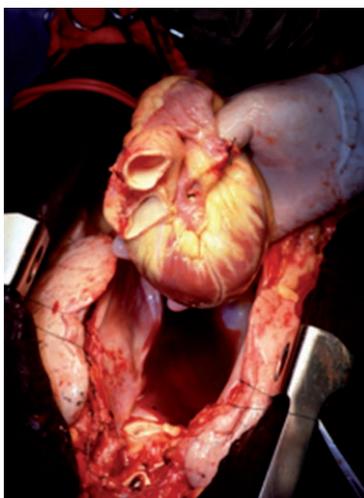


BioFokus Spezial

Heutiger Stand
der Herztransplantation
und der mechanischen
Kreislaufunterstützung

**La transplantation
cardiaque et les systèmes
d'assistance circulatoire**

Prof. Dr. med. Thierry Carrel
Universitätsklinik für Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital, Bern



Forschung für Leben

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen und genetischen Forschung, der Tierversuche sowie der Forschung in der Landwirtschaft. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache.

Impressum

BioFokus

ISSN 1661-9854
20. Jahrgang

Herausgeber

Verein «Forschung für Leben»
Präsident: Prof. Dr. Michael Hengartner
www.forschung-leben.ch

Autor

Prof. Dr. med. Thierry Carrel
Universitätsklinik für Herz- und Gefässchirurgie
Inselspital, Bern

Redaktion

Prof. Dr. Urs A. Meyer
Prof. Dr. Vladimir Pliska
Prof. Dr. Hans-Peter Schreiber
Astrid Kugler, Geschäftsführerin

Gestaltung

Bureau Bär, Zürich

Nachdruck

Nachdruck, ausser wo anders vermerkt, unter
Angabe der Quelle und der Autoren erlaubt.

Geschäftsstelle

«Forschung für Leben»
Postfach 876, CH-8034 Zürich
Tel. 044 365 30 93, Fax 044 365 30 80
info@forschung-leben.ch

Bankverbindung

ZKB Wiedikon (BC 715), Kto. 1115-1277.952

Heutiger Stand der Herztransplantation und der mechanischen Kreislaufunterstützung

La transplantation cardiaque et les systèmes d'assistance circulatoire

«Die Akzeptanz der Transplantationsmedizin durch die Gesellschaft ist gross. Verschiedene Umfragen haben dies gezeigt. Trotzdem sind nur wenige Menschen bereit, Organe zu spenden. Leider warten viele schwerkranke Patienten vergeblich auf ein Organ.»

«Die Angst, dass Menschen in der westlichen Welt bei lebendigem Leib ein Organ entrissen wird, ist unbegründet und gehört den bösartigen Kritikern der Transplantationsmedizin. Streng kontrollierte, klare Kriterien müssen erfüllt sein, bevor ein Mensch für hirntot erklärt wird.»

«Wer ein Organ empfangen möchte, wenn er eines Tages schwer erkrankt, muss auch bereit sein, anderen Menschen seine Organe zu spenden, um deren Leben zu retten.»

«Die Herztransplantation ist eine etablierte therapeutische Option für Patienten mit terminaler Herzerkrankung, die bezüglich Lebensqualität oder Lebenserwartung massiv beeinträchtigt sind. Eine klare Evidenz, wann eine solche Operation effektiv durchgeführt werden soll, gibt es hingegen nicht, da bislang keine prospektiv randomisierten Studien vorliegen.»

«La pratique de la transplantation d'organes est largement acceptée dans la population. Divers sondages l'ont prouvé. Peu nombreux sont cependant ceux prêts à faire don de leurs organes. Malheureusement, beaucoup de patients gravement malades attendent en vain un organe.»

«Dans le monde occidental, la peur de se faire extraire un organe de son vivant est infondée et appartient aux critiques malveillantes sur la médecine de la transplantation. Les critères à satisfaire pour qu'un individu soit déclaré en état de mort cérébrale sont clairs et soumis à de stricts contrôles.»

«Quiconque souhaite recevoir un organe s'il devait un jour tomber gravement malade doit aussi être prêt à faire don de ses propres organes afin de sauver la vie d'autrui.»

«La transplantation cardiaque est une option thérapeutique établie pour des patients souffrant d'une maladie cardiaque terminale et dont la qualité et l'espérance de vie sont fortement réduites. Par contre, faute d'études prospectives randomisées, le moment idéal auquel une telle opération doit effectivement être pratiquée, n'est pas clairement établi.»

Zum Einstieg

Die Transplantation von Organen, also der Ersatz eines unheilbar kranken und lebenswichtigen Organs durch ein gesundes, hat wie kaum ein anderes Gebiet der modernen Medizin vielfältige Bezüge zu den Grundwerten des menschlichen Zusammenlebens und zu den Organisationsformen der Gesellschaft. Ethik und Moralthologie sind gleichermaßen angesprochen wie Soziologie, Recht, Ökonomie und Politik. Dieses komplexe Netz von Wechselwirkungen kommt bei den grundlegenden Fragen wie «Gibt es eine Pflicht zur Organspende?» oder «Gibt es ein Recht auf ein Spenderorgan?» oder bei der Diskussion um eine gerechte Organallokation eindrücklich zum Ausdruck.

La transplantation d'organes, c'est-à-dire le remplacement d'un organe incurable par un organe sain soulève, plus que tout autre domaine de la médecine moderne, de nombreuses questions sur ce que sont les valeurs fondamentales de la société humaine.

L'éthique et la théologie morale sont concernées ainsi que la sociologie, le droit, l'économie et la politique.

Cette toile complexe d'interactions s'exprime de manière frappante à travers des questions fondamentales comme «Le don d'organe est-il un devoir?» ou «Recevoir un organe est-il un droit?» ou à travers la discussion sur l'attribution équitable des organes.

Im Themenkreis der medizinischen, gesellschaftlichen, politischen und ökonomischen Aspekte der Herztransplantation sollen in diesem «BioFokus Spezial» unter anderem folgende Aspekte besprochen werden:

- Die *Herzinsuffizienz*¹ als terminale Erkrankung des Herzens
- Definition des Hirntodes: Konstrukt der modernen Medizin?
- Die neue Gesetzgebung zur Transplantation von Organen
- Technische Aspekte der Herztransplantation
- Mechanische Kreislaufunterstützung: Überbrückung zur Transplantation oder definitive Therapie
- Kosten einer Herztransplantation und alternative Verfahren

Geschichtliche Zusammenfassung und heutiger Stand

Richard Lower und Norman Shumway veröffentlichten 1960 – damals forschten beide an der Universität Stanford in Kalifornien – ihre Meilensteinarbeit zur Technik der *orthotopen* Herztransplantation im Tierexperiment, welche letztlich auch am Menschen erfolgreich war.

Richard Lower et Norman Shumway, tous deux alors chercheurs à l'Université de Stanford en Californie, publièrent en 1960 leur travail, devenu une référence, sur la technique de la transplantation cardiaque orthotopique dans l'expérimentation animale, qui fut en fin de compte également couronnée de succès chez l'homme.

Fünf Jahre später berichtete die gleiche Gruppe über Überlebenszeiten von bis 250 Tagen im Tierexperiment, wobei sie als *Immunsuppression* vorwiegend *Azathioprine* und Kortison verwendeten.

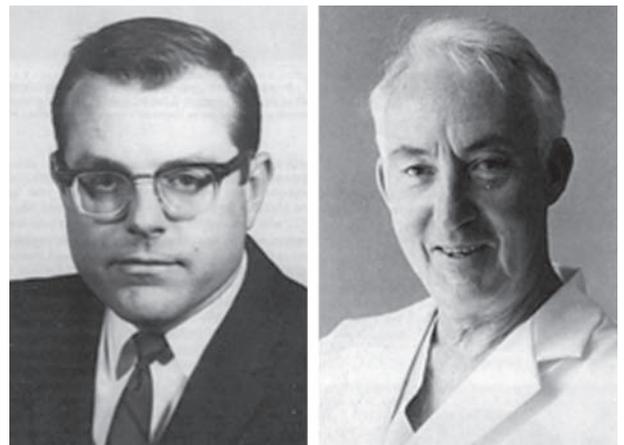


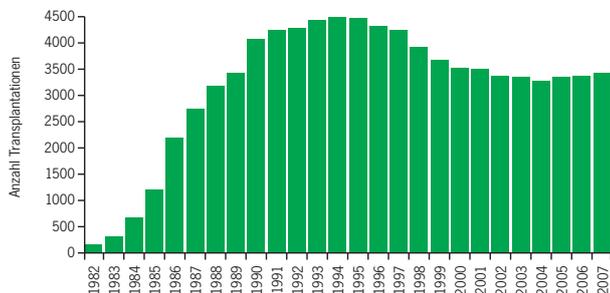
Abb. 1:
Richard Lower und Norman Shumway; die Erforscher der *orthotopen* Herztransplantation

Der Ersteingriff am Menschen gelang am 3. Dezember 1967 Christiaan Barnard und seinem Team in Kapstadt. Die Forschung auf diesem Gebiet erfuhr einen enthusiastischen Aufschwung, auch in Europa, aber es war wieder die Stanford-Gruppe, die in 10-jähriger Beständigkeit mit Änderungen wichtiger Einzelschritte den endgültigen Erfolg der Methode sicherte. Die Einführung des in der Schweiz entwickelten *Immunsuppressivums Cyclosporin A* half nach 1980, diesen Weg zu ebnen.

Christiaan Barnard et son équipe réussirent la première intervention sur l'homme le 3 décembre 1967 au Cap. La recherche dans ce domaine connut un essor enthousiaste, en Europe aussi, mais ce fut à nouveau le groupe de

1 *Kursiv* gesetzte Wörter siehe im Glossar S. 34 – 38

Stanford qui, en poursuivant leur recherche pendant dix ans, introduit certaines étapes importantes et assura ainsi le succès définitif de la méthode. L'introduction de l'immunosuppresseur Cyclosporin A en 1980 fût une étape très importante sur cette voie.



Hinweis: Diese Darstellung enthält nur die Herztransplantationen, welche der «ISHLT Transplant Registry» gemeldet wurden. Die gezeigten Daten widerspiegeln möglicherweise nicht die Veränderungen der Anzahl Herztransplantationen, die weltweit ausgeführt werden.

Abb. 2: Weltweite Transplantationstätigkeit, durch die «International Society of Heart and Lung Transplantation» statistisch erfasst. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:989

Gemäss Statistik der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) erreichten Herztransplantationen im Jahre 1995 ein Maximum mit weltweit über 4 500 Eingriffen. Eine ähnliche Entwicklung war auch bei Eurotransplant in Deutschland und speziell auch in der Schweiz zu beobachten. Im Sinne der Konzentration von hochspezialisierten medizinischen Leistungen haben vor einigen Jahren die Universitätsspitäler Genf und Lausanne sowie Basel und Bern ihre Herztransplantationsaktivitäten zusammengelegt.

Tab. 1 und 2: Transplantationstätigkeit in den Schweizer Herzchirurgiezentren und geordnet nach dem Konzept «Kooperation durch Konzentration»
Quelle: 2000–2008 Jahresbericht Swisstransplant; 2009: Statistik Inselspital

Jahr	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
GE	7	9	4	4							24
LS	7	8	9	8	9	9	7	9	7	8	81
BE	13	12	8	14	12	11	14	7	12	13	116
ZH	7	5	5	5	6	11	5	13	10	9	76
BS	4	4	6	3	2	2					21
Total	38	38	32	34	29	33	26	29	29	30	318

Total Herztransplantation (2000–2009)

Bern/Basel	137
Lausanne/Genf	105
Zürich	76

Die Herzinsuffizienz als terminale Erkrankung des Herzens

Seit Jahren ist weltweit ein Anstieg der *Inzidenz* und *Prävalenz* der *Herzinsuffizienz* zu beobachten. Es wird geschätzt, dass zurzeit ungefähr 10 Mio. Patienten in Europa daran leiden. In der Schweiz gibt es nach Schätzungen 150 000 Patienten, deren Herz eine zu schwache Leistung erbringt.

Depuis des années, on constate une hausse mondiale de l'incidence et de la prévalence de l'insuffisance cardiaque. On considère qu'actuellement environ 10 millions de patients en souffrent en Europe. Selon des estimations, il y aurait en Suisse 150 000 patients qui en seraient atteints.

Davon befinden sich zirka 6 – 7 % (ca. 10 000 Patienten) in der höchsten funktionellen Klasse IV, das heisst, solche Patienten haben bereits in Ruhe Beschwerden wie Atemnot oder Körperschwäche (vgl. Tabelle).

Tab. 3: Stadien der New York Heart Association betreffend Herzinsuffizienz

NYHA I	wenig bis asymptomatische Krankheit
NYHA II	Beschwerden bei grösseren Belastungen
NYHA III	Beschwerden bei kleineren Belastungen (z.B. im Haushalt)
NYHA IV	Beschwerden in Ruhe (Atemnot, Schmerzen u.a.)

Prävalenz und Inzidenz sind altersabhängig; in der Altersgruppe der 65- bis 70-jährigen Menschen entwickeln 2 – 5 % eine *Herzinsuffizienz*, bei über 75-Jährigen wird geschätzt, dass sogar etwa 10 % betroffen sind. Durch die zunehmende Überalterung der Gesellschaft handelt es sich daher um ein wachsendes Problem, das nicht nur eine medizinische Herausforderung für die Gesellschaft darstellt, sondern auch sozioökonomische Belastungen umfasst. Insbesondere die schwere, fortgeschrittene *Herzinsuffizienz* führt zu häufigen Spitalaufenthalten und geht mit einer hohen Sterblichkeitsrate einher.

Du fait du vieillissement croissant de la société, ceci représente un problème grandissant non seulement en tant que défi médical pour la société, mais aussi sur le plan socioéconomique. Une insuffisance cardiaque grave et avancée conduit notamment à des séjours hospitaliers répétés et va de pair avec une mortalité élevée.

Moderne medikamentöse Präventions- und Behandlungsmethoden erlauben eine höhere Lebenserwartung und auch eine verbesserte Lebensqualität bei Menschen mit *Herzinsuffizienz*. Trotzdem erreichen immer mehr Patienten altersbedingt oder durch das Fortschreiten der Grunderkrankung das Stadium der terminalen *Herzinsuffizienz*. Für diese Patienten wäre der Organersatz, die Herztransplantation, die einzige Hoffnung im Sinne einer langfristigen, wirklich hilfreichen *palliativen* Behandlung.

Leider wird der Einsatz dieser Behandlungsmethode durch den zunehmenden Mangel an Spenderorganen wesentlich eingeschränkt. Weil die Zahl der Patienten aber ununterbrochen wächst, werden alternative Behandlungsmethoden immer wichtiger, noch sind sie aber kein Ersatz für die Transplantation. Chirurgische Standardtherapien – z.B. *koronare Bypassoperation* bei nachgewiesener Durchblutungsstörung des Herzmuskels oder Herzklappenersatz – können auch bei schwerst eingeschränkter Pumpleistung der linken Kammer eine deutliche Verbesserung der Herzfunktion durch funktionelle Reaktivierung von lebensfähigem *Myokard* oder durch Korrektur einer schwer pathologischen Druck- oder Volumenbelastung der linken und/oder rechten Kammer bewirken. Es handelt sich aber bei diesen Patienten um Eingriffe mit einem hohen Risiko, weil die Pumpreserve des Herzens schwer eingeschränkt ist.

