX Regressionsanalysen wurde ein signifikantes Verhältnis zwischen den mit den Pectoralis Muskeln zusammenhängenden Variablen und der Mortalität nach einem Jahr und nach drei Jahren identifiziert. Von allen untersuchten Variablen zeigte alleine das Patientenalter mit der Mortalität nach drei Jahren einen statistisch signifikanten Zusammenhang, wonach jüngere Patienten besser überlebten.

3.8 T-Test für PMI und PHU

Als zusätzliche Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Pectoralis Muskeln und der Mortalität nach LVAD Implantation wurden die Mittelwerte der nach einem Jahr respektive drei Jahren verstorbenen und überlebenden Patienten mittels *t*-Test verglichen.

3. Ergebnisse

Ein Jahr nach LVAD Implantation:

Variable	Verstorbene (n=21)	Überlebende (n=35)	Student's <i>t</i>	p-Wert
	Durchschnitt	Durchschnitt		
PMI	4.873	4.626	-0.54	0.59
Fläche Pectoralis Major	11.235	10.669	-0.52	0.61
Fläche Pectoralis Minor	3.808	3.653	-0.35	0.73
HE Pectoralis Major	36.238	40.800	1.08	0.29
HE Pectoralis Minor	33.429	38.943	1.26	0.22

Tab.13: t-Test für die Mortalität ein Jahr nach LVAD Implantation.

PMI = Pectoralis Muscle Index; HE = Hounsfield Einheiten.

Drei Jahre nach LVAD Implantation:

Variable	Verstorbene (n=24)	Überlebende (n=26)	Student's <i>t</i>	p-Wert
	Durchschnitt	Durchschnitt		
PMI	4.833	4.714	-0.26	0.80
Fläche Pectoralis Major	11.194	10.873	-0.28	0.78
Fläche Pectoralis Minor	3.724	3.655	-0.15	0.89
HE Pectoralis Major	36.750	40.077	0.75	0.46
HE Pectoralis Minor	33.083	38.769	1.19	0.24

Tab.14: t-Test für die Mortalität drei Jahre nach LVAD Implantation.

PMI = Pectoralis Muscle Index; HE = Hounsfield Einheiten.

In dieser Analyse der Mittelwerte zeigte sich für keine der untersuchten Variablen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität nach einem Jahr oder nach drei Jahren.

4. Diskussion

4. Diskussion

Die Indikationsstellung zum LVAD ist hochkomplex und muss die individuellen Befunde und Bedürfnisse des Patienten, vorhandene Ressourcen und ethische Forderungen integrieren. Dies impliziert, dass valide Prädiktoren für das Outcome nach einer LVAD-Implantation gefunden werden müssen.

Als Hauptbefund der vorgelegten Studie konnte gezeigt werden, dass die PHU-Messungen im CT prädiktorisch für das Outcome angewandt werden können. Für die PMI-Messungen waren keine signifikanten Ergebnisse nachweisbar. So kann die Hypothese „*Preoperative Pectoralis Muscle Quantity and Attenuation by Computed Tomography Are Novel and Powerful Predictors of Mortality...*” (Teigen et al. 2017), nicht bestätigt werden.

4.1 Geschlechterverteilung

In diesem Patientenkollektiv wurden insgesamt 51 männliche (89%) und 6 weibliche (11%) Patienten analysiert, sodass die quantitative Geschlechterverteilung in dieser Studie unausgewogen ist und somit bzgl. des Geschlechts keine Vergleichbarkeit gegeben ist.

Die demographische Datenerfassung der Studie von Teigen et al., beinhaltet 143 Patienten. Diese erhielten alle eine Computertomographie des Thorax, die für die PMI- und PHU-Messungen verwendet werden konnte. Von diesen 143 Patienten waren 127 Patienten männlich (89%). Die Geschlechterverteilung war also mit der unserer Studie identisch (Teigen et al. 2017).

Trotz der suboptimalen Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Männer und Frauen in den Studien, können evtl. weitere Informationen aus dieser Dysbalance gezogen werden. In der vorgelegten Arbeit wurde im Epidemiologie-Paragrafen bereits demonstriert, dass die Diagnoseprävalenz (altersadjustiert) der HI bei Männern und Frauen parallel verläuft (Abschnitt 1.2; Abb.: 1). Hier zeigt die Diagnoseprävalenz der HI bei Männern und Frauen keinen bedeutenden Unterschied. Die Ergebnisse der vorgelegten Studie und die von Teigen et al. 2017 zeigen, dass in der klinischen Therapie der HI tendenziell eher Männer ein LVAD-Implantat erhalten.

4. Diskussion

Dies wird auch durch die Arbeit von DeFilippis et al. 2019 unterstrichen, in der 13305 LVAD-Patienten (79,2% männliche und 20,8% weibliche Patienten) analysiert wurden (DeFilippis et al. 2019). Dies könnte dafür sprechen, dass Männer eher eine terminale HI entwickeln, bei der ein chirurgisches Verfahren wie die LVAD-Implantation notwendig ist.

Genderspezifische Unterschiede bzgl. des Outcomes nach LVAD-Anlage sollten Gegenstand einer prospektiven Studie sein, in der die Datenerfassung dieselbe Anzahl weiblicher und männlicher Probanden berücksichtigt.

4.2 Pectoralis-Muskel-Index – Keine Signifikanz

In dieser Studie wurde zur Bestimmung des PMI- und PHU-Wertes die Querschnittsfläche und Masse des Musculus pectoralis major/minor herangezogen. Der T-Test in Kapitel - 3.8 zeigt die Ergebnisse zu den PMI – und PHU-Werten. Bei den Mittelwerten der PMI-Messwerte von verstorbenen Patienten zu noch lebenden Patienten findet sich kein signifikanter Unterschied.

Der Pectoralis-Muskel-Index hing weder in der Analyse der Gesamtmortalität mittels Kaplan-Meier noch in den Analysen der Ein- und Drei-Jahres-Mortalität mittels ROC Kurven, COX Regressionsmodellen und *t*-Test signifikant mit der Mortalität zusammen. Interessanterweise zeigt unsere Studie einen umgekehrten Trend im Vergleich zu den Ergebnissen von Teigen et. al: In der vorgelegten Studie war ein niedriger PMI eher mit besserem Überleben assoziiert. Dies ist aus der Kaplan-Meier Analyse ersichtlich. Auch der Mittelwert des PMI war bei Überlebenden nach einem Jahr und nach drei Jahren niedriger als bei Verstorbenen. Diese Ergebnisse erreichten aber keine statistische Signifikanz.