Tab. 4:
Behandlungskonzepte bei schwerer Herzinsuffizienz

Optimierung der medikamentösen Behandlung (ambulant)

Resynchronisation mit biventrikulärem Schrittmacher

Einbau eines internen kardialen Defibrillators (bei gefährlichen Rhythmusstörungen)

Maximierung der medikamentösen Behandlung (unter intensivmedizinischen Bedingungen)

Mechanische Kreislaufunterstützung mit Herzpumpen

Die Fortschritte bei der medikamentösen Therapie, bei den elektrischen Behandlungsmöglichkeiten und schliesslich bei den mechanischen Herzpumpen (Ventricular Assist Devices)² ermöglichen heute glücklicherweise vermehrt Alternativen für Patienten, die mit grösster Wahrscheinlichkeit nicht in den Genuss einer Transplantation kommen werden. Diese alternativen Konzepte entschärfen den Mangel an Spenderorganen ein wenig.

Les progrès en thérapie médicamenteuse, et les possibilités de traitements électriques et finalement les systèmes d'assistance circulatoire mécaniques (Ventricular Assist Devices) ont heureusement multiplié aujourd'hui les alternatives pour les patients qui ne bénéficieront très probablement pas d'une transplantation. Ces concepts alternatifs réduisent légèrement l'acuité du manque de dons d'organes.

Da die genannten Alternativen jedoch gelegentlich das Problem nur zeitlich hinauszögern, bleibt vor allem auch bei der Therapie jüngerer Patienten oft keine andere Wahl als die Herztransplantation.

Zur Optimierung der medikamentösen Behandlung und zur wirksamen Einleitung von sogenannten Lifestyle-Anpassungen (strenge Blutdruckeinstellung, Einschränkung der Trinkmenge und der Salzzufuhr) braucht es Zeit. Nötig sind ein sorgfältiger Evaluationsprozess (Ausschluss von *Kontraindikationen*), der Aufbau eines Vertrauensverhältnisses zwischen Arzt und Patient sowie eine vollständige Information über Vor- und Nachteile der Transplantation.

In Abhängigkeit der Blutgruppe und des Körpergewichtes muss mit einer unterschiedlichen Wartezeit gerechnet werden. Zum Beispiel dauert es für Patienten der Blutgruppe 0 und B oder solchen mit mehr als 90 kg Körpergewicht erfahrungsgemäss länger, um ein passendes Organ zu erhalten. Diese Patienten müssen unter Umständen (zum Beispiel bei Auftreten von zusätzlichen schweren, aber potenziell reversiblen Organschäden an Leber, Nieren und Lungen) zuerst mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem stabilisiert und bis zur Herztransplantation überbrückt werden (bridge-to-transplant). Dies ist mit einem zusätzlichen Operationsrisiko verbunden, da ein solches Verfahren eine zusätzliche Herzoperation bedeutet.

Suivant le groupe sanguin et le poids du receveur en liste d'attente, le délai pour trouver un organe adéquat sera différent. Il s'est avéré que les patients du groupe sanguin 0 et B ou ceux d'un poids supérieur à 90kg attendent plus longtemps sur un organe approprié. Ces patients doivent éventuellement (par exemple à l'apparition de dommages supplémentaires graves mais pas irréversibles du foie, des reins et des poumons) être stabilisés avec un système d'assistance circulatoire mécanique et obtenir ainsi une aide transitoire jusqu'à la transplantation cardiaque (bridge-to-transplant). Ceci est lié à des risques chirurgicaux supplémentaires, puisque ce procédé demande une opération cardiaque supplémentaire avant la transplantation.

2 vgl. Abb. 13 S. 22

Der zunehmende Einsatz von Herzunterstützungspumpen führt – sofern die Implantation erfolgreich ist – zwar zu einer Entschärfung der akuten Situationen, ist jedoch mit einer Mortalitätsrate von 10 bis 20 % verbunden.

Pathophysiologie der Herzinsuffizienz und Indikationen zur Herztransplantation

Ein chronisches Herzversagen aktiviert pathophysiologische Mechanismen, wobei dem *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System* und der erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems zentrale Rollen zukommen. Eine intensive, über mehrere Monate andauernde Therapie mit *ACE-Inhibitoren* oder *Angiotensin-Rezeptorenblockern* ist Voraussetzung für die Indikationsstellung zur Herztransplantation. Beta-Blocker, Aldosteron-Antagonisten und natürlich *Diuretika* vervollständigen in der Regel die medikamentöse Kombinationstherapie, die individuell angepasst wird.

Die *therapierefraktäre Herzinsuffizienz* (Stadium IV der New York Heart Association³) stellt eine dringliche Indikation zur Transplantation dar. Dabei befindet sich der Patient in der Regel auf einer Intensivstation und benötigt intravenös verabreichte kreislaufwirksame Medikamente (*Katecholamine* oder *Vasodilatoren*). Bei rekompensierbarem Stadium IV und beim noch knapp kompensiertem Stadium III ist die Indikation zur Transplantation bei zusätzlichen, prognostisch ungünstigen Parametern gegeben. Diese sind unter anderem

- Pumpleistung $< 1.8 - 2 \text{ l/m}^2$ Körperoberfläche
- *Enddiastolischer* Durchmesser der linken Kammer $> 80 \text{ mm}$
- Auswurfleistung der linken Kammer $< 20 \%$
- Blutdruck in den Lungenkapillaren $> 20 \text{ mm Hg}$

Von den zahlreichen laborchemischen Werten ist ein maximaler Sauerstoffverbrauch von $< 14 \text{ ml/kg}$ Körpergewicht pro Minute der stärkste Hinweis auf eine schlechte Prognose. Weitere Parameter sind der Plasmaspiegel des *atrialen natriuretischen Peptids* und ein Serum-Natriumwert von $< 134 \text{ mmol/l}$. Je mehr ungünstige Parameter kumulieren, desto schlechter wird die individuelle Prognose des Überlebens während der Wartezeit.

Aus diesen Gründen beinhalten die heute angewendeten Indikationskriterien im Wesentlichen den Grundsatz, dass ein Patient mit terminaler *Herzinsuffizienz* unter maximaler medikamentöser Therapie eine deutlich reduzierte Lebensqualität (gemeint

ist vor allem die reduzierte Leistungsfähigkeit) und eine limitierte Lebenserwartung aufweist. Ein nicht behandelbarer Infekt, das Vorliegen einer *Neoplasie* und andere schwere systemische Erkrankungen sind *Kontraindikationen*. Die biologische Altersgrenze liegt zwischen 65 und 70 Jahren.

Zwischenzeitlich bestand auch die Meinung, dass Patienten, die auf eine Warteliste gesetzt werden, eine Sterblichkeit von 50 % innert sechs Monaten aufweisen sollten. Eine Prognose zu erstellen, ist jedoch ausserordentlich schwierig.

Schlechte prognostische Faktoren sind das Vorhandensein einer *koronaren* Herzkrankheit, eine stark *dilatier*te linke Kammer (Durchmesser nach Füllung $> 80 \text{ mm}$), das Vorliegen einer *Simustachykardie* in Ruhe, respektive *hypotone* systemische Blutdruckwerte mit häufig vorliegender konsekutiver Niereninsuffizienz, um nur die wichtigsten zu nennen. Die Versorgung von Patienten mit *koronarer* Herzkrankheit und eingeschränkter Pumpleistung der linken Kammer mit einem implantierbaren Defibrillator zeigt einen günstigen Effekt auf die Sterblichkeit.

Bei Patienten, bei denen eine Transplantation erwogen wird, wird zuerst eine sorgfältige Evaluation durchgeführt. Eine *Notfall-HTx* ist allein schon aus diesem Grund nicht möglich. Patienten müssen medizinisch wie auch psychisch vorbereitet werden. Allein das psychische Verarbeiten der geplanten Transplantation benötigt pro Patient üblicherweise mehrere Stunden an Informationsgesprächen. Der Hausarzt und vor allem auch die Angehörigen spielen dabei eine wesentliche Rolle.

Une évaluation soigneuse est effectuée chez tous les patients pour lesquels une transplantation est envisagée. Ceci explique qu'en règle générale, une greffe cardiaque d'urgence est exclue. Les patients doivent être préparés médicalement et psychologiquement. La préparation psychique à la transplantation prévue exige à elle seule plusieurs heures d'entretien avec le patient et sa famille. Le médecin traitant et surtout les proches jouent un rôle essentiel.

Nebst den eingangs erwähnten *Kontraindikationen* müssen bei der Wahl einer Therapie vor allem der *pulmonale Gefässwiderstand*, und der Lungendruck, bestimmt werden. Ein hoher pulmonaler Gefässwiderstand führt zu einem erheblichen Risiko unmittelbar nach der Herztransplantation, da das von der kalten *Ischämie* geschwächte rechte Spenderherz den hohen Gefässwiderstand in der Lunge nicht toleriert. In diesem Fall kommt es zu einem postoperativen Rechtsherz-Versagen mit einem sehr hohen Mortalitätsrisiko. Aus diesem Grund muss

3 vgl. Tabelle S. 5

vor der Transplantation ein Rechtsherz-Katheter durchgeführt und der pulmonale Gefässwiderstand bestimmt werden. Bei erhöhten Werten (Widerstand $> 240 \text{ dyn sec cm}^{-5}$) muss eine Testung der Reversibilität mittels *Prostacyclin* oder Stickstoffmonoxid (NO) durchgeführt werden. Eine langfristige Entlastung des Herzens mittels mechanischer Unterstützung kann einen vermeintlich fixierten hohen *pulmonalen Gefässwiderstand* wieder senken.

Sind die Patienten im Rahmen des interdisziplinären Transplantationskolloquiums besprochen worden, so werden sie anlässlich einer «Spital-Tour» mit den entsprechenden Institutionen des Herz-Zentrums in Kontakt gebracht (Intensivstation, normale Bettenstation der Klinik für Herz- und Gefässchirurgie, Physiotherapie) und während der Wartezeit monatlich kontrolliert. Transplantations-Kandidaten erhalten zudem auf Wunsch die Gelegenheit, Gespräche mit bereits operierten Patienten zu führen.

«*Conditio sine qua non*» für die Entnahme eines Spenderherzens: der Hirntod

Natürlicher Vorgang oder Konstrukt der modernen Medizin?

**Condition sine qua non pour le prélèvement d'un cœur de donneur : la mort cérébrale.
Processus naturel ou concept de la médecine moderne?**

Seit Jahrtausenden gilt der Herzmuskel als Inbegriff und Motor des Lebens – oft auch als Sitz der Seele. Wie selbstverständlich wurde der Herzstillstand lange Zeit mit dem Tod des betreffenden Menschen gleichgesetzt. Heute besteht kein Zweifel mehr daran, dass diese Regel nicht gelten kann. Wie wäre sonst eine Wiederbelebung nach einem Herzstillstand möglich? Ebenso wäre es nicht möglich, Operationen am offenen Herzen durchzuführen, denn dabei wird dessen Tätigkeit von einer Herz-Lungen-Maschine übernommen und das Herz mit eiskalten, kaliumreichen Lösungen stillgelegt.

Die zentrale Frage ist: wenn es nicht der Stillstand des Herzens ist, was gibt dem Arzt dann die Sicherheit, dass ein Mensch wirklich tot ist, und die Gewissheit, dass dieser Zustand endgültig ist? Die Leichenstarre, Totenflecken und gegebenenfalls Zeichen einer beginnenden Verwesung sind klassische äussere Todeszeichen, die in den vorherigen Jahrhunderten die einzige Möglichkeit einer sicheren Todesdiagnose waren. Heute gilt der Nachweis des Hirntodes als ebenso sicheres inneres Todeszeichen.

La question centrale est : si ce n'est pas l'arrêt du cœur qui signifie la mort de l'être humain, qu'est-ce qui donne au médecin l'assurance qu'un individu est réellement mort et la certitude que cet état est irréversible ?

La rigidité cadavérique, les lividités, et le cas échéant les signes de décomposition sont des signes extérieurs classiques qui au siècle dernier étaient la seule possibilité de diagnostiquer la mort de manière sûre. Aujourd'hui la preuve de la mort cérébrale est un signe interne très fiable.

Die Bezeichnung «Hirntod» wurde bereits Ende des 18. Jahrhunderts durch Xavier Bichat in Paris geprägt. Genauer beschrieben wurde der Hirntod um 1870. Seit Mitte der 1950er-Jahre ist die Medizin in der Lage, bewusstlose Patienten, die nicht mehr aus eigener Kraft atmen können, über einen längeren Zeitraum maschinell zu beatmen. Ein grosser Teil der Betroffenen konnte wieder genesen, wenn diese kritische Phase durch Intensivtherapie überbrückt wurde. Ein kleinerer Teil der Patienten jedoch erholte sich nicht wieder und blieb in einem Zustand permanenter tiefer Bewusstlosigkeit.

1959 bemerkten französische Wissenschaftler, dass bei vielen dieser Patienten auch weitere Funktionen des Gehirnes unwiederbringlich ausgefallen waren. Gleichzeitig wies das Elektroenzephalogramm statt der Hirnstromkurven nur eine «Null-Linie» auf. Als «coma dépassé» bezeichneten die Mediziner diesen Zustand «jenseits des Komas».

Die Intensivmedizin machte Fortschritte – die Ärzte konnten in den darauf folgenden Jahren weltweit eine stattliche Anzahl von Patienten beobachten, deren Gehirn keinerlei Aktivität mehr zeigte, deren Zustand sich nicht mehr besserte und die das Bewusstsein nicht wieder erlangten. Es kam daher zwangsläufig die Frage auf, ob diese Patienten noch als «lebend» anzusehen seien und ob die Fortsetzung der aufwändigen intensivmedizinischen Therapie bis zum Eintreten des Herzstillstandes zu rechtfertigen sei. Die wissenschaftliche Diskussion in den Ländern mit einem entsprechend entwickelten Behandlungsstandard kam in den Folgejahren zum Ergebnis, dass der vollständige und endgültige Ausfall aller Hirnfunktionen das sichere innere Todeszeichen darstellt. Denn das Gehirn ist nicht nur das Organ des menschlichen Denkens, Handelns und des Bewusstseins, sondern es steuert auch alle lebenswichtigen menschlichen Körperfunktionen, vor allem Atmung, Kreislauf und Körpertemperatur. Nach dem Absterben des Gehirns brechen deshalb ohne intensivmedizinische Unterstützungsmassnahmen meistens andere Körperfunktionen zusammen.

Dans les pays ayant développé des normes de traitement conforme, la discussion scientifique est finalement arrivée à la conclusion que l'arrêt complet et définitif des fonctions cérébrales représentait le signe interne certain de la mort. Car le cerveau est non seulement l'organe de la pensée, de l'action et de la conscience, mais il dirige aussi les fonctions humaines vitales, avant tout la respiration, la circulation et la température corporelle.

Après la mort du cerveau et sans mesures de médecine intensive, la plupart des autres deviennent fonctions corporelles insuffisantes.

Die Beschreibung und Bestimmung dieses inneren Todeszeichens, dem sogenannten «Hirntod», waren zunächst vor allem für die moderne Intensivmedizin wichtig. Etliche Ärztekommisionen beschäftigten sich damit, denn parallel zur Intensivmedizin wuchs auch die noch junge Transplantationsmedizin.

In den 1950er-Jahren versuchte man, auf nierenkranke Patienten Organe zu übertragen, die Verstorbenen nach deren Herzkreislaufstillstand entnommen worden waren. Viele dieser Versuche scheiterten. Erst im Verlauf der folgenden Jahre erkannte man weshalb: Zum einen stiess der Körper das fremde Organ ab, zum anderen waren die Spenderorgane nach einem Kreislaufstillstand bereits zu stark geschädigt. Es kamen also nur Lebende als Spender (z.B. für eine Niere) in Frage oder Verstorbene, deren Organfunktionen nach dem eingetretenen Hirntod durch die Weiterführung intensivmedizinischer Massnahmen für einen begrenzten Zeitraum erhalten werden konnte.

Für die Feststellung des Hirntodes wurden von fachlichen Gremien – unter anderem von der Schweizer Akademie der Medizinischen Wissenschaften, die aus Spezialärzten aus allen Fachbereichen der Medizin besteht, und die von Juristen, Ethikern und Philosophen beraten wird – umfassende Richtlinien erarbeitet. Die Sicherheit der Diagnose beruht auf mehrstufigen und wiederholten Untersuchungen, die durch mehrere erfahrene Mediziner unabhängig voneinander durchgeführt werden. Um Interessenkonflikte zu vermeiden, dürfen diese Mediziner nicht an der Organentnahme oder Organtransplantation beteiligt sein.

Des directives exhaustives ont été élaborées par des commissions professionnelles, entre autre par l'Académie suisse des sciences médicales (qui se compose de médecins spécialistes dans divers domaines de la médecine, de juristes, éthiciens et philosophes) pour le constat de la mort cérébrale. La fiabilité du diagnostic se

base sur des examens successifs et répétés, lesquels sont réalisés de manière indépendante par plusieurs médecins expérimentés. Afin d'éviter des conflits d'intérêt, ces médecins n'ont pas le droit de participer au prélèvement d'organes ou à la transplantation d'organes.

Augenfälliges Zeichen einer schweren Hirnschädigung ist die tiefe Bewusstlosigkeit, das Koma: sie gehört zu den Symptomen des Hirntodes. Erst wenn eine eindeutige Hirnschädigung als Ursache des Komats zweifelsfrei feststeht, darf die Hirntodesdiagnostik eingeleitet werden. Andere Ursachen des Komats (z.B. Medikamente oder Unterkühlung) müssen ausgeschlossen werden.

Die sogenannte klinische Hirntodesfeststellung beruht auf der Untersuchung des Patienten, ohne dass sein Kreislauf von einem Gerät unterstützt wird, sowie auf der Verlaufsbeobachtung mit dem Ergebnis, dass die Ausfallsymptome des Gehirnes andauern: das tiefe Koma, das Fehlen der Hirnstammreflexe und der Atemstillstand. Das tiefe Koma wird durch das vollständige Fehlen jeglicher bewusster Reaktion auf alle äusseren Reize angezeigt. Patienten, bei denen auch nur das geringste Anzeichen für ein auch nur teilweise erhaltenes Bewusstsein besteht, sind nicht hirntot. Anschliessend wird die Funktion des Hirnstammes untersucht, der die meisten unbewussten Reaktionen steuert. Hierzu dient die Prüfung von fünf verschiedenen Reflexen, die die Hirnstammfunktion auf unterschiedlichen Ebenen widerspiegeln und auch bei bewusstlosen (nicht hirntoten) Patienten auslösbar sind. Erst wenn diese Reflexe beidseitig eindeutig ausgefallen sind, wird geprüft, ob auch die Fähigkeit zur eigenständigen Atmung verloren gegangen ist. Das unbewusste Atmen, die Spontanatmung, die vom Atemzentrum im unteren Hirnstamm gesteuert wird, ist ein lebenswichtiger Reflex.

Zur Vervollständigung der klinischen Untersuchung werden in der Regel eine oder mehrere apparative Untersuchungen gemacht. Die Doppler-Sonographie, eine Ultraschalluntersuchung der Hirndurchblutung, liefert ein «akustisches Bild»; dabei wird mit einer speziellen Sonde der Blutfluss in alle gehirnversorgenden Gefässe sowohl am Hals wie auch durch den intakten Schädel hindurch gemessen. Beim hirntoten Patienten zeigt ein typisches Echo-Muster den Durchblutungsstillstand im Gehirn.

En règle générale, les examens cliniques sont complétés par un ou plusieurs examens appatifs. L'échographie-Doppler, un examen par ultrasons de l'irrigation du cerveau, fournit une

« image acoustique » ; une sonde spéciale mesure au niveau du cou ainsi qu'à travers la calotte crânienne de manière non invasive, le flux du sang dans tous les vaisseaux qui approvisionnent le cerveau. Chez les patients en mort cérébrale, une image échographique typique montre l'arrêt de l'irrigation du cerveau.

Bei einer weiteren Untersuchung, der *Angiographie*, handelt es sich um ein Röntgenverfahren, bei dem Kontrastmittel über eine Bein- oder Armarterie in die Hirngefäße gespritzt wird. Die Hirnarterien werden im Röntgenbild sichtbar gemacht. Bei einem Hirntoten kommt das Kontrastmittel an der Stelle, wo die Schlagadern in die Schädelhöhle eintreten, oder am Hals zum Stillstand und fließt nicht mehr weiter. Dies bedeutet, dass das Gehirn nicht mehr durchblutet wird. Andere Zusatzuntersuchungen weisen für die Todesdiagnostik eine zu geringe Sensitivität und Spezifität auf (z.B. die *Elektroenzephalographie* oder *evozierte Potenziale*) oder sind zu wenig erprobt oder zu aufwändig (z.B. Positronen-Emissions-Tomographie oder Blutflussbestimmungen mittels Kernspintomographie).

In einer pluralistischen Gesellschaft, die auch Einzelmeinungen toleriert, kann es zum Tod unterschiedliche Meinungen geben, weil die Frage nach Leben und Tod auch Gegenstand von religiös-weltanschaulichen sowie persönlichen Überzeugungen ist. Die verschiedenen Anschauungen beeinflussen, was der Einzelne als «das Ende des Lebens» versteht.

Die Medizin muss Fragen zum Tod als dem biologischen Lebensende des Menschen beantworten. Sie tut dies auf naturwissenschaftlich-medizinischer Grundlage. In der Medizin gilt der Hirntod weltweit als wissenschaftlich und anthropologisch begründetes Kriterium für den eingetretenen Tod des Menschen.

Die Zuteilung von Spenderorganen L'attribution des organes prélevés

Gerechtigkeit als Urbedürfnis des Menschen

In den verschiedensten Bereichen der menschlichen Gesellschaft und ihres Zusammenlebens ist ein intuitives Urbedürfnis nach Gerechtigkeit erkennbar. Kern des Begriffes Gerechtigkeit ist der Grundsatz der Gleichheit, aus der sich die Forderung nach Gleichbehandlung ergibt. Absolute oder unbedingte Gleichheit ist in Bezug auf Gesundheit nur ein theoretischer Begriff. Glücklicherweise leben wir in einer Gesellschaft, in welcher der Zugang zu diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für alle Menschen (der Industriestaaten) zu jeder Zeit möglich und verfügbar ist. Im

Bereich der Transplantationsmedizin aber sind die Verhältnisse leider nicht so ideal. Oft müssen Patienten, die auf eine Organverpflanzung angewiesen sind, während Monaten oder gar Jahren auf ein Gut warten, das nicht überall und zu jeder Zeit zur Verfügung steht und als wertvolles Geschenk eines verstorbenen Menschen zu betrachten ist. Da niemand für die Verfügbarkeit von anfallenden Organen verantwortlich ist, steht keiner Seite (Patient, Transplantationszentrum oder Staat) das Recht auf ein gespendetes Organ zu. Zu Transplantationszwecken frei gegebene Organe stellen deshalb sozusagen ein öffentliches Gut dar. Es stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob eine gerechte Zuteilung des seltenen Gutes «Spenderorgan» überhaupt möglich ist.

Les patients qui doivent avoir recours à une transplantation d'organes sont souvent obligés d'attendre pendant des mois ou même des années un bien qui n'est pas toujours et partout disponible et qui doit être considéré comme un cadeau précieux d'une personne décédée. Comme personne n'est responsable de la disponibilité des organes mis à disposition, aucune des parties (ni patient, ni centre de transplantation, Etat) n'a de droit sur un organe donné. Les organes mis à disposition pour la transplantation sont de ce fait et pour ainsi dire un bien public. Il se pose à cet égard la question de savoir si une attribution équitable de ce très rare bien qu'est « l'organe donné », est possible.

Die folgenden Gedanken sollen als Grundlage für ausführlichere Überlegungen verstanden werden und können die komplexe Problematik nicht abschliessend behandeln.

Die Entwicklung der Transplantationsmedizin

Die Anfänge der Transplantationsmedizin in der Schweiz gehen auf die frühen 1960er-Jahren zurück und decken sich mit dem Geschehen auf internationaler Ebene. Allmählich entfaltete sich die Transplantationsmedizin zu einem wichtigen Bereich des Gesundheitswesens, der mittlerweile vielen leidenden Menschen, die auf den Ersatz eines wichtigen Organs angewiesen sind, Rettung oder Erleichterung bringen kann. In Berücksichtigung des obersten Gebotes der ärztlichen Ethik, nämlich dem Kranken zu helfen, intensivierten sich zwischen den an der Transplantationsmedizin interessierten Fachleuten und Institutionen der Erfahrungsaustausch und die Koordination. Zur gesamtschweizerischen Verständigung unter den Transplantationsspezialisten wurde 1985 die Stiftung SwissTransplant gegründet, deren Ziele die Koordination der Transplantationsaktivitäten in der Schweiz, die Förderung der internationalen Zusam-

menarbeit und die Information und Sensibilisierung der Bevölkerung, des Pflegepersonals und der Ärzte sind.

Afin de favoriser la communication entre les spécialistes de la transplantation, la fondation SwissTransplant a été fondée en 1985. Son but est la coordination des activités de transplantation en Suisse, la promotion de la collaboration internationale, l'information et la sensibilisation de la population, du personnel soignant et des médecins.

Ursprünglich gab es noch keine Aufsicht durch das Bundesamt für Gesundheitswesen. Die Richtlinien zur Aufnahme auf eine Warteliste und die Zuteilungskriterien wurden im Kreis der zuständigen Fachspezialisten erarbeitet und aufgestellt, waren für alle Zentren verbindlich und entsprachen internationalen Regeln. Vier Jahre zuvor, im Jahr 1981, hatte die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften die ersten «Medizinischen Richtlinien für die Organtransplantation» veröffentlicht. Mit der Entwicklung von Wissen und Technik und mit der zunehmenden Erfahrung auf diesem Gebiet ging das Nachdenken über die moralischen und ethischen Grundlagen und die rechtliche Ausgestaltung des Transplantationswesens einher.

Die Resultate dieser Zusammenarbeit mündeten in einer Forderung nach möglichst absoluter Gerechtigkeit, wie dies zumindest theoretisch auch für andere Güter in liberalen, demokratisch verfassten und dem Prinzip der Solidarität verpflichteten Rechtsstaaten der Fall ist.

Der Staat mischt sich ein

Auch das bis zum Inkrafttreten des neuen Transplantationsgesetzes im Juli 2007 geltende Modell der Organverteilung funktionierte in der Praxis an sich sehr gut. Medizinische, aber auch ethische und juristische Fachkreise diskutierten trotzdem weiterhin kontrovers über deren Grundsätze und Regeln, besonders unter dem besonders sensiblen Aspekt der Gerechtigkeit. Man stellte sich deshalb die Frage, ob sich der Staat einmischen sollte und den Bereich der Organzuteilung regeln soll. Diese Frage wurde mittlerweile positiv beantwortet. Die Bundesverfassung (Art 119a, Abs. 2) gab dem Gesetzgeber den Auftrag, Kriterien für eine gerechte Organverteilung festzulegen. Aus der expliziten Erwähnung in der Bundesverfassung wird deutlich, dass es sich bei der Organzuteilung um einen zentralen Regelungsaspekt der Transplantationsmedizin handelt. Man versuchte insbesondere, einen Ausgleich zwischen ethischen, medizinischen und sozioökonomischen Kriterien zu finden und einen

rationalen Entscheidungsprozess zu ermöglichen. Ein primäres Ziel war dabei die Schaffung möglichst grosser Transparenz.

La Constitution fédérale (Art.119a, alinéa 2) charge le législateur de fixer des critères équitables de distribution des organes.

Cette mention explicite dans la Constitution fédérale prouve que l'attribution des organes représente un point de réglementation central de la médecine de la transplantation. On a en particulier essayé de trouver un équilibre entre critères éthiques, médicaux et socioéconomiques, et de favoriser un processus de décision rationnel. Créer le plus de transparence possible était un but primordial.

Spenderorgane – ein knappes Gut

Transplantierbare Organe sind ein knappes Gut. In den letzten Jahren sank für die Patienten die Chance, bei der Verteilung der Organe berücksichtigt werden zu können, deutlich. Für manche bedeutet dies den Tod. Mehr als in jeder anderen Sparte der hochspezialisierten Medizin wirft die Organknappheit deshalb das Problem auf, wie und nach welchen Kriterien die zur Verfügung stehenden Organe verteilt werden sollen und Gerechtigkeit gewahrt werden kann. Anders als bei seltenen Gütern oder bei unbeschränkt verfügbaren medizinischen Leistungen, kann der Patient seinen Bedarf nicht durch höhere Geldleistungen oder auf ähnliche Weise decken. Noch weniger aber kann der Kranke auf das Organ verzichten, denn es ist für ihn lebenswichtig.

Der anhaltende Organmangel zwingt zum Führen der bereits erwähnten Wartelisten und zur Auswahl eines Patienten aus der entsprechenden Liste, sobald ein geeignetes Organ verfügbar ist. Für den erfolgreich transplantierten Patienten bedeutet der Organersatz die Rettung seines Lebens oder zumindest die Erlösung von einer belastenden und einschränkenden Ersatztherapie, zum Beispiel der Kreislaufunterstützung mittels Kunstherz oder der Blutwäsche mittels Dialyse.

Kriterien der Organzuteilung: schwierige Balance

Als im Wesentlichen unbestrittene medizinische und ethische Prinzipien der Organverteilung nach Bestätigung der Indikation zur Transplantation und Aufnahme auf der Warteliste gelten:

- Dringlichkeit
- Chancengleichheit
- Erfolgsaussichten

Critères d'attribution des organes : un équilibre délicat

Après la confirmation de l'indication de transplantation et d'admission sur la liste d'attente, ce sont essentiellement les principes médicaux et éthiques reconnus ci-dessous qui font référence:

- urgence
- égalité des chances
- chances de succès

Seit Inkrafttreten des Transplantationsgesetzes erfolgt die Aufnahme auf die Warteliste dank den gültigen medizinischen Richtlinien weitgehend einheitlich. Allerdings kann den möglichen, täglichen Veränderungen des Zustandes eines Organempfängers nur mangelhaft Rechnung getragen werden. Die oben genannten Prinzipien der heutigen Allokation, nämlich Erfolgsaussicht und Dringlichkeit, können im Einzelfall durchaus widersprüchlich sein. So kann sich zum Beispiel der Zustand eines Patienten unerwartet derart verändern, dass eine Transplantation dringlich wird. Andererseits kann die Erfolgsaussicht zu diesem Zeitpunkt bereits so schwerwiegend eingeschränkt sein, dass eine Transplantation nicht mehr sinnvoll erscheint. Aus ethischer Sicht müsste auch die Zweckmässigkeit in die Beurteilung einfließen. Der Verlust eines Organs nach erfolgloser Transplantation würde nämlich jenen Patienten schädigen, dem das Organ an zweiter Stelle zugesprochen worden wäre.

Das schwierige Zusammenwirken von gesetzlichen Regelungen und ärztlichem Wissen

Délicate interaction entre réglementations légales et connaissances médicales

Gesetzesparagrafen und Verordnungen sind leider nur schlecht in der Lage, die Verteilungsfrage abschliessend zu regeln. Zwar können Empfehlungen, Richtlinien, ethische Grundsätze und transparente Regeln aufgestellt werden, doch genügt das allein nicht, da im Einzelfall immer auch der individuelle und momentane Gesundheitszustand des Patienten, die besondere medizinische Situation und die medizinische Eignung, sowie die Verträglichkeit in die Überlegungen einzubeziehen sind.