Die Diskrepanz dieser Studie zu der von Teigen et al. 2017 bzgl. der Anwendung der Pectoralis-Muskulatur als Prädiktor für das Outcome bei einer LVAD-Implantation, sollte zu weiteren Untersuchungen bzgl. der Vorhersagekraft präoperativer Messungen führen.

Es stellt sich daher die Frage, ob ein anderer Muskel als Prädiktor ausgewählt werden sollte?

4. Diskussion

Als Alternative zum Musculus pectoralis major/minor steht z.B. der Psoas-Muskel zur Verfügung, der bereits mit signifikanten Ergebnissen untersucht wurde (Hawkins et al. 2017).

Die Eignung des Musculus erector spinae als Prädiktor für das Outcome nach LVAD-Implantation wird derzeit in unserer Arbeitsgruppe evaluiert.

4.3 LVAD Indikationsstellung

Die präzise Festlegung der Indikation für eine LVAD-Implantation ist außerordentlich wichtig. Die Sternotomie oder bilaterale Thorakotomie bedeutet für den Patienten ein enormes, chirurgisches Trauma. Dies erhöht das Risiko für postoperative Komplikationen, wie z.B. Nachblutungen, OP-Wundheilungsstörungen, nosokomiale Wundinfektionen (Long et al. 2019).

Bei älteren Patienten muss das postoperative Delirium als Komplikation mitberücksichtigt werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, ein Delirium häufiger als bei jüngeren auftritt (17,90% vs. 11,92%; $p < 0,01$). Dies bedingt eine aufwändigere medizinische, pflegerische Betreuung und einen längeren stationären Aufenthalt (Gazda et al. 2021).

Ein weiterer Grund für die Wichtigkeit einer sorgfältigen Indikationsstellung, ist die klinische Ressourcennutzung. Eine LVAD-OP nutzt aufwändige materielle und personelle Mittel. So befinden sich die Kosten für eine LVAD-Implantation, mit allen prä-, intra- und postoperativen klinischen Leistungen, durchschnittlich bei ~151.545 € (Baras Shreibati et al. 2017).

Eine chronische Herzinsuffizienz (NYHA ≥ 3) mit einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion ($\leq 40\%$) stellt die Hauptindikation zur LVAD-OP dar (Bhagra et al. 2021).

Bei katecholaminpflichtigen Patienten wird auf der Intensivstation die OP-Dringlichkeit mittels INTERMACS-Score ermittelt (INTERMACS ≤ 3) (Bhagra et al. 2021).

Patienten die sich auf der Warteliste für eine HTX befanden und nicht mehr für eine Transplantation in Frage kommen, werden ebenfalls für eine LVAD-Implantation berücksichtigt. Z.B. mit dem Therapieziel „*Destination Therapy*“ (Ammirati et al. 2014).

4. Diskussion

4.4 HTX, LVAD und TAH in der Zukunftsperspektive

Die Entwicklung des klinischen Outcomes der HTX-Therapie hat sich rückblickend verbessert. In den 1980er Jahren lag die Ein-Jahres-Überlebensrate noch bei 70 %. Die mittlere Überlebenszeit (Median bzw. vergangene Zeit, nach der ab Diagnosestellung, noch die Hälfte der Patient lebt) erstreckte sich bis zu 9,4 Jahren. Heute liegt die Ein-Jahres-Überlebensrate bei 90% und die Mittlere-Überlebenszeit beträgt 13,2 Jahre (Kittleson und Kobashigawa 2017). Die Ein-Jahres-Überlebensrate in der vorgelegten Studie, bei Patienten, die eine HTX im Anschluss der LVAD-Implantation erhielten, lag ebenfalls bei 90%.

So hat sich in den letzten 40 Jahren der herzchirurgischen Entwicklung die Ein-Jahres-Überlebensrate um 20% und die Mittlere-Überlebenszeit um 29%, nach einer HTX verbessert, sodass diese Therapiewahl der Goldstandard ist (Gupta und Krim 2019). Die Problematik bei der HTX-Therapie ist nach wie vor, dass der Mangel an Spenderorganen konstant bestehen bleibt. Dem gegenüber steigt aber die Anzahl der Patienten, die im Endstadium der HI angelangt sind und ein Spenderherz benötigen. Ein Grund für diesen Anstieg ist die fortgeschrittene klinische Versorgung, bei der medikamentösen und mechanischen (ECMO, VAD) Kreislaufunterstützung (Khush 2018).

Die LVAD-Implantation ist in der herzchirurgischen Therapie der endgradigen HI eine moderne Alternative. Suarez-Pierre et al. analysierten im Zeitraum 2007-2017 in den USA, 5.584 Pat. mit „*Bridge to Transplant*“ (präoperativ LVAD) und im Vergleich 12.295 Pat. mit direkter HTX. Die Ein-Jahres-Überlebensrate bei der LVAD-Therapie, bei Patienten mit der OP-Indikation BTT, lag bei 89,5%. Bei Patienten mit direkter HTX lag die Ein-Jahres-Überlebensrate bei 91,3%. Es zeigt sich ein vergleichbares Überleben, jedoch mit einem statistisch signifikanten Unterschied (p -Wert $< 0,001$) (Suarez-Pierre et al. 2019).

In der Studie von Brinkley et al. 2018 wurden LVAD-Patienten mit der OP-Indikation „*Destination Therapy*“, aus Herz-Zentrum-Kliniken und Nicht-Herz-Zentrum-Kliniken, bzgl. des Outcomes gegenübergestellt. Die postoperativen Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied (Brinkley et al. 2018).

4. Diskussion

In der vorgelegten Studie erhielten alle 57 Patienten ein LVAD-Implantat. 9 (16%) starben innerhalb 125 Tagen während des postoperativen klinischen Aufenthalts, mit einer mittleren postoperative Überlebenszeit von ~ 46 Tagen. 18 (32%) starben innerhalb 39 Monaten im Follow-Up, mit einer mittleren Überlebenszeit von ~17 Monaten, sodass bis zum Ende der vorliegenden Studie 30 Patienten (53%) überlebten.

12 (40%) erhielten eine Herztransplantation. Die übrigen 18 (60%) haben postoperativ, mindestens bis zum Studienende, mit einem LVAD-Implantat durchschnittlich ~ 34 Monate überlebt.

Da die Stichprobe in Relation zu den o.g. Studien((Kittleson und Kobashigawa 2017), (Suarez-Pierre et al. 2019)) klein ist, ist wissenschaftlich Zurückhaltung beim Vergleich der Überlebensangaben geboten.