Les articles de loi et les ordonnances sont malheureusement mal adaptés pour régler la question de distribution de manière définitive. On peut certes mettre en place des directives, des recommandations, des principes éthiques et des règles transparentes, mais cela ne suffit pas, étant donné qu'il faut prendre en compte pour chaque cas isolé l'état de santé individuel et

momentané du patient, la situation médicale particulière et l'aptitude médicale, tout comme la compatibilité.

Nur die Kenntnis der besonderen Bedingungen des Transplantationswesens erlaubt es nämlich, die verschiedenen Zuteilungsmöglichkeiten für einen Organersatz umfassend zu beurteilen und zu empfehlen.

Die heute geltenden gesetzlichen Grundlagen

Die gesetzlichen Regeln für eine sogenannte gerechte Organallokation beruhen auf Kriterien, die vom Bundesamt für Gesundheitswesen (BAG) erarbeitet wurden. Transplantationsspezialisten wurden zur Beratung einzelner medizinischer Fragestellungen beigezogen.

Das Transplantationsgesetz legt die Rahmenbedingungen für die Transplantation von Organen fest. Diese umfassen unter anderem die Unentgeltlichkeit der Spende, das Handelsverbot, die Voraussetzung der Entnahme, die Kriterien zur Feststellung des Todes und die massgebenden Kriterien für die Zuteilung.

Die Organzuteilungsverordnung enthält Bestimmungen betreffend die Aufnahme von Patienten auf die Warteliste, sowie allgemeine und organspezifische Bestimmungen der Zuteilungskriterien und Prioritäten.

Die Organzuteilungsverordnung Eidgenössischen Departementes des Innern (EDI) schliesslich beschreibt die Zuteilungskriterien für die einzelnen Organe im Detail.

Die Priorität der Patienten auf der Warteliste wurde nach folgenden Kriterien festgelegt:

- medizinische Dringlichkeit
- Wohnsitz
- medizinischer Nutzen
- Dauer der Wartezeit

Die computergestützte Auswahl bedarf der Überprüfung

La sélection assistée par ordinateur doit être améliorée

Die Zuteilung der Organe erfolgt mit Hilfe des bereits erwähnten internetbasierten Computerprogramms (SOAS – Swiss Organ Allocation System). Das SOAS enthält sowohl die Daten aller Empfänger auf der Schweizer Warteliste als auch die Daten der Spender – sobald vorhanden. Anhand dieser Daten berechnet das System die Prioritäten unter den eingetragenen Empfängern und erlaubt so eine gesetzeskonforme Zuteilung der Spenderorgane.

Das Transplantationsgesetz und die dazugehörigen Verordnungen wurden zwar sorgfältig ausgearbeitet, einmal mehr zeigt sich aber, dass in der Medizin nicht alles im Detail juristisch geregelt werden kann. Die vermeintliche juristische Eindeutigkeit stösst im medizinischen Alltag immer wieder an Grenzen. Ein Ermessensspielraum für medizinisches Handeln im Interesse des Patienten ist weiterhin essentiell, doch ist dieser mit der gegenwärtigen Regelung kaum vorgesehen.

L'attribution des organes est effectuée à l'aide d'un programme informatique basé sur l'Internet (SOAS- Swiss Organ Allocation System). Le SOAS contient aussi bien les données des receveurs sur la liste d'attente suisse que les données des donneurs et permet ainsi une attribution des organes conforme à la loi.

La loi sur la transplantation et les ordonnances s'y référant ont certes été élaborées avec soin. Mais une fois de plus, il s'avère qu'en médecine il n'est pas possible de régler chaque détail juridiquement. Dans le quotidien médical, la soi-disant clarté juridique bute en permanence contre ses limites. Une marge de jugement pour l'action médicale dans l'intérêt du patient reste toujours essentielle, mais dans la réglementation actuelle elle est à peine prévue.

Mit der heute angewendeten Organzuteilungsverordnung betrat die Schweiz Neuland. So sehr das Prinzip der heutigen Zuteilung, womit jegliche Willkür ausgeschlossen werden soll, grundsätzlich zu begrüssen ist, muss seine langfristige Praxistauglichkeit noch bewiesen werden. Im benachbarten Deutschland zeigen die Erfahrungen mit der zentralen Allokation, dass die Anzahl der Transplantationen bei «super-urgent» Kandidaten massiv zugenommen und sich die Wartezeit für elektive Transplantationen dramatisch verlängert hat. Ausserdem fallen bei überregionalen Transporten höhere Kosten an, und es sind auch längere *Ischämiezeiten* (Zeit, während der das Herz ohne Funktion transportiert wird) zu verzeichnen, was für die Qualität der zu transplantierenden Organe eindeutig nachteilig ist. Schliesslich hat die computerbasierte zentrale Allokation die Gesprächsbereitschaft und die Kommunikation zwischen den Transplantations-Zentren deutlich verschlechtert.

Die geltenden gesetzlichen Bestimmungen der Organallokation:

Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft:

Art. 2 Zweck

Abs. 3 Sie sorgt für eine möglichst grosse Chancengleichheit unter den Bergerinnen und Bürgern

Art. 119a Transplantationsmedizin

1 Der Bund erlässt Vorschriften auf dem Gebiet der Transplantation von Organen, Geweben und Zellen. Er sorgt dabei für den Schutz der Menschenwürde, der Persönlichkeit und der Gesundheit.

2 Er legt insbesondere Kriterien für eine gerechte Zuteilung von Organen fest.

3 Die Spende von menschlichen Organen, Geweben und Zellen ist unentgeltlich. Der Handel mit menschlichen Organen ist verboten.

Organzuteilungsverordnung 810.212.4

2. Abschnitt

Art. 3 Aufnahme in die Warteliste

1 Patienten werden in die Warteliste aufgenommen, wenn:

- a. Eine Transplantation medizinisch indiziert ist*
- b. Keine dauernde medizinische Kontraindikation für eine Transplantation vorliegt, und*
- c. Keine anderen medizinischen Gründe vorliegen, die den Transplantationserfolg gefährden*

Organzuteilungsverordnung EDI 810.212.41

2. Abschnitt: Zuteilung von Herzen

Art. 4 Medizinische Dringlichkeit

Eine unmittelbare Bedrohung des Lebens liegt vor bei PatientInnen:

- a. Die sich auf einer Intensivbehandlungsstation befinden und hochdosierte positive inotrope oder äquivalente vasoaktive Medikamente benötigen*
- b. Bei denen nach Implantation eines «ventricular assist device» methodenbedingte Komplikationen auftreten*
- c. Die ein transplantiertes Herz akut abgestossen haben*
- d. Die Kriterien nach Buchstaben a–c nicht erfüllen, ohne Transplantation aber eine ähnliche schlechte Prognose haben.*

Art. 5 Medizinischer Nutzen

Liegt keine medizinische Dringlichkeit, so gilt folgende Reihenfolge:

- a. ist die/der SpenderIn < 16 Jahre alt, so ist das Herz einer PatientIn < 16 Jahre zuzuteilen*
- b. ist eine Zuteilung nach a nicht möglich oder ist die/der SpenderIn > 16 Jahre, so sind Herzen PatientInnen zuzuteilen:*
 - 1. deren Körpergewicht von demjenigen des/der SpenderIn \pm 25% abweicht,*
 - 2. deren Alter vom demjenigen des/der SpenderIn um*

höchstens \pm 15 Jahre abweicht.

Art. 6 Zuteilung bei gleicher Priorität

Liegt bei mehreren PatientInnen die gleiche Priorität vor, so ist das Herz wie folgt zuzuteilen:

- a. An erster Stelle dem/der PatientIn, für den/die eine Mehrfachtransplantation nach Art 11 der Organzuteilungsverordnung indiziert ist
- b. An zweiter Stelle einem/einer PatientIn mit Blutgruppe 0 oder B, wenn der/die SpenderIn Blutgruppe 0 hat
- c. An dritter Stelle dem/der PatientIn eine medizinische Dringlichkeit nach Art. 4 Abs 1 vor, so ist das Herz dem/der PatientIn mit der grössten medizinischen Dringlichkeit zuzuteilen.

Constitution fédérale de la Confédération suisse:

Art. 2 But

- 3 Elle veille à garantir une égalité des chances aussi grande que possible.

Art. 119a49 Médecine de la transplantation

- 1 La Confédération édicte des dispositions dans le domaine de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules. Ce faisant, elle veille à assurer la protection de la dignité humaine, de la personnalité et de la santé.
- 2 Elle veille à une répartition équitable des organes.
- 3 Le don d'organes, de tissus et de cellules humains est gratuit. Le commerce d'organes humains est interdit.

Ordonnance sur l'attribution d'organes 810.212.4

Section 2 Liste d'attente

Art. 3 Inscription sur la liste d'attente

- 1 Les patients sont inscrits sur la liste d'attente:
 - a. si la transplantation répond à une indication médicale;
 - b. si aucune contre-indication médicale durable ne s'y oppose; et
 - c. si aucune autre raison médicale n'est susceptible de menacer le succès de la transplantation.

Ordonnance du DFI sur l'attribution d'organes 810.212.41

Section 2 Attribution d'un cœur

Art. 4 Urgence médicale

- 1 Est considéré comme exposé à un risque de mort immédiate le patient:
 - a. qui se trouve en unité de soins intensifs et à qui il faut administrer des médicaments inotropes positifs à haute dose ou des substances vasoactives équivalentes;
 - b. qui subit des complications dues à la méthode d'implantation d'un système d'assistance ventriculaire;
 - c. qui a fait un rejet aigu d'une greffe cardiaque;

d. qui ne remplit pas les critères visés aux let. a à c, mais pour lequel une transplantation s'impose en raison d'un pronostic vital engagé.

2 L'urgence médicale dure 14 jours. Elle est prolongée tous les 14 jours lorsqu'elle est confirmée par le centre de transplantation compétent.

Art. 5 Efficacité de la transplantation du point de vue médical

Lorsqu'il n'y a pas urgence médicale, l'ordre de priorité suivant s'applique:

- a. si le donneur est âgé de moins de 16 ans, le cœur est attribué à un patient de moins de 16 ans;
- b. si le cœur ne peut être attribué conformément à la let. a ou si le donneur est âgé de 16 ans ou plus, le cœur est attribué à un patient:
 1. dont le poids diffère de 25 % au maximum par rapport à celui du donneur, et
 2. dont l'âge diffère de 15 ans au maximum par rapport à celui du donneur.

Art. 6 Attribution en présence de degrés de priorité identiques

- 1 Lorsque le degré de priorité est le même pour plusieurs patients, le cœur est attribué:
 - a. en premier lieu à un patient pour lequel une transplantation multiple est indiquée, conformément à l'art. 11 de l'ordonnance sur l'attribution d'organes;
 - b. puis à un patient de groupe sanguin 0 ou B, si le donneur est de groupe sanguin 0;
 - c. enfin, au patient qui attend la transplantation depuis le plus longtemps.

Die Herztransplantation: Die Entnahme des Herzens

Durch den Hirntod fallen zentrale Regulationsmechanismen aus. Es kommt unter anderem zum Absinken der Serumspiegel von Insulin, Kortisol und des Schilddrüsenhormons Thyroxin. Eine Substitution dieser Hormone kann gelegentlich nebst adäquater Volumenzufuhr und Erhaltung der Körpertemperatur des Spenders zur Stabilisierung des Kreislaufes beitragen. Werden über längere Zeit grosse Mengen an kreislaufaktiven Medikamenten benötigt und sieht man bei der *Echokardiographie* eine deutliche Einschränkung der Pumpleistung des Spenderherzens, sollte man von einer Entnahme absehen. Als weitere *Kontraindikationen* für die Organentnahme gelten *maligne Erkrankungen* des Spenders (mit Ausnahme von Hirntumoren) sowie generalisierte Infekte wie zum Beispiel HIV und Hepatitis.

Wegen des Spendermangels haben viele Transplantationszentren die Spenderkriterien schrittweise gelockert:

Es ist heute üblich, ältere Spenderherzen für ältere (60- bis 65-jährige) Empfänger zu verwenden. Es ist international anerkannt, bei Spendern über 40 Jahren vor der Explantation eine *koronare Angiographie* des Spenderherzens anfertigen zu lassen. Bei der Multiorganentnahme müssen vorerst die Abdominalorgane (Leber, Pancreas, Nieren) präpariert werden. Dann erst erfolgt die Entnahme des Herzens. Wichtig ist in dieser Hinsicht auch die sorgfältige intensivmedizinische und anästhesiologische Betreuung eines Multiorganspenders, um potenziell gefährliche Organschäden kurz vor oder während der Entnahme zu verhindern.

Il est dans ce domaine également important de surveiller de près tout donneur d'organes multiples sur le plan de la médecine intensive et en anesthésiologie, afin d'éviter aux organes des dommages potentiellement dangereux juste avant ou pendant le prélèvement.

Grundsätzlich muss vor Beginn der Organentnahme nochmals die Richtigkeit der Blutgruppe sichergestellt werden. Dann kann die Entnahme des Herzens beginnen. Sie wird durch eine typische *Längsinzision* des Brustbeines durchgeführt. Eine letzte Inspektion der Herzkranzgefäße und der Kontraktibilität beider Herzkammern findet unmittelbar vor der Entnahme statt. Das Herz wird durch das Abklemmen der Hauptschlagader aus dem Kreislauf getrennt und mit einer Schutzlösung für die bevorstehende Transportzeit stillgelegt und geschützt.

Le cœur est séparé du reste de l'appareil circulatoire par clantage de l'aorte et il est entreposé et protégé pour le transport dans une solution de protection.

Diese Schutzlösungen senken die Konzentration von Natriumionen an der Zellmembran und verhindern so die *Membrandepolarisation*; dies führt zu einer elektromechanischen Entkoppelung. Einzelne Konservierungslösungen werden durch Aminosäuren (Tryptophan, Glutamat und Aspartat) angereichert, um die schützende Wirkung in den Zeitgrenzen zu optimieren. Anschliessend wird das Herz unter besonderer Berücksichtigung der zu schonenden Strukturen für die gleichzeitige Lungen- und Leberentnahme (Belassen der Einmündung der Lungenvenen und der unteren Hohlvene) sorgfältig entfernt.