Aktuell bleibt die Frage, ob sich Kunstherzverfahren als akzeptable Alternative zur HTX durchsetzen werden. Im Bereich der HTX steht zur Diskussion, wie die Anzahl der Spender bzw. der tatsächlich durchgeführten HTXs gesteigert werden kann (Kim et al. 2018).

Beim LVAD ist die moderne Weiterentwicklung mit der Miniaturisierung der VAD-Systeme, der Präzisierung der Rotor-Eigenschaften und der verbesserten Auswurfleistung in einem stetigen Prozess. Ob die LVAD-Systeme die HTX-Therapie, in der klinischen Etablierung überholen kann, wird die Zukunft zeigen (Chair et al. 2016).

Als weiterer zukünftiger Kandidat der Behandlung der terminalen HI, existiert die TAH (Total Artificial Heart) – Therapie.

In der Vergangenheit konnte diese chirurgische Option bereits zeigen, dass es bei der BTT-Indikation erfolgreiche Resultate erzielen kann. Diese Alternative war v.a. bei Pat., die eine globale Herzinsuffizienz hatten, eine effektive Methode die Zeit bis zur HTX zu überbrücken (Beaupré et al. 2018).

Die Weiterentwicklung des TAH und des Kunstherzens ist Gegenstand intensiver Forschung. Derzeit klinisch zugelassene totale Kunstherzsysteme sind z.B. „SynCardia“ oder „Carmat“. Ein wichtiger Forschungsbestandteil ist die Optimierung der Implantationstechnik des TAH und die anschließende postoperative Nachsorge (Spiliopoulos et al. 2015).

4. Diskussion

Aktuell noch nicht gelöste Probleme bei den TAHs sind enorme Implantatgröße, große Lautstärke, unbekannte in-vivo Haltbarkeit, insuffizientes Antikoagulations-Regime und bedeutsame postoperative Komplikationen (Sunagawa et al. 2016).

4.5 LVAD-Akzeptanz und Patienten-Coping

Die LVAD-Therapie gilt als modernes chirurgisches Verfahren. Sie zeigt jedoch individuelle und ethische Probleme in der Adaptation und Akzeptanz durch die Patienten. Die Möglichkeit der LVAD-Implantation ist vorerst für die Betroffenen, sowohl für Patienten als auch für Angehörige, ein fremder und unbekannter Weg ins Ungewisse. Die Patienten werden in ihrer bereits belastenden Notlage noch zusätzlich mit der Empfehlung einer LVAD-Therapie konfrontiert (Rizzieri et al. 2008).

Es gibt Fälle, bei denen eine LVAD-Implantation mit der ursprünglichen Indikation „*Bridge to Transplant* (BTT)“ erfolgt, wobei im Verlauf eine Herztransplantation nicht mehr möglich ist. Bei diesen Patienten stellt sich die Frage, ob die implantierte LVAD-Anlage, als endgültige „*Destination Therapy* (DT)“ akzeptiert werden soll. (Abshire et al. 2016).

Anfänglich sind Patienten mit einem LVAD, in ihrem alltäglichen Leben und ihrer sozialen Lebensstruktur eingeschränkt. Zusätzlich müssen sich die Patienten an ein Fremdkörper-Gefühl und an eine neue soziale Rolle anpassen. In der Studie Tigges-Limmer 2010 wurde der Effekt der Psychotherapie auf die Genesung von herzchirurgischen Patienten untersucht. Hier wurden stationäre und ambulante, supportive, humanistische, psychodynamische und kognitiv-behaviorale psychotherapeutische Intervention den Patienten freiwillig angeboten. Mit Hilfe der angewandten Messinstrumente („Hospital Anxiety and Depression Scale“, „Fragen zum Gesundheitszustand“, „Heping Alliance Questionnaire“...) konnte eine deutliche Besserung der postoperativen Befindlichkeit der Pat. gezeigt werden (Tigges-Limmer 2010).

Wenn sich LVAD- Patienten im Verlauf an den Umgang mit dem Implantat gewöhnt haben, ist die Teilnahme an sozialen Aktivitäten und Interaktionen durchaus möglich. Dies ist für die Patienten für das individuelle

4. Diskussion

Krankheitskonzept und Krankheits-Coping sehr wichtig. Mit der sozialen Teilhabe können die Patienten ein Unabhängigkeitsgefühl und eine Sicherheit zu Ihrer neuen sozialen Rolle aufbauen. Unter diesen Umständen kann es sein, dass Patienten das LVAD-Implantat in der Langzeittherapie als „*Destination Therapy*“ akzeptieren (Abshire et al. 2016).

Ein Grund für den Indikationswechsel von „*Bridge to Transplant*“ zu „*Destination Therapy*“ kann eine im Verlauf auftretende Tumor-Krankheit sein. Hier hat der Patient das Recht, wenn er kognitiv entscheidungsfähig ist, die weitere LVAD-Therapie zu verweigern und eine Deaktivierung der LVAD-Pumpe zu veranlassen. Bei dieser Entscheidungsfindung, sollte der Patienten durch ein interdisziplinäres Team (Team der Intensivstation, Palliativ-Team, psychiatrisches Team, Ethikkommission und die Familie), unterstützt werden (Makdisi und Makdisi 2017).

Wenn Patienten nicht selber entscheiden können, ob sie das LVAD-Implantat als „*Destination Therapy*“ akzeptieren sollen, kann die klinische Einschätzung der individuellen Gebrechlichkeit des Patienten als Hilfsmittel genutzt werden. Hier werden u.a. das Patientenalter, Komorbiditäten, die Vulnerabilität für bestimmte Pathologien und die soziale Teilhabe analysiert. Den Patienten soll hier nicht die Entscheidung vorweggenommen werden, sondern eine patientengerechte Heranführung an die Option der „*Destination Therapy*“ ermöglicht werden (Flint et al. 2012).

Die Arbeit von Hawkins et al. 2017 hat bestätigt, dass die individuelle erhöhte Gebrechlichkeit von herzchirurgischen Patienten, mit einer erhöhten Mortalität, Morbidität und aufwändigeren Ressourcennutzung assoziiert ist (Hawkins et al. 2017).

4.6 Ethik in der LVAD-Therapie

Eine der wichtigen ethischen Fragestellung in der LVAD-Therapie ist die Umwandlung eines kurativen Therapiekonzeptes in ein palliatives Konzept. Denn die LVAD-Implantation ist ein risikoreicher Eingriff, der potentielle schwerwiegende Komplikationen birgt. So ist es möglich, dass ein LVAD-Patient

4. Diskussion

anfangs noch kurativ behandelt wird, jedoch durch postoperative Komplikationen in eine palliative Therapie überführt werden muss. Eine schwerwiegende Folge kann bspw. eine Thromboembolie darstellen. Hier entstehen durch die LVAD-Pumpe Blutgerinnsel im Herzkreislaufsystem, die im arteriellen Gefäßsystem verschleppt werden können. Bei der Thrombus-Mobilisation ins zerebrale Gefäßsystem können schwere neurologische Schäden resultieren. Bei bleibenden Schäden kann eine weitere kurative Therapie nicht möglich sein, sodass man über eine Therapie-Deeskalation diskutieren muss (McLean et al. 2014).

Die LVAD-Implantation verändert bei operierten Patienten den Sterbeprozess. Dies kann sowohl für die behandelnden Ärzte als auch für nahestehende Angehörige eine verstörende Erfahrung sein (Slavin et al. 2020). Es stellt sich die Frage, ob die LVAD-Anlage den Leidensweg evtl. unnötig verschlimmert und verlängert? So bestätigt der ethische Diskussionsstand die Fragestellung der vorliegenden Studie.

Ein Fallbericht aus dem Jahre 2019 zeigt wie die LVAD-OP den Sterbeprozess beeinflussen kann. Hier wird von einem terminal herzinsuffizienten Patienten berichtet, der sich in einer aggressiven intensivmedizinischen Therapie mit kreislaufunterstützenden Medikamenten (Suprarenin, Noradrenalin, Dobutamin) befindet. Der Patient ist nicht ansprechbar und kann die Möglichkeit der LVAD-Therapie, die ihm angeboten wird, nicht evaluieren. Seine Ehefrau übernimmt für ihn als nächste Angehörige diese Entscheidung und willigt ein. Im Verlauf entwickelt sich eine Thromboembolie in der Arteria femoralis profunda et superficialis. Diese Komplikation führt zur Amputation des betroffenen Beines. Beim Wiedererwachen des Patienten wird seinerseits ein Abbruch der Therapie gefordert. Er wünscht sich die Entfernung der LVAD-Anlage, da er nicht weiter mit den Risiken dieser Operation leben möchte (Allen 2019). Dieser Bericht zeigt, dass die LVAD-Implantation Operateure und das Ethikkomitee in sehr schwierige ethische Konfliktsituationen bringen kann. Es ist sehr wichtig, präoperativ alle Eventualitäten und möglichen Probleme sorgfältig zu diskutieren, um dem Patienten eine adäquate Therapie anbieten zu können.

In wissenschaftlichen Beiträgen bzgl. der Ethik in der LVAD-Therapie, existieren größtenteils Informationen, die eher von Ärzten und wissenschaftlichen Mitwirkenden abstammen. Es ist erforderlich Arbeiten zu entwickeln, wo die

4. Diskussion

Patienten direkt bzgl. ihrer Erkrankung und der LVAD-Implantation, befragt werden. Die Patienten erleben den chirurgischen Eingriff unmittelbar und können durch ihre Stellungnahmen sehr nützliche Beiträge zu ethischen Fragestellungen leisten.

4.7 Limitationen dieser Studie

Die in Abschnitt „4.1“ dargestellte ungleiche Geschlechterverteilung, ist eines der großen Begrenzungen in dieser Arbeit. Diese Dysbalance war ein Störfaktor in den epidemiologischen Auswertungen.

Weiterhin war die relativ geringe Patientenzahl von 57 Patienten eine Einschränkung. Statistische und stochastische Evaluationen gewinnen mit steigenden Fallzahlen an Signifikanz und Validität. Die Vergleichsstudie von Teigen et al. 2017, hatte diesbezüglich mit 143 Patienten einen Vorteil.

Was mir persönlich als Doktorand gefehlt hat, war der direkte Kontaktaufbau und die Befragung der Patienten dieser Studie. Dies war nicht möglich, da eine statistische Arbeit durchgeführt wurde, wo ausdrücklich „kein Patientenkontakt“ mit der Ethikkommission vereinbart wurde. Es ist postoperativ sehr wichtig die subjektive Sichtweise der Patienten zu rekonstruieren und zu evaluieren. Es ist ausschlaggebend den Benefit und den Effekt der LVAD-Implantation von den Patienten zu erfahren. Dies konnte in dieser Studie nicht geleistet werden, es war auch nicht das primäre Ziel.

4.8 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurden aus der Querschnittsfläche und Masse des Musculus pectoralis major/minor, der PMI und der PHU als prädiktive Messinstrumente untersucht.

Die aus den statistischen und stochastischen Analysen dargestellten Auswertungen zeigen keine signifikanten Ergebnisse für die PHU-Messungen. Für die PMI-Messungen waren ebenfalls keine signifikanten und validen Ergebnisse nachweisbar. In den multivariaten COX-Regressions Modellen zeigte das Alter der Patienten bei LVAD Implantation ein signifikantes Verhältnis mit der Mortalität (p -Wert $<0,05$).

4. Diskussion

Um die Indikationsstellung für die LVAD-Therapie zu präzisieren, werden in unseren Arbeitsgruppen aktuell der Musculus Erector spinae, Musculus Psoas und laufend prospektiv weitere Möglichkeiten evaluiert.

5. Literaturverzeichnis

- Abshire, Martha; Prichard, Roslyn; Cajita, Mia; DiGiacomo, Michelle; Dennison Himmelfarb, Cheryl (2016): Adaptation and coping in patients living with an LVAD: A metasynthesis. In: *Heart & lung : the journal of critical care* 45 (5), S. 397–405.
- Allen, Larry A. (2019): How Should Physicians Respond to Requests for LVAD Removal? In: *AMA journal of ethics* 21 (5), E394-400.
- Allen, Larry A.; Felker, G. Michael (2008): Advances in the surgical treatment of heart failure. In: *Current opinion in cardiology* 23 (3), S. 249–253.
- Ammirati, Enrico; Oliva, Fabrizio; Cannata, Aldo; Contri, Rachele; Colombo, Tiziano; Martinelli, Luigi; Frigerio, Maria (2014): Current indications for heart transplantation and left ventricular assist device: a practical point of view. In: *European journal of internal medicine* 25 (5), S. 422–429.
- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK); Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ); Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe); Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM); Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) et al. (2019): NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage.
- Ashley, Euan A.; Niebauer, Josef (2004): *Cardiology explained*. London: Remedica (Remedica explained series). Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cardio>.
- Athyros, Vasilios G.; Mikhailidis, Dimitri P.; Kakafika, Anna I.; Tziomalos, Konstantinos; Karagiannis, Asterios (2007): Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution? In: *Expert opinion on pharmacotherapy* 8 (5), S. 529–535.
- Baras Shreibati, Jacqueline; Goldhaber-Fiebert, Jeremy D.; Banerjee, Dipanjan; Owens, Douglas K.; Hlatky, Mark A. (2017): Cost-Effectiveness of Left Ventricular Assist Devices in Ambulatory Patients With Advanced Heart Failure. In: *JACC. Heart failure* 5 (2), S. 110–119.
- Bartlett, Robert (2017): ECLS: Past, present, and future. In: *Qatar Medical Journal* 2017 (1), S. 8.
- Baumgartner, Helmut (2005): Aortic stenosis: medical and surgical management. In: *Heart (British Cardiac Society)* 91 (11), S. 1483–1488.