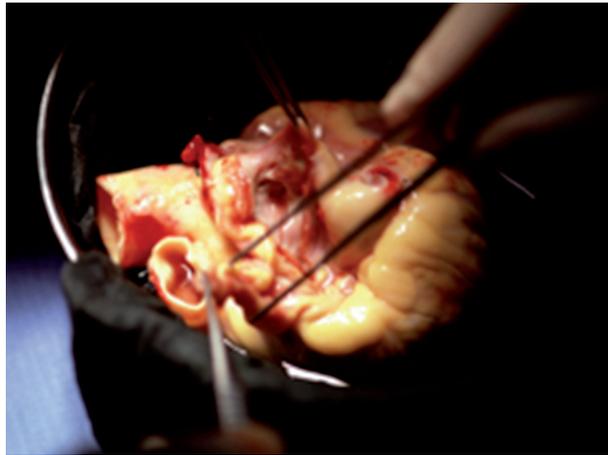


Abb. 3:
Spenderherz bereit zur Transplantation

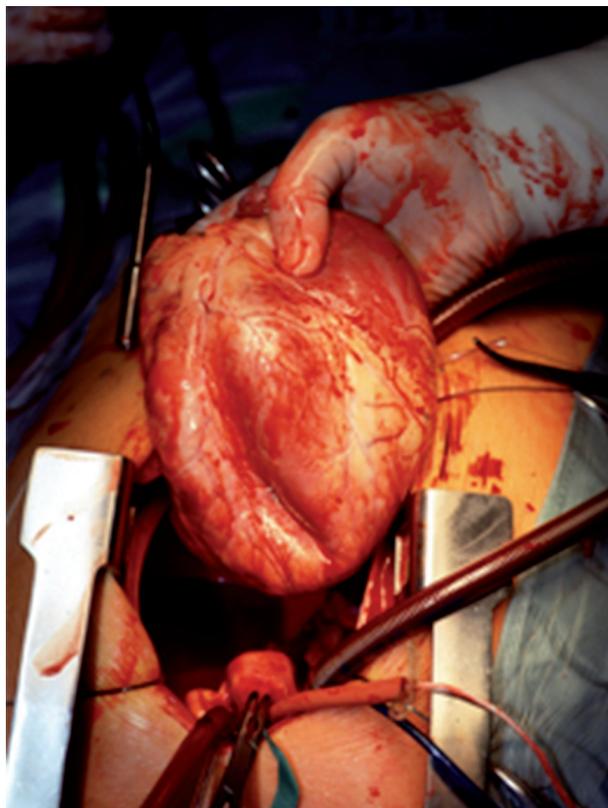


Abb. 4:
Entfernung des massiv erweiterten kranken Herzens

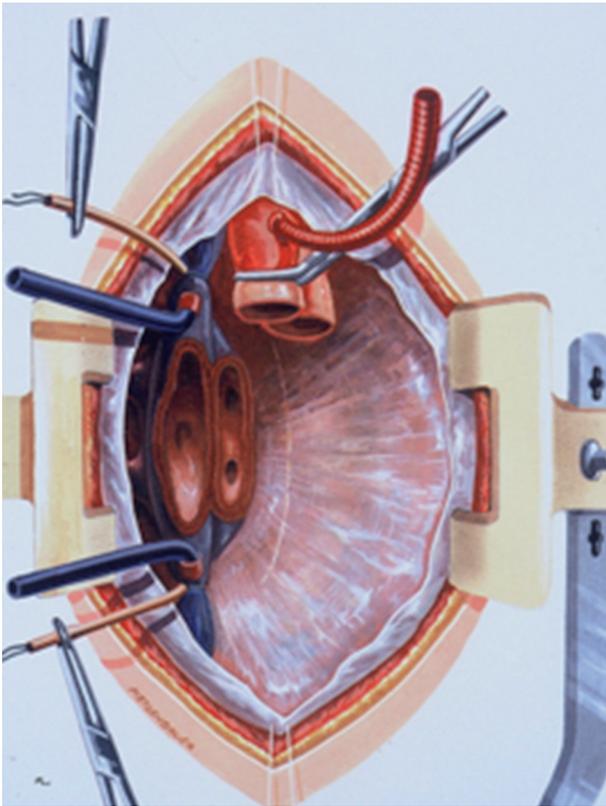


Abb. 5:
 Leerer Herzbeutel nach Entfernung des kranken Herzens; es bleiben Teile der Vorhöfe (links im Bild) und Manschetten der grossen Gefässe (oben) für die Annahrt des Spenderherzens. (Mit freundlicher Genehmigung des Verlags Schulz, Kempfenhausen, BRD)

Für den Transport wird das Organ dreifach in sterile, mit kalter Konservierungslösung gefüllte Plastikbeutel eingepackt. Die endgültige Lagerung erfolgt in einer Kühlbox, die mit Eiswürfeln gefüllt ist. Die Perfusion mit einer kardioplegischen Lösung (in der Regel Celsior oder Cardioplexol) ermöglicht *Ischämiezeiten* von bis zu 4–5 Stunden, was erlaubt, Organe von europäischen Grenzstaaten zu akzeptieren. Im Allgemeinen aber gilt der Grundsatz: die *Ischämiezeit* des Spenderherzens ist so kurz wie möglich zu halten.

Pour le transport, l'organe est emballé trois fois dans des poches en plastiques stériles remplies de solution de conservation. Le stockage final se fait dans une glacière remplie de glaçons. La perfusion avec une solution cardioplégique (le plus souvent Celsior ou Cardioplexol) assure une protection du cœur pour une période d'ischémie allant jusqu'à 4–5 heures et permet d'accepter des organes de pays européens voisins. Le principe suivant est cependant généralement admis : il convient de réduire au minimum le temps d'ischémie du cœur prélevé.

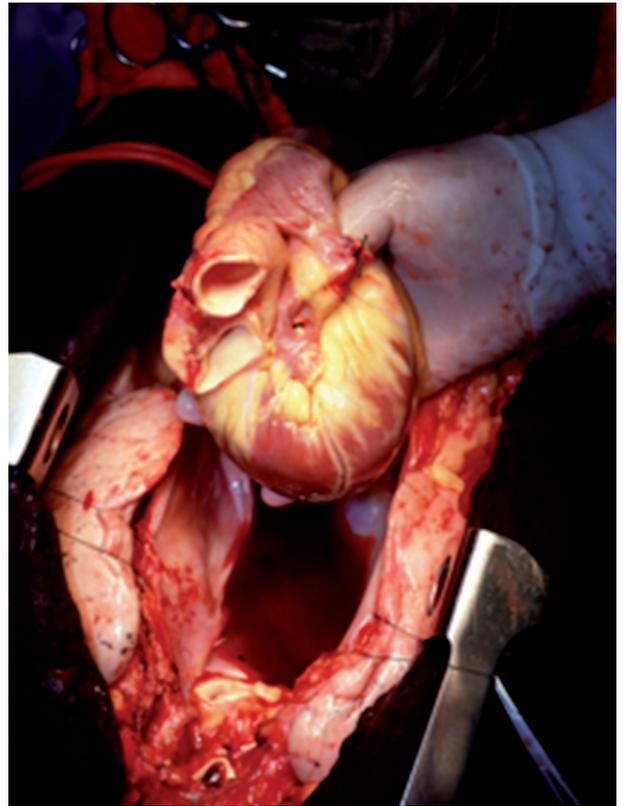


Abb. 6:
 Hineinbringen des Spenderherzens in die Brusthöhle

Die orthotope Implantationstechnik

Dieser Eingriff beim Empfänger findet ebenfalls durch eine *Längsinzision* des Brustbeines statt. Zuerst müssen die grossen ab- und zuführenden Gefässe (Hauptschlagader und beide Hohlvenen) mit einer entsprechenden Kanüle versehen werden. Dies erlaubt, die Kreislauf-funktion des Empfänger-patienten mit der Herz-Lungenmaschine zu übernehmen und das kranke Herz vollständig zu entlasten. Sodann beginnt die Entfernung des Empfängerorgans unter Belassen der Hinterwand des linken Vorhofes, eines Stumpfes der oberen und unteren Hohlvene und einer Manschette aus der Haupt- und Lungenschlagader für das spätere Einnähen des Spenderorgans.

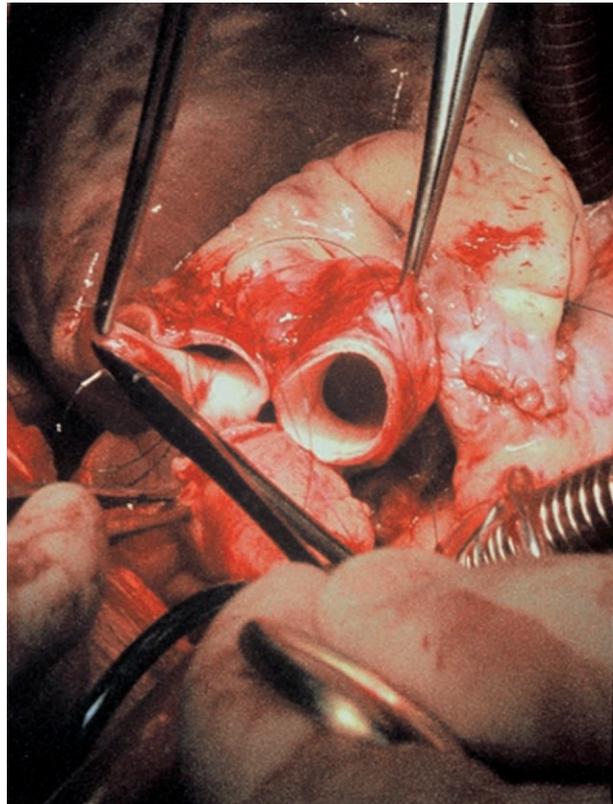
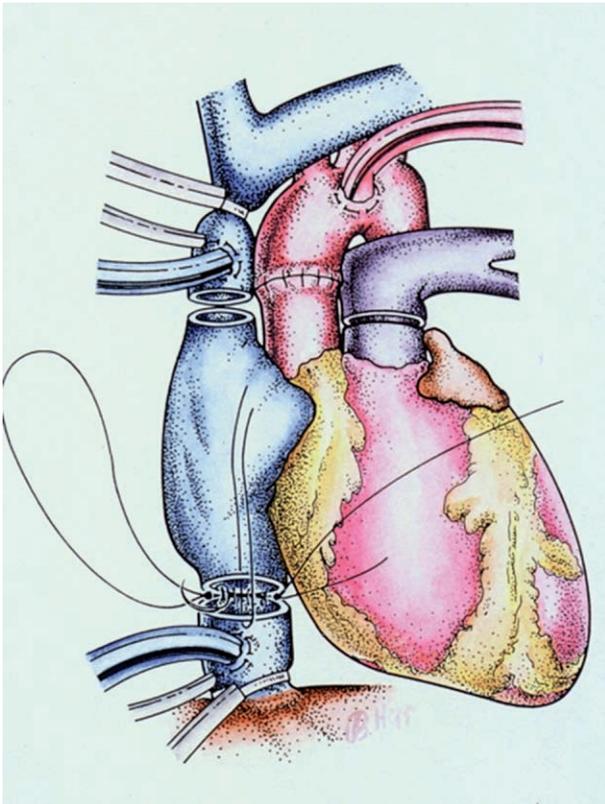


Abb. 7:
Schematische Darstellung der Herztransplantation (links) mit den Nahtstellen an den Hohlvenen, der Aorta und der Lungenarterie. Die Naht des linken Vorhofes ist versteckt hinter dem Herzen. Rechts: Zustand unmittelbar vor Anlage der Naht der Spender- und Empfänger-Aorta.

Die Transplantation des Herzens beginnt mit der Vereinigung der linken Vorhöfe mit einer fortlaufenden Naht aus Polypropylenmaterial. Anschließend erfolgt die Naht der oberen und der unteren Hohlvenen. Das Implantationsverfahren endet mit der End-zu-End-Verbindung der Arteria pulmonalis (Lungenschlagader) und der Aorta (Hauptschlagader), die auf die entsprechende Länge angepasst wurden.

La transplantation du cœur commence par la suture de l'oreillette gauche par une surjet continu de fil monofilamenteux de polypropylène. Ensuite s'effectue la suture des veines caves. La transplantation se termine par une suture termino-terminale de l'artère pulmonaire et de l'aorte préalablement ajustées à la longueur appropriée.

Das Herz muss anschliessend sehr sorgfältig entlüftet werden.

Vor Freigabe der Blutzirkulation in die Koronararterien des Spenderherzens werden in der Regel 500 mg bis 1000 mg *Methylprednisolon* intravenös verabreicht, um allfällige allergische oder immunvermittelte Reaktionen des *Endothels* der Herzkranzgefässe des Spenderorgans auf das «fremde» Blut

des Empfängers abzuschwächen. Es werden provisorische Schrittmacherdrähte an Vorhöfe und Kammer des transplantierten Organs angelegt und das soeben verpflanzte Herz wird mindestens noch 30 bis 60 Minuten mit der Herz-Lungenmaschine unterstützt. Bis zur Entwöhnung von der Herz-Lungenmaschine müssen beide Herzkammern eine gute Kontraktilitätskraft aufweisen. Erst zu diesem Zeitpunkt kann die Unterstützung durch die Maschine vollständig sistiert werden. In seltenen Fällen bleibt die Pumpkraft des soeben transplantierten Herzens zu schwach, um die Kreislauffunktion zu übernehmen. Man spricht von einem primären Transplantatversagen, einer der gefährlichsten Komplikation der Herztransplantation. Die Ursache kann mannigfaltig sein: eine zu lange *Ischämiezeit* (bedingt durch einen langen Transport) oder eine unsichtbare Schädigung des Herzmuskels beim Hirntod des Spenders. Erholt sich die Pumpleistung des Transplantates nicht innert zwei Stunden, muss gelegentlich das verpflanzte Organ durch ein mechanisches Kreislaufsystem bis zur Erholung einige Tage unterstützt werden. In äusserst kritischen Situationen kommt allenfalls eine Re-Transplantation in Frage. Die Resultate eines solchen Verfahrens sind jedoch schlecht.

Transplantation nach Einsatz von herzunterstützenden Systemen

Grundsätzlich ist eine Transplantation nach Implantation eines Herzunterstützungssystems technisch schwieriger und meistens risikoreicher.

Verwachsungen nach Implantationen von herzunterstützenden Systemen können sehr derb sein und sind gelegentlich sehr schwer zu lösen. Es hilft deshalb bei Implantation von Kunstherzen künstliche Membranen aus Gore-Tex zu verwenden, die hinter dem Brustbein einen gewissen Schutz zu den Herzstrukturen und zu den Schläuchen des Kunstherzsystems gewähren. Nach Entfernung des gesamten Systems (künstliche Kammer und ihre Verbindungsschläuche) wird die Implantation des neuen Herzens in der oben beschriebenen Technik vorgenommen.

Herztransplantation im Kindesalter

Die Indikation zu einer Herztransplantation im Kindesalter beruht meistens auf einer primären sogenannten *dilatativen Kardiomyopathie* (schwere Abschwächung der Pumpkraft eines massiv erweiterten Herzmuskels), auf einer Herzmuskelentzündung (z.B. virale *Myokarditis*) oder seltener auf einem schweren angeborenen Herzfehler vor oder gelegentlich nach einem palliativen oder korrekativen Eingriff. Bei einigen dieser Probleme stellt die zunehmende Abschwächung der rechten Kammer, die als Kammer des grossen Kreislaufs funktionieren muss (z.B. bei der *Transposition* der grossen Gefässe und der atrialen Korrektur) oder die Abschwächung der linken Kammer infolge *Myokardinfarkt* wegen Fehlabgängen der Koronararterien die Indikation für eine Herztransplantation dar. Eine weitere Indikation stellt die univentrikuläre Zirkulation dar; diese kleinen Patienten haben in der Regel eine dominierende Herzkammer, während die zweite viel zu klein entwickelt ist. Diese sehr komplexe Gruppe von Herzfehlern umfasst eine Vielzahl von Diagnosen.

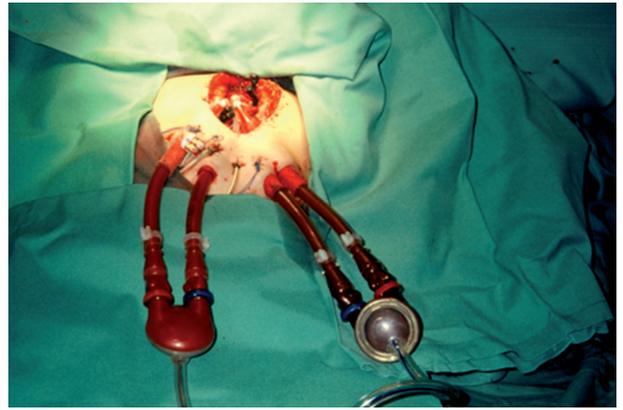


Abb. 8:
Kreislaufunterstützung mit biventrikulärem System bei einem Kleinkind nach Herzversagen wegen viraler Myokarditis



Abb. 9:
Miniaturisierte Zentrifugalpumpe (schwarz im Mittelfeld) und künstliche Lunge (unterhalb der Pumpe) zur sogenannten extrakorporalen Membranoxygenation nach Herzkreislaufversagen

Postoperative Behandlung

Die *immunsuppressive* Therapie ist nach einer Herztransplantation trotz grosser Fortschritte in den letzten 35 Jahren immer noch mit pharmakologischen Nebenwirkungen, Interaktionen und Komplikationen (Infekte, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Tumoren, um nur die wichtigsten zu erwähnen) verbunden.