- Beaupré, Rachel A.; Frazier, Oscar Howard; Morgan, Jeffrey A. (2018): Total artificial heart implantation as a bridge to transplantation: a viable model for the future? In: *Expert review of medical devices* 15 (10), S. 701–706.
- Berliner, Dominik; Bauersachs, Johann (2017): Current Drug Therapy in Chronic Heart Failure: the New Guidelines of the European Society of Cardiology (ESC). In: *Korean circulation journal* 47 (5), S. 543–554.
- Bhagra, Sai Kiran; Pettit, Stephen; Parameshwar, Jayan (2021): Implantable leftventricular assist device: indications, eligibility and current outcomes. In: *Heart (British Cardiac Society)*. PMID: 34099466.
- Black-Maier, Eric; Ren, Xinru; Steinberg, Benjamin A.; Green, Cynthia L.; Barnett, Adam S.; Rosa, Normita Sta et al. (2018): Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection fraction. In: *Heart rhythm* 15 (5), S. 651–657. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.12.001.
- Brinkley, D. Marshall; DeNofrio, David; Ruthazer, Robin; Vest, Amanda R.; Kapur, Navin K.; Couper, Gregory S.; Kiernan, Michael S. (2018): Outcomes After Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation as Destination Therapy at Transplant Versus Nontransplant Centers. In: *Circulation. Heart failure* 11 (3), e004384.
- Bundesärztekammer (2019): Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation, S. 1–13.
- Chair, Sek Ying; Yu, Doris Sf; Ng, Michael Timothy; Wang, Qun; Cheng, Ho Yu; Wong, Eliza Ml; Sit, Janet Wh (2016): Evolvement of left ventricular assist device: the implications on heart failure management. In: *Journal of geriatric cardiology : JGC* 13 (5), S. 425–430.
- Choi, Hong-Mi; Park, Myung-Soo; Youn, Jong-Chan (2019): Update on heart failure management and future directions. In: *The Korean journal of internal medicine* 34 (1), S. 11–43.
- Coats, Andrew J. S. (2005): Advances in the non-drug, non-surgical, non-device management of chronic heart failure. In: *International journal of cardiology* 100 (1), S. 1–4.
- Cook, Jason A.; Shah, Keyur B.; Quader, Mohammed A.; Cooke, Richard H.; Kasirajan, Vigneshwar; Rao, Kris K. et al. (2015): The total artificial heart. In: *Journal of thoracic disease* 7 (12), S. 2172–2180. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.70.
- Czarny, Matthew J.; Resar, Jon R. (2014): Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. In: *Clinical Medicine Insights. Cardiology* 8 (Suppl 1), S. 15–24.

- DeFilippis, Ersilia M.; Truby, Lauren K.; Garan, A. Reshad; Givens, Raymond C.; Takeda, Koji; Takayama, Hiroo et al. (2019): Sex-Related Differences in Use and Outcomes of Left Ventricular Assist Devices as Bridge to Transplantation. In: *JACC. Heart failure* 7 (3), S. 250–257.
- Delmo Walter, E. M.; Hetzer, R. (2013): Surgical treatment concepts for heart failure. In: *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia* 5 (2), S. 69–75.
- Eisen, Howard J. (2019): Left Ventricular Assist Devices (LVADS): History, Clinical Application and Complications. In: *Korean circulation journal* 49 (7), S. 568–585.
- Elamm, Chantal; Fairweather, DeLisa; Cooper, Leslie T. (2012): Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. In: *Heart (British Cardiac Society)* 98 (11), S. 835–840. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301686.
- Ellison, David H.; Felker, G. Michael (2017): Diuretic Treatment in Heart Failure. In: *The New England journal of medicine* 377 (20), S. 1964–1975.
- Ertugay, S.; Engin, C.; Nalbantgil, S.; Kocabaş, S.; Balcioglu, O.; Engin, Y. et al. (2015): Postoperative Outcomes of the Largest HeartMate-II Experience in Turkey. In: *Transplantation proceedings* 47 (5), S. 1499–1502.
- Flint, Kelsey M.; Matlock, Daniel D.; Lindenfeld, Joann; Allen, Larry A. (2012): Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. In: *Circulation. Heart failure* 5 (2), S. 286–293.
- Friedrich, Erik B.; Böhm, Michael (2007): Management of end stage heart failure. In: *Heart (British Cardiac Society)* 93 (5), S. 626–631.
- Fuchs, Matthias; Schibilsky, David; Zeh, Wolfgang; Berchtold-Herz, Michael; Beyersdorf, Friedhelm; Siepe, Matthias (2019): Does the heart transplant have a future? In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 55 (Supplement_1), i38-i48.
- Funder, John W. (2017): Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors- Physiology and Pathophysiology. In: *International journal of molecular sciences* 18 (5). PMID: 28492512.
- Gazda, Alexander J.; Kwak, Min Ji; Akkanti, Bindu; Nathan, Sriram; Kumar, Sachin; Armas, Ismael Salas de et al. (2021): Complications of LVAD utilization in older adults. In: *Heart & lung : the journal of critical care* 50 (1), S. 75–79.
- Gibbs, C. R.; Jackson, G.; Lip, G. Y. (2000): ABC of heart failure. Non-drug management. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 320 (7231), S. 366–369.

- Goldstein, Benjamin A.; Thomas, Laine; Zaroff, Jonathan G.; Nguyen, John; Menza, Rebecca; Khush, Kiran K. (2016): Assessment of Heart Transplant Waitlist Time and Pre- and Post-transplant Failure: A Mixed Methods Approach. In: *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 27 (4), S. 469–476.
- GOODWIN, L. G.; STANDEN, O. D. (1954): Treatment of roundworm with piperazine citrate: antepar. In: *British medical journal* 2 (4900), S. 1332–1333.
- Gregory, Shaun D.; Timms, Daniel; Gaddum, Nicholas; Mason, David G.; Fraser, John F. (2011): Biventricular assist devices: a technical review. In: *Annals of biomedical engineering* 39 (9), S. 2313–2328.
- Gummert, Jan F.; Haverich, Axel; Schmitto, Jan D.; Potapov, Evgenij; Schramm, René; Falk, Volkmar (2019): Permanent implantable cardiac support systems. In: *Deutsches Aerzteblatt Online*, S. 843–848.
- Gupta, Tripti; Krim, Selim R. (2019): Cardiac Transplantation: Update on a Road Less Traveled. In: *The Ochsner journal* 19 (4), S. 369–377.
- Harper, Andrew R.; Patel, Hitesh C.; Lyon, Alexander R. (2018): Heart failure with preserved ejection fraction. In: *Clinical Medicine* 18 (Suppl 2), s24-9.
- Harris, Christopher; Cao, Christopher; Croce, Beth; Munkholm-Larsen, Stine (2018): Heart transplantation. In: *Annals of cardiothoracic surgery* 7 (1), S. 172.
- Hawkins, R. B.; Mehaffey, J.; Welch, T.; Mazimba, S.; Ailawadi, G.; Yarboro, L. (2017): Psoas Muscle Cross-Sectional Area Predicts Increased Resource Utilization After Left Ventricular Assist Device Placement. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 36 (4), S340.
- Henes, Janek; Rosenberger, Peter (2016): Systolic heart failure: diagnosis and therapy. In: *Current opinion in anaesthesiology* 29 (1), S. 55–60.
- Heusch, Gerd; Gersh, Bernard J. (2017): The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. In: *European heart journal* 38 (11), S. 774–784.
- Holmqvist, Fredrik; Kesek, Milos; Englund, Anders; Blomström-Lundqvist, Carina; Karlsson, Lars O.; Kennebäck, Göran et al. (2019): A decade of catheter ablation of cardiac arrhythmias in Sweden: ablation practices and outcomes. In: *European heart journal* 40 (10), S. 820–830.
- Holstiege, Jakob; Manas K. Akmatov; Steffen, Annika; Bätzing, Jörg (2018): Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten, Berichtnr.: 18/09, S. 1–22.

- Hoppe, Liesa K.; Muhlack, Dana C.; Koenig, Wolfgang; Carr, Prudence R.; Brenner, Hermann; Schöttker, Ben (2018): Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. In: *Cardiovascular drugs and therapy* 32 (2), S. 197–212. DOI: 10.1007/s10557-018-6783-0.
- Inamdar, Arati A.; Inamdar, Ajinkya C. (2016): Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. In: *Journal of clinical medicine* 5 (7).
- Khush, Kiran K. (2018): Donor selection in the modern era. In: *Annals of cardiothoracic surgery* 7 (1), S. 126–134.
- Kim, In Cheol; Youn, Jong Chan; Kobashigawa, Jon A. (2018): The Past, Present and Future of Heart Transplantation. In: *Korean circulation journal* 48 (7), S. 565–590.
- Kim, Su Jin; Han, Kap Su; Lee, Eui Jung; Lee, Si Jin; Lee, Ji Sung; Lee, Sung Woo (2020): Association between Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) and Mortality in the Patients with Cardiac Arrest: A Nation-Wide Population-Based Study with Propensity Score Matched Analysis. In: *Journal of clinical medicine* 9 (11).
- Kittleson, Michelle M.; Kobashigawa, Jon A. (2017): Cardiac Transplantation: Current Outcomes and Contemporary Controversies. In: *JACC. Heart failure* 5 (12), S. 857–868.
- Kreatsoulas, Catherine; Crea-Arsenio, Mary; Shannon, Harry S.; Velianou, James L.; Giacomini, Mita (2016): Interpreting angina: symptoms along a gender continuum. In: *Open heart* 3 (1), e000376. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000376.
- Kuehl, Michael; Garbade, Jens (2017): The evolution of left ventricular assist devices—a moment to reflect. In: *Journal of thoracic disease* 9 (5), E492–E494.
- Kumpati, G. S.; McCarthy, P. M.; Hoercher, K. J. (2001): Left ventricular assist device as a bridge to recovery: present status. In: *Journal of cardiac surgery* 16 (4), S. 294–301.
- Kurmani, Sameer; Squire, Iain (2017): Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. In: *Current heart failure reports* 14 (5), S. 385–392.
- Lemmer, Björn; Brune, Kay (2010): Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. 14., überarb. und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10389495>.

- Liotta, D.; School of Medicine; MoRón University (2002): Early Clinical Application of Assisted Circulation. Volume 29, Number 3. In: *Texas Heart Institute Journal*, S. 229–230.
- Litman, R. S.; Zerngast, B. A. (1996): Cardiac arrest after esmolol administration: a review of acute beta-blocker toxicity. In: *The Journal of the American Osteopathic Association* 96 (10), S. 616–618.
- Long, Brit; Robertson, Jennifer; Koyfman, Alex; Brady, William (2019): Left ventricular assist devices and their complications: A review for emergency clinicians. In: *The American journal of emergency medicine* 37 (8), S. 1562–1570.
- Machaj, Filip; Dembowska, Elżbieta; Rosik, Jakub; Szostak, Bartosz; Mazurek-Mochol, Małgorzata; Pawlik, Andrzej (2019): New therapies for the treatment of heart failure: a summary of recent accomplishments. In: *Therapeutics and clinical risk management* 15, S. 147–155.
- Makdisi, George; Wang, I-Wen (2015): Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. In: *Journal of thoracic disease* 7 (7), E166-76.
- Makdisi, Tony; Makdisi, George (2017): Ethical challenges and terminal deactivation of left ventricular assist device. In: *Annals of translational medicine* 5 (16), S. 331.
- Mancia, Giuseppe; Fagard, Robert; Narkiewicz, Krzysztof; Redon, Josep; Zanchetti, Alberto; Böhm, Michael et al. (2013): 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). In: *European heart journal* 34 (28), S. 2159–2219.
- Marcus, Yonit; Osher, Esther; Stern, Naftali (2017): In the Treatment of Hypertension, Lowering of Diastolic Pressure to <70 mm Hg Is Often Unavoidable. In: *Journal of the American College of Cardiology* 69 (12), S. 1647–1648.
- Marrouche, Nassir F.; Brachmann, Johannes; Andresen, Dietrich; Siebels, Jürgen; Boersma, Lucas; Jordaens, Luc et al. (2018): Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. In: *The New England journal of medicine* 378 (5), S. 417–427.
- McGuire, Timothy (2016): Left Ventricular Assist Devices for Destination Therapy: An Evidence-Based Analysis. Vol. 16: No. 3, pp. 1–60.
- McLean, Sarah; Dhonnchu, Tara Ni; Mahon, Niall; McQuillan, Regina; Gordijn, Bert; Ryan, Karen (2014): Left ventricular assist device withdrawal: an ethical discussion. In: *BMJ supportive & palliative care* 4 (2), S. 193–195.