La thérapie immunosuppressive après une transplantation cardiaque, malgré de grands progrès au cours des dernières 35 années, donne toujours lieu à des effets secondaires, des interactions et des complications pharmacologiques (infections, hypertension artérielle, insuffisance rénale, tumeurs, pour ne mentionner que les plus importants).

Bis vor etwa 10–15 Jahren bestand die standardisierte Dreifach-Immunsuppression nach einer Herztransplantation aus *Cyclosporin A*, *Azathioprine* und *Prednison*. Häufig wurde eine sogenannte *Induktionstherapie* unter Verwendung von Antikörperpräparaten wie *polyklonalen Antithymozytenglobuline* oder *OKT3* durchgeführt. Zur *Induktionstherapie* wird heute weltweit am häufigsten *Thymoglobulin* eingesetzt, ein polyklonales Immunglobulin, das die zirkulierenden *T-Lymphozyten* herabsetzt. Das durch die Immunisierung von Kaninchen gewonnene Antikörperserum hat allerdings Nachteile; es kann zu akuten allergischen Reaktionen und zu einem Wirkungsverlust durch Anti-Antikörper-Bildung kommen. Daneben wurden zwei spezifischere Antikörperpräparate entwickelt, die gegen *Interleukin-2-Rezeptoren* gerichtet sind und wenig bis keine Gegenreaktionen auslösen. *Basiliximab* (*Simulect*, *Novartis*) ist ein *chimärischer* (Mensch/Maus) Immunglobulin-G1-Antikörper und *Daclizumab* (*Zenapax*, *Roche*) ist ein humanisierter Antikörper, der direkt vor und bis zwei Monaten nach Transplantation insgesamt fünfmal verabreicht wird.

Die langfristige *Immunsuppression* basiert nach wie vor hauptsächlich auf *Calcineurininhibitoren*. Ihre wesentliche Wirkung besteht in der Hemmung der Produktion von *Interleukin 2* in der frühen Phase der Aktivierung von T-Zellen, womit deren *Proliferation* verhindert wird. Neben dem oben erwähnten *Cyclosporin A* (*Sandimmun*, *Novartis*), wird seit ca. 15 Jahren *Tacrolimus* (*Prograf*, *Astellas*) verwendet. *Tacrolimus* wirkt stärker *immunosuppressiv*, verursacht weniger arterielle *Hypertonie* und *Hypercholesterinämie*. Beide Medikamente sind vergleichbar *nephrotoxisch*.

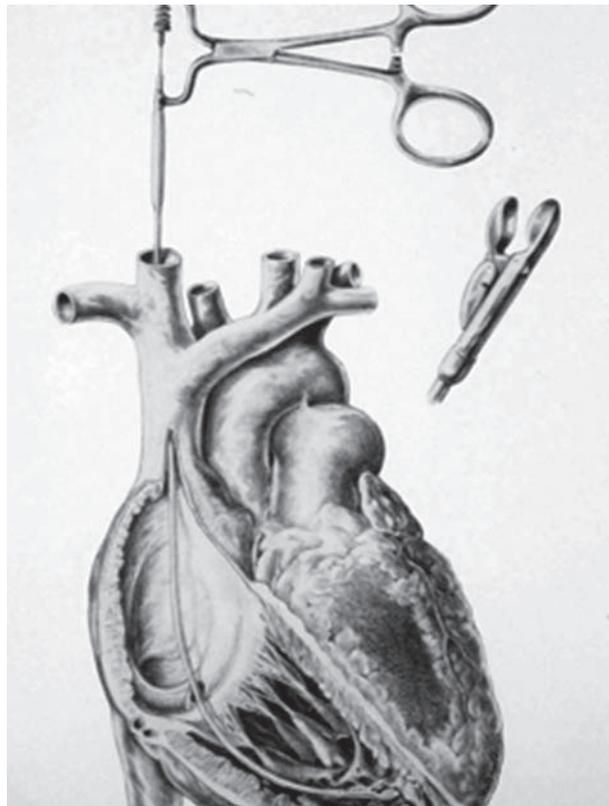


Abb. 10: Prinzip der Herzmuskelbiopsie zur Untersuchung einer allfälligen Abstossung. Mit einem feinen Katheter (armiert mit einer Biopsiezange) wird durch eine Halsvene, Herzmuskelgewebe aus der rechten Kammer entnommen und histologisch untersucht.

Die sogenannten *Antimetaboliten* stellen einen weiteren wichtigen Baustein der medikamentösen *Immunsuppression* dar. Das seit sehr langer Zeit verwendete *Azathioprin* wurde inzwischen durch die *Mycophenolsäure* abgelöst. Letztere hemmt selektiv die *Inosinmonophosphat-Dehydrogenase*, ein Schlüsselenzym der «de novo» *Purinsynthese*. Auch hier sind derzeit zwei *Mycophenolabkömmlinge* auf dem Markt: *Mycophenolat-Mofetil* (*CellCept*, *Roche*) und *Mycophenolat-Natrium* (*Myfortic*, *Novartis*). Die Dosierung dieser Medikamente erfolgt nach Messung der Blutspiegel beim Patienten.

Die neueste Entwicklung im Bereich der *Immunsuppressiva* umfasst die sogenannten *mTOR-Inhibitoren* («mammalian target of rapamycin»). Es handelt sich dabei um *lipophile Makrolidantibiotika*, die eine Progression aus der G1- in die S-Phase des Zellzyklus verhindern, ohne Einfluss auf die *Interleukin-2-Synthese* zu spielen. Dieser Effekt ist allerdings nicht spezifisch für die *Lymphozyten*, sondern betrifft alle *proliferierenden Zellen*, was z.B. zu Wundheilungsstörung führen kann. Auf dem Markt erhältlich sind zwei Derivate: *Rapamycin* (*Sirolimus*, *Wyeth Ayerst*) und das halbsynthetische Präparat *Everolimus* (*Novartis*), welches sich durch eine deutlich kürzere

Halbwertszeit unterscheidet. Diese Medikamentengruppe ist ebenfalls nicht frei vor Nebenwirkungen, auch wenn sie bezüglich *Allograft-Vaskulopathie* (sich an den Koronararterien manifestierende «chronische Abstoßung») und Tumorenhäufigkeit Vorteile aufzuweisen scheint.

Aufgrund der potenten Kombinationsmöglichkeiten der neuen Substanzen kann heute bei vielen Patienten auf die Gabe von *Steroiden* bereits etwa 6 bis 12 Monate nach der Transplantation verzichtet werden. Vor allem Kinder, die von den Nebenwirkungen der Steroide besonders betroffen sein können, profitieren von dieser Massnahme. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es heute keine standardisierte *Immunsuppression* mehr gibt. Vielmehr wird individuell, im Sinne einer «tailored therapy», basierend auf dem Alter und den Vorerkrankungen des Patienten sowie dem Zeitraum nach der Transplantation entschieden, welche Kombination den höchsten Nutzen und die geringsten Nebenwirkungen hat. Die Nebenwirkungen der *Immunsuppressiva* bleiben nach wie vor eine grosse klinische Herausforderung.

Nach einer Transplantation müssen zudem noch Medikamente zur Infektprophylaxe, zur Abschwächung von Nebenwirkungen und zur Behandlung von vorbestehenden Erkrankungen (z.B. Diabetes, Hypertonie) verabreicht werden. Pilzinfektionen im *gastro-intestinalen Trakt* müssen durch wirksame Antimykotika bekämpft werden. Darüber hinaus erhalten alle transplantierte Patienten eine Prophylaxe gegen den opportunistischen Keim *Pneumocystis* mittels Cotrimoxazol. Bei *Zytomegalie* positiver Spender-Empfänger-Konstellation wird in der ersten Woche Gancyclovir verabreicht. Zur medikamentösen Langzeittherapie gehören auch die *Statine* (*HMG-CoA-Reduktase-Hemmer*), die effektiv den Spiegel vom Gesamt-Cholesterin und des *LDL*-Anteils senken und auf die Entwicklung der sogenannten *Transplantatvaskulopathie* einen günstigen Effekt bewirken, so dass sie zu einem signifikant verbesserten Überleben nach Herztransplantation beitragen.

Die Überlebensraten nach einer Herztransplantation liegen international bei ca. 80 % nach einem Jahr, bei 70 % nach fünf Jahren und bei 55 – 60 % nach zehn Jahren. Als Vergleich soll die Statistik von Patienten, die in den letzten 15 Jahren in Bern transplantiert wurden, gegeben werden; nach einem Jahr leben ca. 84 – 87 % der Patienten, nach 5 resp. 10 Jahren leben 80 %, resp. ca. 72 % der Patienten.

Sur le plan international, les taux de survie après une transplantation cardiaque sont d'environ 80 % après une année, de 70 % après

5 ans, de 50 – 60 % après 10 ans. En comparaison, il convient de présenter la statistique des patients opérés dans les 15 dernières années à Berne : après une année, 84 à 87 % des patients sont en vie, après 5 et 10 ans, 80 % et 72 % des patients respectivement.

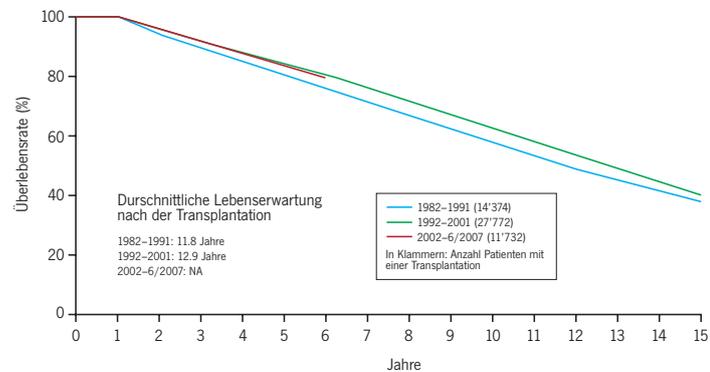


Abb. 11: Überlebensrate in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Transplantation *J Heart Lung Transplant* 2009;28:989

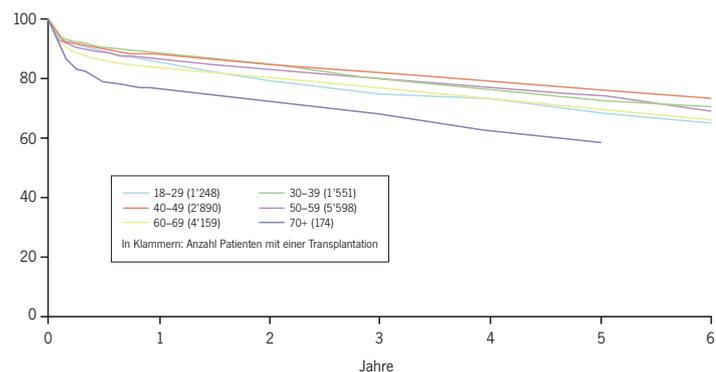


Abb. 12: Überlebensrate in Abhängigkeit des Alters bei der Transplantation *J Heart Lung Transplant* 2009;28:989

Mechanische Kreislaufunterstützung und das total implantierbare Kunstherz

Assistance circulatoire mécanique et cœur artificiel entièrement implantable.

Da seit Jahren das Angebot an Spenderherzen rückläufig ist, die Zahl der Transplantationskandidaten aber eher steigt, werden die Wartezeiten immer länger. In dieser angespannten Situation ist es naheliegend, dass immer intensiver nach therapeutischen Alternativen gesucht wird und die Bedeutung von mechanischen Herz- und kreislaufunterstützenden Systemen an Bedeutung gewonnen haben. Gegenwärtig wird zunehmend an miniaturisierten, voll implantierbaren Geräten gearbeitet, denn ausser hoher technischer Zuverlässigkeit und Effektivität sollen diese Geräte den Patienten auch eine annehmbare Lebensqualität ermöglichen. Mit den neueren Systemen ist nach einer Hospitalisationszeit von drei bis vier Wochen sehr häufig eine ambulante Nachsorge möglich. Nebst dem kurzfristigen Einsatz zur Kreislaufunterstützung nach einer herkömmlichen Herzoperation und der klassischen Indikation als Überbrückungsoption bis zur Herztransplantation wird gegenwärtig dank der hohen Zuverlässigkeit dieser Systeme auch der langfristige Einsatz als echte Therapiealternative zur Transplantation (sogenannte «destination therapy») überprüft. Indikationen und Anwendung der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme und der Kunstherzen ist ein sehr komplexes Thema.

Etant donné que, depuis plusieurs années, l'offre de greffons diminue tandis que le nombre de patients candidats à la transplantation est plutôt en hausse, le temps d'attente se prolonge. Dans cette situation tendue, il est clair que la recherche d'alternatives thérapeutiques s'intensifie et que les systèmes mécaniques d'assistance circulatoire (appelés aussi quelques fois cœur artificiel) gagnent de l'importance. Actuellement, on travaille de plus en plus sur des appareils miniaturisés entièrement implantables, car ces appareils doivent, en plus d'une haute fiabilité technique et d'une grande efficacité, assurer aux patients une qualité de vie acceptable. Avec les systèmes les plus récents, les soins postopératoires ambulatoires sont souvent possibles après une hospitalisation de trois à quatre semaines.

Habituellement, l'usage de systèmes d'assistance circulatoire est à court ou moyen terme après une opération cardiaque traditionnelle ou alors comme indication classique en attente jusqu'à une transplantation. Actuellement, on examine aussi, grâce à sa haute fiabilité, l'utilisation à long terme de ce genre de

systèmes comme alternative thérapeutique réelle à la transplantation (dite « destination therapy »). Les indications et l'utilisation des systèmes d'assistance circulatoire mécaniques ainsi que les cœurs artificiels sont un sujet très complexe.

Bei einer Kreislaufunterstützung übernimmt, bzw. unterstützt eine mechanische Pumpe die Aufrechterhaltung des Kreislaufes. Die Unterstützung kann für kurze oder für lange Zeit erfolgen. Dabei wird die zum Körperkreislauf gehörende linke Kammer, die zum Lungenkreislauf gehörende rechte Kammer oder beide Kammern unterstützt. Das native Herz verbleibt dabei im Körper, im Gegensatz zu kompletten Kunstherzsystemen, bei denen es weitgehend entfernt werden muss, um Platz für die Ersatzkammer zu schaffen.

Geschichtlicher Abriss

Im Jahre 1966 gelang Michael Ellis DeBakey, einem US-amerikanischen Herzchirurgen, bei einer 37-jährigen Patientin mit Herzversagen nach einem Doppelklappeneingriff der Einsatz einer pneumatisch angetriebenen Pumpe während zehn Tagen. Die Patientin wurde erfolgreich von der Unterstützung entwöhnt und konnte das Spital später verlassen. Doch der initiale Wunsch nach der Entwicklung eines vollständigen Herzersatzgerätes war technisch sehr anspruchsvoll und nicht einfach zu realisieren. Aus diesem Grund setzte sich in den 1970er- und 1980er-Jahren zunächst die Herztransplantation durch.

Die zunehmende Verbreitung der Transplantation bei gleichzeitigem Mangel an Spenderorganen führte zunächst zur Entwicklung von Systemen, die es ermöglichten, die Patienten bis zum Termin einer allfälligen Herztransplantation zu überbrücken. 1984 berichteten Mediziner der Stanford University über die erste erfolgreiche Herztransplantation nach Einsatz eines Linksherzunterstützungssystems vom Typ Novacor. Anschliessend wurden andere Geräte entwickelt und 1994 erhielt das Heart Mate I als erstes linksventrikuläres Pumpsystem die FDA⁴-Zulassung als Überbrückung zur Transplantation.

Die ersten Herzunterstützungssysteme waren durch grosse, extrakorporelle Konsolen angetrieben (Abb. 14). Deshalb mussten die Patienten bis zur Transplantation im Spital verbleiben; zudem konnten sie nur beschränkt mobilisiert werden. Mitte der 1990er-Jahre wurden immer kleinere, portable Antriebskonsolen entwickelt, die es erlaubten, Patienten während der Überbrückungs-

4 FDA: Food and Drug Administration (US-amerikanische Zulassungsbehörde für Medizintechnik und Medizinprodukte)

phase und nach der Erholung von der Implantation nach Hause zu entlassen. Im Gegensatz zur ersten Generation von pulsatilem, meist pneumatisch angetriebenen Pumpen wurde später vermehrt an der Entwicklung nichtpulsatiler, miniaturisierter Rotationspumpen geforscht. Die erste Implantation einer solcher Pumpe (Micromed deBakey) erfolgte 1998 in Berlin. Heute ist die Überbrückungstherapie mit einer Kreislaufpumpe die häufigste Indikation zur Implantation von solchen Geräten. Die amerikanische REMATCH-Studie konnte nachweisen, dass Patienten mit einer mechanischen Herzunterstützung gegenüber denen mit ausgeschöpfter medikamentöser Behandlung einen deutlichen Überlebensvorteil aufweisen, sowohl nach einem wie nach zwei Jahren.

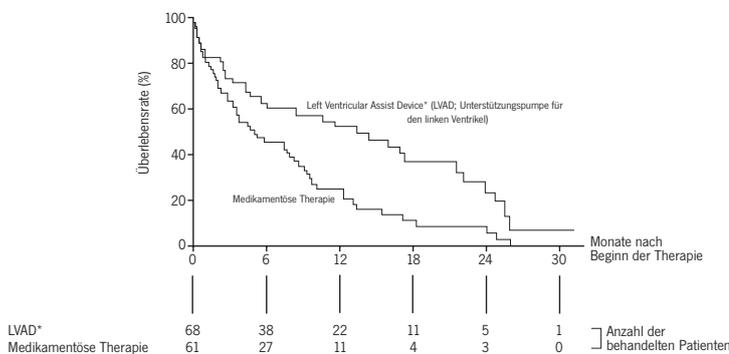


Abb. 13: Resultate der REMATCH-Studie zeigten, dass das Überleben mit einem kreislaufunterstützenden System besser ist als mit einer ausgeschöpften medikamentösen Therapie. *N Engl J Med* 2001;345:1435–1443.

In den letzten Jahren wurde die dritte Generation von Unterstützungssystemen in die Klinik erfolgreich eingeführt; es handelt sich dabei um kleinere Rotationspumpen, die ohne Lager und mit magnetisch gelagertem Rotor (ähnlich einer Schiffschraube) konstruiert sind. Diese Pumpen sind wartungsärmer und gleichzeitig weniger schädlich für Blutzellen, sodass einige bisher bekannte Komplikationen wie Hämolyse (Zerstörung von Blutzellen) und Thromboembolien (durch Gerinnselbildung) deutlich verringert werden konnten.

Neben der Entwicklung von Herzunterstützungssystemen bestanden weitere Bemühungen darin, ein vollständig implantierbares Kunstherz zu entwickeln. Pionierarbeit für das SynCardia (Name dieses Kunstherzens) wurde von Wilhelm J. Kolff, Don B. Olsen und Robert Jarvik geleistet. Anfang der 1980er-Jahre wurde das Jarvik-7, im Jahr 1991 umgetauft in CardioWest, bei einzelnen chronisch herzkranken Patienten in Salt Lake City eingesetzt. Von den weltweit 500 Patienten, bei denen das

System eingesetzt wurde, konnten 79% erfolgreich transplantiert werden. Das grösste Problem des Systems war bis vor kurzem die sehr grosse Antriebskonsole, die eine dauerhafte stationäre Behandlung der Patienten erforderte. Seit 2005 steht eine kleinere Konsole des Berlin ExCor zur Verfügung, welche die Mobilisierung der Patienten erlaubt.



Abb. 14: Behandlung eines jungen Patienten mit Multiorganversagen nach Herzinfarkt mit einem Unterstützungssystem der 1. Generation (grosse Konsole im Vordergrund).

Indikationen zur Herzunterstützungstherapie

Eine mechanische Kreislaufunterstützung ist indiziert bei Patienten mit sogenanntem fortgeschrittenem Herzversagen sowie bei Patienten mit einem akuten kardiogenen Schock unterschiedlicher Ursache, bei denen alle herkömmlichen Therapiemassnahmen (medikamentös, konventionell chirurgisch) ausgeschöpft worden sind.

Die möglichen Ziele einer Kreislaufunterstützung sind:

- Überbrückung bis zur Herztransplantation (bridge to transplant)
- Überbrückung bis zur Organerholung (bridge to recovery)
- Überbrückung bis zu einem definitiven Entscheid (bridge to bridge)
- Definitiver Organersatz (destination therapy oder Alternative zur Transplantation)

Das Ziel hängt unter anderem auch von der Dauer der zu erwartenden Überbrückungszeit.

Indications pour la thérapie d'assistance ventriculaire

Une assistance circulatoire mécanique est mise en place chez les patients présentant une défaillance cardiaque dite avancée ainsi que chez les patients ayant souffert d'un choc

cardiogénique aigu d'origine diverse et pour lesquels toutes les mesures thérapeutiques traditionnelles (médicaments, chirurgie conventionnelle) ont été épuisées.

Les buts possibles de l'assistance circulatoire mécanique sont:

- transition jusqu'à la transplantation cardiaque (bridge to transplant)
- transition jusqu'à la récupération de l'organe (bridge to recovery)
- transition jusqu'à la décision finale (bridge to bridge)
- remplacement définitif de l'organe (destination therapy ou alternative à la transplantation)

Bei Patienten im Endstadium einer chronischen Herzerkrankung (z.B. *dilatative, ischämische, valvuläre* oder angeborene Kardiomyopathie), bei denen im Prinzip eine Indikation zur Transplantation besteht, ist die Überbrückung zur Transplantation mit einer Kreislaufpumpe die häufigste Indikation. Sie ist gegeben, wenn eine drohende fortschreitende Schädigung anderer Organe (Leber, Nieren und Lungen) verhindert werden muss, und die entsprechenden Patienten medikamentös bereits ausgeschöpft therapiert worden sind. Die Erfahrung hat gezeigt, dass eine möglichst frühe Implantation den Erfolg der Therapie am ehesten garantiert. In der akuten Situation sind es vorwiegend Patienten mit einem sehr ausgedehnten *Myokardinfarkt* oder mit einer viralen *Myokarditis*, die im Sinne einer Überbrückungstherapie unterstützt werden. Für eine Überbrückung bis zu einer allfälligen Organerholung sind Patienten mit einem *Myokardinfarkt*, mit einer *Myokarditis*, mit einem Versagen des Transplantates sowie Patienten mit akuter, nicht anders beherrschbarer Abstossung nach der Transplantation oder einer *Intoxikation* und Patientinnen mit einer sogenannten *postpartalen Kardiomyopathie* qualifiziert.

Inwieweit sich das erkrankte Herz dank einer vorübergehenden Entlastung durch eine mechanische Unterstützung erholen kann, ist zurzeit noch nicht abschliessend geklärt. Insbesondere gibt es bis heute keinen Konsens über anerkannte Biomarkers, die den Erholungsprozess zuverlässig anzeigen. Zwar konnten Untersuchungen nachweisen, dass bei Langzeitunterstützung, bei der die linke Kammer komplett entlastet wird, ein *reverse Remodelling* eintritt, das gleichzeitig mit einer Verbesserung der Kontraktilität der linken Kammer einhergeht. Allerdings konnte ein *LVAD* bisher nur bei weniger als 10 % der Patienten mit *dilatativer Kardiomyopathie* erfolgreich und dauerhaft explantiert werden.

Bei der Überbrückung bis zur Überbrückung handelt es sich um Patienten, bei denen sich zum Zeitpunkt der Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung noch nicht endgültig abschätzen lässt, ob es sich um eine Überbrückung bis zu einer allfälligen Transplantation oder bis zur Erholung handeln wird. Die Mehrzahl dieser Patienten befindet sich im kardiogenen Schock und häufig erfolgt die Implantation eines Herzunterstützungssystems unter Reanimationsbedingungen. Diese Patienten benötigen im Rahmen der Notfallindikation primär eine effiziente kurzfristige Unterstützung durch ein schnell und einfach zu implantierendes Gerät. Häufig besteht zu Beginn der Therapie ein unklarer neurologischer Status infolge medikamentöser und mechanischer Reanimation. Durch die Unterstützung gewinnt man Zeit, um das Ausmass der Endorganschädigung und ein mögliches Erholungspotenzial des Herzens zu beurteilen.

Eine definitive Organersatztherapie (destination therapy) wird bislang überwiegend bei kranken Menschen angewendet, bei denen eine «bridge to transplant» Indikation besteht, die aber eine Kontraindikation zur Herztransplantation aufweisen, wie zum Beispiel höheres Alter, Unverträglichkeit einer immunsuppressiven Therapie aufgrund anderer Krankheiten, oder die erschwerende zusätzliche Krankheiten aufweisen. Die definitive Organersatztherapie ist gegenwärtig das ultimative Ziel der Weiterentwicklung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme. Der langfristige Erfolg wird wesentlich von den Technologiefortschritten dieser Systeme abhängig sein. Neueste Studienergebnisse zeigen eine zunehmende Verlässlichkeit der Pumpensysteme mit einer Einjahrüberlebensrate von bis zu 86 %; diese Ergebnisse sind mit den besten Resultaten nach einer Herztransplantation vergleichbar. Bereits in naher Zukunft mag diese Strategie für eine immer grössere Patientenzahl als echte Alternative zur Herztransplantation geeignet sein. Insbesondere im Hinblick auf die zunehmende Alterung der Gesellschaft ist gerade für Patienten älter als 65 Jahre eine Alternative zur Transplantation wünschenswert.

Une thérapie de remplacement d'organe (destination therapy) est jusqu'à présent le plus souvent utilisée pour des individus ayant une indication « bridge to transplant », mais qui ont une contre-indication pour une transplantation cardiaque, comme par exemple un âge avancé, une incompatibilité à une thérapie immunosuppressive à la suite d'autres maladies ou qui présentent des maladies concomitantes aggravantes. La thérapie définitive de remplacement d'organe est actuellement le but ultime du

développement des systèmes d'assistance circulatoire mécaniques. Le succès à long terme va surtout dépendre des avancées technologiques de ces systèmes.

Les résultats d'études récentes montrent une fiabilité croissante des systèmes d'assistance avec un taux de survie d'une année atteignant jusqu'à 86%; ces résultats sont comparables à ceux d'une transplantation cardiaque. Ce traitement pourrait être, pour un nombre croissant de patients, une réelle alternative à la transplantation et cela dans un futur proche. Etant donné surtout le vieillissement croissant de la société, une alternative à la transplantation pour les patients de plus de 65 ans est souhaitable.

Trotz grosser Anstrengungen, die Herzunterstützungsgeräte fortlaufend zu verbessern, kann es während einer kurz- oder langfristigen Unterstützung zu unerwünschten und gefährlichen Komplikationen kommen:

- Blutungen sind in der *perioperativen* Phase eine häufige Komplikation, da viele Patienten mit Blutverdünnung behandelt sind oder andere Gerinnungsstörungen aufweisen. Zudem können die Fremdoberflächenmaterialien der Systeme einen übermässigen Verbrauch an Gerinnungsfaktoren bewirken.
- Luftembolien sind verhältnismässig recht selten, können aber durch Luft hervorgerufen werden, die in der nativen Kammer oder im künstlichen *Ventrikel* eingeschlossen ist. Zusätzlich kann negativer Pumpendruck durch luftdurchlässige *Conduits* der Verbindungskanülen Luft ansaugen. Bei der Implantation muss ein besonderes Auge auf die ausreichende Entlüftung gerichtet werden.
- Neurologische Komplikationen und Thromboembolien: die Bildung von Blutgerinnseln kann durch den Kontakt von Blut mit den Fremdoberflächen des Pumpensystems oder durch unphysiologische Strömungsverhältnisse, die im Pumpensystem entstehen. Die eingesetzten Systeme sollten deshalb eine optimale Biokompatibilität und eine anti-thrombogene Oberfläche aufweisen. Neurologische Komplikationen treten relativ häufig auf und sind oft schwerwiegend. Zur Vorbeugung von Thromboembolien mit neurologischen Komplikationen ist die Einhaltung einer genügenden Blutverdünnung zwingend erforderlich.
- Infekte sind die häufigste Komplikation bei Patienten mit einem mechanischen Kreislaufun-

terstützungssystem. Chirurgische Wunden, wie die Pumpentasche oder die *perkutane* Zugänge zur Pumpe könnten sich entzünden und/oder infizieren. Derartige Infekte lassen sich nur durch komplett implantierbare Systeme deutlich reduzieren. Septische Komplikationen führen häufig zum Tod des Patienten in der frühpostoperativen Phase. Diese Infekte werden meistens durch den schlechten Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Implantation oder durch schwere Zusatzdiagnosen gefördert.

- Hämolyse: auch diese Komplikation ist vom Pumpendesign abhängig. Sie geht häufig auf die Scherkräfte zurück, denen die *Erythrozyten* bei ihrer Passage durch die Pumpe ausgesetzt sind. Ausserdem kann eine gewisse Winkelbildung zwischen den zu- und abführenden Kanülen und dem Pumpenkopf eine *Hämolyse* verursachen.

Glücklicherweise sind schwerwiegende technische Störungen von Herzunterstützungssystemen heutzutage selten. Der komplette Ausfall ist extrem selten. Häufigster Grund für das Auswechseln einer künstlichen Pumpe war nach unseren Erfahrungen die Gerinnselbildung oder Thrombose in der Pumpe.

Als Beispiele sollen nun einzelne Herzunterstützungssysteme und Kunstherzen summarisch vorgestellt werden.

Extrakorporales System CentriMag LVAD (Levitronics, Zürich)

Es handelt sich um eine Zentrifugalpumpe für den kurzfristigen Einsatz, also zur Organerholung oder bis zur Entscheidung einer weitergehenden Unterstützung, die mit magnetischer *Levitation* arbeitet. Das Design der Pumpe, die übrigens in der Schweiz entwickelt wurde, beruht auf einem lagerfreien Motor und kombiniert Antrieb, Lagerung und Rotorfunktion. Durch die Energie des Motors wird die Fliessgeschwindigkeit des Blutes erhöht und das Blut über die Rotationsachse des Rotors zum Pumpenausfluss gelenkt. Diese Pumpe eignet sich für Patienten im Schockzustand, im Herzkatheterlabor oder auf der Intensivstation; sie ist einfach zu implantieren, ermöglicht Pumpenflüsse bis zu 9 l/min. und hat ein geringes Hämolyserisiko. Ähnlich konstruiert wie das CentriMag LVAD sind zudem das Rotaflow von Maquet (Hirrlingen) und das TandemHeart von Cardiac Assist Inc, Pittsburgh. Letztere wird am häufigsten im Herzkatheterlabor von den Kardiologen *perkutan* über die Leistengefässe implantiert.