- McMurray, John J. V.; Adamopoulos, Stamatis; Anker, Stefan D.; Auricchio, Angelo; Böhm, Michael; Dickstein, Kenneth et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *European heart journal* 33 (14), S. 1787–1847.
- MICHAEL KING, M. D.; JOE KINGERY, D. O.; and BARETTA CASEY, MD, MPH University of Kentucky College of Medicine, Lexington, Kentucky (2012): Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. Volume 85, Number 12, S. 1161–1168.
- Michel, Eriberto; Orozco Hernandez, Erik; Enter, Daniel; Monge, Michael; Nakano, Jota; Rich, Jonathan et al. (2019): Bridge to Transplantation With Long-Term Mechanical Assist Devices in Adults With Transposition of the Great Arteries. In: *Artificial organs* 43 (1), S. 90–96.
- Morris, A. H.; Wallace, C. J.; Menlove, R. L.; Clemmer, T. P.; Orme, J. F.; Weaver, L. K. et al. (1994): Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 149 (2 Pt 1), S. 295–305. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306022.
- Murad, Khalil; Goff, David C.; Morgan, Timothy M.; Burke, Gregory L.; Bartz, Traci M.; Kizer, Jorge R. et al. (2015): Burden of Comorbidities and Functional and Cognitive Impairments in Elderly Patients at the Initial Diagnosis of Heart Failure and Their Impact on Total Mortality: The Cardiovascular Health Study. In: *JACC. Heart failure* 3 (7), S. 542–550. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.03.004.
- Perna, Eduardo R.; Aspromonte, Nadia; Cimbaro Canella, Juan P.; Di Tano, Giuseppe; Macin, Stella M.; Feola, Mauro et al. (2012): Minor myocardial damage is a prevalent condition in patients with acute heart failure syndromes and preserved systolic function with long-term prognostic implications: a report from the CIAST-HF (Collaborative Italo-Argentinean Study on cardiac Troponin T in Heart Failure) study. In: *Journal of cardiac failure* 18 (11), S. 822–830.
- Prinzing, Anatol; Herold, Ulf; Berkefeld, Anna; Krane, Markus; Lange, Rüdiger; Voss, Bernhard (2016): Left ventricular assist devices-current state and perspectives. In: *Journal of thoracic disease* 8 (8), E660-6.
- Rizzieri, Aaron G.; Verheijde, Joseph L.; Rady, Mohamed Y.; McGregor, Joan L. (2008): Ethical challenges with the left ventricular assist device as a destination therapy. In: *Philosophy, ethics, and humanities in medicine : PEHM* 3, S. 20.

- Robert-Koch-Institut (2015): Gesundheit in Deutschland. Berlin (Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gemeinsam getragen von RKI und Destatis). ISBN 978-3-89606-225-3.
- Russ, Martin; Werdan, Karl; Cremer, Jochen; Krian, Arno; Meinertz, Thomas; Zerkowski, Hans-Reinhard (2009): Different treatment options in chronic coronary artery disease: when is it the time for medical treatment, percutaneous coronary intervention or aortocoronary bypass surgery? In: *Deutsches Arzteblatt international* 106 (15), S. 253–261.
- Sagar, Sandeep; Liu, Peter P.; Cooper, Leslie T. (2012): Myocarditis. In: *The Lancet* 379 (9817), S. 738–747.
- Savarese, Gianluigi; Lund, Lars H. (2017): Global Public Health Burden of Heart Failure. In: *Cardiac Failure Review* 03 (01), S. 7.
- Slavin, Samuel D.; Allen, Larry A.; McIlvennan, Colleen K.; Desai, Akshay S.; Schaefer, Kristen G.; Warraich, Haider J. (2020): Left Ventricular Assist Device Withdrawal: Ethical, Psychological, and Logistical Challenges. In: *Journal of palliative medicine* 23 (4), S. 456–458.
- Snyder, Eric M.; van Iterson, Erik H.; Olson, Thomas P. (2015): Clinical Classification of Heart Failure Patients Using Cardiac Function during Exercise. In: *Exercise and sport sciences reviews* 43 (4), S. 204–213.
- Spiliopoulos, Sotirios; Guersoy, Dilek; Dimitriou, Alexandros Merkourios; Koerfer, Reiner; Tenderich, Gero (2015): Implantation technique of the 50-cm³ SynCardia Total Artificial Heart: does size make a difference? In: *Multimedia manual of cardiothoracic surgery : MMCTS* 2015.
- Steffel, Jan; Lüscher, Thomas F. (2014): Herz-Kreislauf. 2., überarb. Aufl. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch Module Innere Medizin). Online verfügbar unter <http://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-55112-3>.
- Suarez-Pierre, Alejandro; Zhou, Xun; Fraser, Charles D.; Grimm, Joshua C.; Crawford, Todd C.; Lui, Cecillia et al. (2019): Survival and Functional Status After Bridge-to-Transplant with a Left Ventricular Assist Device. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 65 (7), S. 661–667.
- Sunagawa, Gengo; Horvath, David J.; Karimov, Jamshid H.; Moazami, Nader; Fukamachi, Kiyotaka (2016): Future Prospects for the Total Artificial Heart. In: *Expert review of medical devices* 13 (2), S. 191–201.
- Teigen, Levi M.; John, Ranjit; Kuchnia, Adam J.; Nagel, Emily M.; Earthman, Carrie P.; Kealhofer, Jessica et al. (2017): Preoperative Pectoralis Muscle Quantity and Attenuation by Computed Tomography Are Novel and Powerful Predictors of Mortality After Left Ventricular Assist Device Implantation. In: *Circulation. Heart failure* 10 (9), S. 2–4.

- Tigges-Limmer, Katharina (2010): Wirksamkeit psychologischer Interventionen auf die Genesung herzchirurgischer Patienten. @Jena, Univ., Diss., 2010. Universität Jena. Jena. Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:gbv:27-20100817-113031-1>.
- U.C. Hoppe; E. Erdmann (2001): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. In: *Steinkopf Z Kardiol* 90:218–237, S. 1–20.
- van der Meer, Peter; Gaggin, Hanna K.; Dec, G. William (2019): ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. In: *Journal of the American College of Cardiology* 73 (21), S. 2756–2768.
- Wang, Yao; Gao, Chang-Qing; Wang, Gang; Shen, Yan-Song (2017): Effects of Surgical Ventricular Restoration on Left Ventricular Shape, Size, and Function for Left Ventricular Anterior Aneurysm. In: *Chinese medical journal* 130 (12), S. 1429–1434.
- Wiedemann, D.; Haberl, T.; Riebandt, J.; Simon, P.; Laufer, G.; Zimpfer, D. (2014): Ventricular Assist Devices – Evolution of Surgical Hear. *European Cardiology Review*, 2014;9(1):54–8.
- Windecker, Stephan; Kolh, Philippe; Alfonso, Fernando; Collet, Jean-Philippe; Cremer, Jochen; Falk, Volkmar et al. (2014): 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). In: *European heart journal* 35 (37), S. 2541–2619.
- Xuereb, Linnea; Go, Pauline H.; Kaur, Babbaljeet; Akrawe, Silvy; Nemeh, Hassan W.; Borgi, Jamil et al. (2016): Impact of Preoperative Atrial Fibrillation on Postoperative Thromboembolic Events After Left Ventricular Assist Device Implantation. In: *The Annals of thoracic surgery* 102 (5), S. 1543–1549.
- Ziaeeian, Boback; Fonarow, Gregg C. (2016): Epidemiology and aetiology of heart failure. In: *Nature reviews. Cardiology* 13 (6), S. 368–378.
- Ziemba, Elizabeth A.; John, Ranjit (2010): Mechanical circulatory support for bridge to decision: which device and when to decide. In: *Journal of cardiac surgery* 25 (4), S. 425–433.
- Zweiker, Robert; Aichinger, Josef; Metzler, Bernhard; Lang, Irene; Wallner, Eva; Delle-Karth, Georg (2019): Ranolazine: impact on quality of life in patients with stable angina pectoris, results from an observational study in Austria - the ARETHA AT study. In: *Wiener klinische Wochenschrift* 131 (7-8), S. 165–173.

6. Anhang

6.1 Abbildungen

Abb.1: Altersgruppen- und geschlechtsspezifische Diagnoseprävalenz der Herzinsuffizienz und Prävalenz-Ratio berechnet als Quotient aus der Prävalenz bei Männern und Frauen im Jahr 2017.....	3
Abb.2: Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos.....	5
Abb.3: Überblick kontraindizierter Medikamente bei herzinsuffizienten Patienten.....	15
Abb.4: HeartMate III und HeartWare MVAD	22
Abb.5: Drawing of the 19 July 1963 clinical prototype that was developed by Domingo Liotta at Baylor University, Houston. The pump is shown in diastole.....	25
Abb.6: Thorakales CT-Schnittbild (Arcus aortae).....	30
Abb.7: Darstellung der Altershäufigkeit der gesamten Kohorte	37
Abb.8: Boxplot-Darstellung der Altersverteilung nach Geschlecht.....	37
Abb.9: Darstellung der Häufigkeit der Notfälle nach Art der Kardiomyopathie ..	38
Abb.10: Häufigkeits-Darstellung der INTERMACS-Scores	38
Abb.11: Darstellung der Körpergrößen-Verteilung und der numerischen Häufigkeit.....	40
Abb.12: Darstellung der Körpergewichts-Verteilung und der numerischen Häufigkeit	41
Abb.13: Darstellung der BMI-Verteilung und der numerischen Häufigkeit	41
Abb.14: Darstellung der Kreatinin-Verteilung und der numerischen Häufigkeit	44
Abb.15: Überlebenszeitanalyse 1. Kumulativ der gesamten Kohorte	45
Abb.16: Überlebenszeitanalyse 2. Nach Altersgruppen.....	46
Abb.17: Überlebenszeitanalyse 3. Nach dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und Ischämischer Kardiomyopathie (ICM). P-Wert=0,58.....	46
Abb.18: Überlebenszeitanalyse 4. Nach INTERMACS-Score. P-Wert=0,32....	47

Abb.19: Überlebenszeitanalyse 5. Nach Pectoralis Muscle Index (PMI). P- Wert=0,17.....	47
Abb.20: ROC (Receiver Operating Characteristics) – Kurve für 1-Jahres Mortalität.....	49
Abb.21: ROC (Receiver Operating Characteristics) – Kurve für 3-Jahres Mortalität.....	49

6.2 Tabellen

Tab.1.1: Prä-OP Charakterisierung der Kohorte (Teil 1).....	33
Tab.1.2: Prä-OP Charakterisierung der Kohorte (Teil 2).....	34
Tab.1.3: Post-OP Charakterisierung der Kohorte.....	35
Tab.2: Statistische Charakterisierung der Kohorte bzgl. Alter, Körperoberfläche, BMI, Prä-OP Ejektionsfraktion (Mittelwert, Standardabweichung, Median Perzentile).....	35
Tab.3: Statistische Charakterisierung der Kohorte bzgl. postoperativem Einsatz von Blutprodukten (Mittelwert, Standardabweichung, Median Perzentile).....	36
Tab.4: Darstellung der wesentlichen präoperativ erfassten Patientendaten....	42
Tab.5: Log Rank Test (Mantel-Cox).....	48
Tab.6: Area Under the Curve (AUC) – Analyse der Signifikanz mittels Mann- Whitney-U-Test (Null-Hypothese: AUC = 0,5).....	50
Tab.7: Univariate COX-Regression.....	50
Tab.8: Multivariate COX-Regression. CT Pectoralis-Muskel-Index (PMI).....	51
Tab.9: Multivariate COX-Regression. CT Muskelfläche – Pectoralis major.....	51
Tab.10: Multivariate COX-Regression. CT Muskelfläche – Pectoralis minor....	52
Tab.11: Multivariate COX-Regression. CT Hounsfield Einheiten – Musculus pectoralis Major.....	52
Tab.12: Multivariate COX-Regression. CT Hounsfield Einheiten – Musculus pectoralis minor.....	53
Tab.13: <i>t</i> -Test für die Mortalität ein Jahr nach LVAD Implantation.....	54
Tab.14: <i>t</i> -Test für die Mortalität drei Jahre nach LVAD Implantation.....	54

7. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich unterstützt haben. Mein Betreuer und meine Co-Betreuer haben mich tatkräftig durch den gesamten Promotionsprozess geführt. Herr Prof. Dr. Korbmacher war zu jederzeit erreichbar, hat mich stets unterstützt, motiviert und weitergebracht. Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. Hannan Dalyanoğlu aussprechen, der das Promotionsvorhaben primär ermöglicht und initiiert hat. Die letzte Dankbarkeit äußere ich meiner gesamten Familie, meinen Eltern, meiner Frau und meiner Tochter, die mir jegliche nötige Kraft für die Promotion und für das Medizinstudium gegeben haben.