Abb. 15:
Kleine Zentrifugalpumpe mit Levitationseffekt

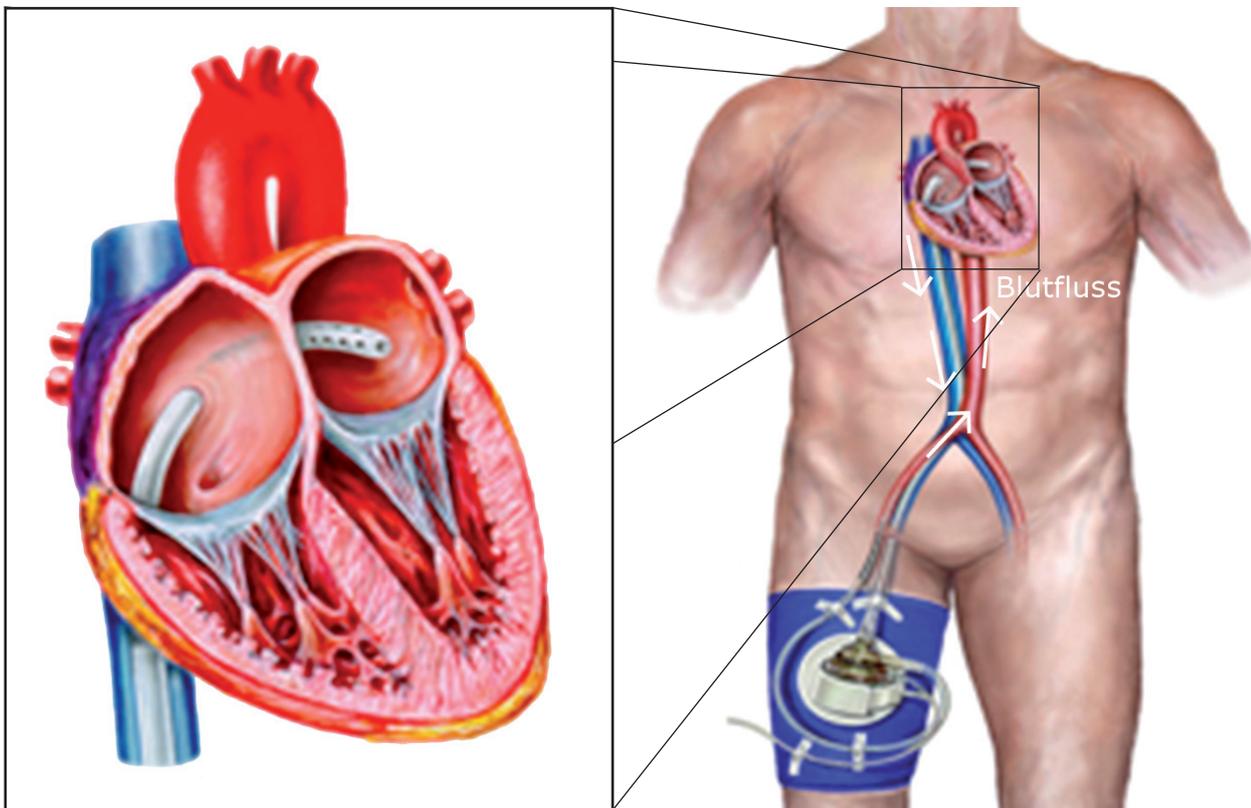


Abb. 16:
Detailbild links: Intrakardiale Lage der Kanüle im linken Vorhof (Das System wird durch das Vorseptum eingelegt).
Bild rechts: Das System wird durch die Leistengefäße eingeführt und die Pumpe liegt auf dem Oberschenkel des Patienten. Die Pumpe zieht das sauerstoffgesättigte Blut vom linken Vorhof durch die in die Oberschenkelvene eingesetzte Kanüle ab und leitet es in die Oberschenkelarterie, von wo es wieder die arterielle Zirkulation erreicht. Erfahrung in Bern bei über 80 Patienten.

Extrakorporales System Thoratec PVAD

Bei den extrakorporellen Systemen liegt die eigentliche Herz-Pumpe ausserhalb des Körpers und ist über Ein- und Ausfluss-*Conduits* intrathorakal mit dem Herzen des Patienten verbunden. Auch der Antrieb der Pumpen befindet sich ausserhalb des Körpers.

Das Thoratec PVAD kann als links- oder rechtsventrikuläres und als biventrikuläres System eingesetzt werden.

Système extracorporel Thoratec PVAD

Dans les systèmes extracorporels, la pompe même se trouve à l'extérieur du corps et elle est reliée au cœur du patient par une canule d'entrée et de sortie intra-thoracique. Le moteur de la pompe se trouve aussi à l'extérieur du corps.

Le Thoratec PVAD peut être utilisé comme système ventriculaire gauche ou droit ou comme système bi-ventriculaire.

Das Thoratec System wurde zu Beginn der 1980er-Jahre entwickelt und 1984 zum ersten Mal als erfolgreiche Überbrückung bis zur Transplantation eingesetzt. Als wesentliche Komponenten des Thoratec PVAD sind die Blutpumpen, diverse Kanülen und eine duale Antriebskonsole. Die Blutpumpe (auch künstliche Kammer genannt) wird auf der vorderen Bauchwand unterhalb des Rippenbogens platziert (Abb. 19). Die künstliche Kammer hat ein starres Aussengehäuse, in welchem eine weiche, glatte und nahtlose Pumpenkammer eingebettet ist. Dieser Blutsack besteht aus dem Polymer Thoralon, einem Polyurethanmaterial, das die Bildung von Blutgerinnseln verhindern soll, und die Belastungen dauerhaft verkraftet. Zwei mechanische Klappen bestimmen die Richtung des Blutflusses. Ein Sensor erkennt, wenn die Pumpe mit Blut gefüllt ist, und gibt der Konsole das Signal, das Blut aus der Pumpe in den Kreislauf auszuwerfen. Die Erfahrung bei unterschiedlichsten Patienten hat gezeigt, dass ein effektives Schlagvolumen von bis zu 65 ml erreichbar ist und bei einer Pulsrate von ca. 70 bis 100 pro Minute ein Herzminutenvolumen von 4 bis 7 l/min erzielt werden kann.

Die Füllung der Pumpe erfolgt über eine im Vorhof oder im *Ventrikel* gelegene Kanüle. Von der Pumpe wird das Blut über eine arterielle Kanüle in die Hauptschlagader und damit in den grossen Kreislauf geleitet. Das gleiche System kann bei Versagen der rechten Kammer auf der rechten Seite des Herzens eingesetzt werden.

Die Firma Thoratec hat auch ein implantierbares Thoratec IVAD auf dem Markt. Es besteht im Wesentlichen aus den gleichen Komponenten wie das PVAD System. Allerdings ist die implantierbare Pumpe kleiner, wiegt nur 339 g und besteht aus einem Titan-Gehäuse, das in der Hülle des grossen geraden Bauchmuskels (*Rectus abdominis*) gelagert wird. Eine ambulante Nachbehandlung der Patienten ist mit diesem System relativ schnell möglich.



Abb. 17:
Thoratec LVAD auf dem Vorbereitungstisch vor der Implantation. Luftfreie Füllung der Kammern.



Abb. 18:
Patient nach Einlage eines linksseitigen Thoratec-Systems wegen Kreislaufversagen nach Herzinfarkt. Dieser Patient wurde während 9 Monaten unterstützt bevor ein passendes Spenderherz verfügbar war.



Abb. 19:
Gleiches System für die intrakorporale Verwendung. Die Kammer wird in diesem Fall die Bauchdecke eingelegt.

Berlin Heart-Excor-System

Dieses System ist ein weiteres extrakorporelles System mit pneumatischem Antrieb. Es hat sich speziell bei Kindern bewährt, da die künstlichen Kammern in verschiedenen Grössen (10 bis 80 ml) für die individuellen Verhältnisse der Patienten erhältlich sind. Einfluss- und Ausflussklappen bestehen aus Polyurethan und sind ähnlich wie eine Aorten- oder Pulmonalklappe konstruiert. Der Einsatz erfolgt in der Regel wie beim Thoratec PVAD System, und kann links, rechts oder biventrikulär erfolgen, in Abhängigkeit der klinischen Situation.



Abb. 20:
6-jähriges Kind nach Implantation eines HeartWare LVAD. In der Tasche befindet sich die Batterie des Systems

Intrakorporale axiale Rotationspumpen

Mit den Rotationspumpen mit axialem Fluss entstand eine weitere Generation von implantierbaren Herzunterstützungssystemen. Die Grösse dieser Rotationspumpen konnte im Vergleich mit den bisherigen pulsatilen Systemen deutlich reduziert werden. Die Pumpen arbeiten nicht mehr mit einem pulsatilen Blutfluss sondern mit einem kontinuierlichen Fluss; das Konzept basiert auf dem Prinzip der Archimedes Schraube, die von einem rotierenden Impeller angetrieben wird. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zur ersten Generation der pulsatilen Systeme ist die Abwesenheit von Klappen zur Flussregulierung und von Ausweich-Kammern (als Windkesselfunktion). Ausserdem sind diese Geräte wesentlich leiser als die pulsatilen Systeme. Sie erlauben eine rasche Mobilisierung der Patienten und fast ausnahmslos eine anschliessende ambulante Langzeit-Nachbehandlung. Dadurch steigern sie die Lebensqualität der Patienten. Infektionen und Blutungen treten seltener auf als bei pulsatilen Pumpen.

Pompes rotatives axiales intracorporelles

Avec les pompes rotatives à flux axial est née une génération supplémentaire de systèmes d'assistance cardiaque pouvant être partiellement implantés. En comparaison avec les anciens systèmes pulsatiles, la taille des pompes à rotation a pu être nettement réduite. Les pompes ne travaillent pas avec un flux sanguin pulsatile, mais avec un flux continu; ce concept se base sur le principe de la vis d'Archimède, et est activée par un rotor. Une autre différence essentielle par rapport à la première génération des systèmes pulsatiles est l'absence de valves pour la régulation du flux et l'absence de chambres de compliance (effet Windkessel).

En outre, les appareils sont bien plus silencieux que les systèmes pulsatiles. Ils permettent une mobilisation rapide du patient et, pratiquement sans exception, un traitement ultérieur ambulatoire à long terme. Ils augmentent ainsi la qualité de vie des patients. Infections et hémorragies surviennent plus rarement qu'avec les systèmes pulsatiles.

MicroMed DeBakey LVAD

Diese Pumpe wurde in Zusammenarbeit mit der NASA entwickelt. Es handelt sich um eine miniaturisierte, elektromagnetisch betriebene Titanpumpe, die einen gleichmässigen, nichtpulsatilen Fluss erzeugt und etwa 100 g schwer ist. Im Innern der Röhre, durch die das Blut fliesst, befindet sich ein Metallzylinder mit einem Gewindengang. Aussen ist die Schraube von Elektromagneten umgeben, die ein schnelles rotierendes elektromagnetisches Feld erzeugen. Die Rotation wird auf den Metallzylinder übertragen. Bei einer Drehzahl von 8 000 bis 12 000 pro Minute kann ein Blutfluss von bis zu 6 l/min erreicht werden. Die Pumpe wird im *Perikard* zwischen der linken Kammer und der aufsteigenden Aorta implantiert. Der Vorteil des Systems besteht darin, dass eine Ultraschallsonde an der Ausflusskanüle direkt und kontinuierlich den Pumpenfluss misst. Leider wurde die Bildung von Blutgerinnseln am Rotor relativ häufig beobachtet, verbunden mit einer relativ hohen Komplikationsrate an neurologischen Ausfällen. Daher scheint der MicroMed als Gerät für eine «destination therapy» nicht geeignet.

HeartMate II

Das HeartMate II System wurde zum ersten Mal im Jahre 2000 klinisch verwendet. Bei den ersten Patienten traten schwere Komplikationen auf, meistens durch Bildung von Blutgerinnseln in der Pumpe selber. In den folgenden Jahren wurden das Pumpendesign und die Oberflächenkontaktstellen überarbeitet. Das neue System wurde 2003 eingeführt und seither wurde es an mehr als 1 500 Patienten weltweit angewandt. Auch diese Pumpe mit axialem Blutfluss wird elektrisch angetrieben. Die Pumpe wiegt 300 g und wird an der Spitze der linken Kammer angeschlossen; sie befindet sich in einem Titangehäuse und besteht aus einem einzigen sich drehenden Impeller, der bis zu 15 000 Umdrehungen pro Minute leisten kann und damit Blutflüsse bis zu 10 l/min. Die Drehung des Rotors leistet die Antriebskraft, mit der das Blut in den nativen Kreislauf bewegt wird. Die Leistung ist von der Drehgeschwindigkeit des Rotors und von der Druckdifferenz zwischen Eingang und Ausgang der Pumpe abhängig. Die Energieversorgung stammt entweder aus einer externen Stromquelle oder aus wiederaufladbaren Batterien. Auch das Heart Mate II ist relativ klein, arbeitet weitgehend geräuschlos und erlaubt eine schnelle Mobilisierung und selbstständige Versorgung durch den Patienten.

Dieses System ist unsere bevorzugte Pumpe für mittel- bis langfristige Unterstützungsperioden von einigen Monaten bis einigen Jahren.

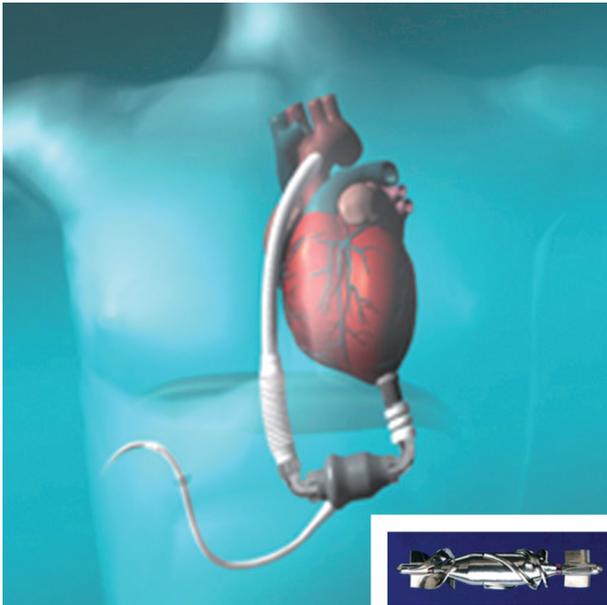


Abb. 21:
Heart Mate II System mit dem entsprechenden Impeller (kleines Bild). Das gesamte System kann in die Brusthöhle implantiert werden. Einzig muss die Stromversorgungsline aus den Körper (Bauchdecke) zur Batterie hinausgeführt werden.

Miniaturisierte Zentrifugalpumpen

Die neueste, dritte Generation von Herzunterstützungssystemen sind die miniaturisierten Zentrifugalpumpen. Sie arbeiten nichtpulsatil und sorgen für einen kontinuierlichen Blutfluss. Dieser ist jedoch nicht axial, da Ein- und Ausflusskanülen im 90° Winkel angeordnet sind. Ausserdem laufen sie mit einer geringeren Geschwindigkeit, d.h. mit geringeren Umdrehungsraten von 1 000 bis 2 500 pro Minute. Hauptvertreter dieser Gruppe sind das CorAide LVAD, das DuraHeart LVAD und VentrAssist LVAD sowie die Circulite Micro-Pumpe. Als Beispiel soll das HeartWare System, das in der Schweiz zum ersten Mal im Mai 2010 in Bern implantiert wurde, kurz vorgestellt werden. Die HeartWare Pumpe saugt das Blut aus der Spitze der linken Kammer ab und leitet es bei einer Geschwindigkeit von 2000 – 3000 Umdrehungen pro Minute in die Aorta weiter. Dank der passiven magnetischen Aufhängung des Impellers im Pumpenkopf entsteht keinerlei mechanische Berührung zwischen dem Impeller und dem Gehäuse. Der Durchmesser der Pumpe beträgt nur knapp 5 cm. Dies ermöglicht den Einbau innerhalb des Herzbeutels (im Brustkorb), auch bei kleineren Patienten (Körperoberfläche < 1.5 m², Gewicht < 50 kg).

Die Pumpe ist über eine relativ dünne Driveline, die durch den Muskel tunneliert wird, mit dem Controller verbunden. Sie verlässt den Körper im rechten oberen Quadranten des Abdomens.

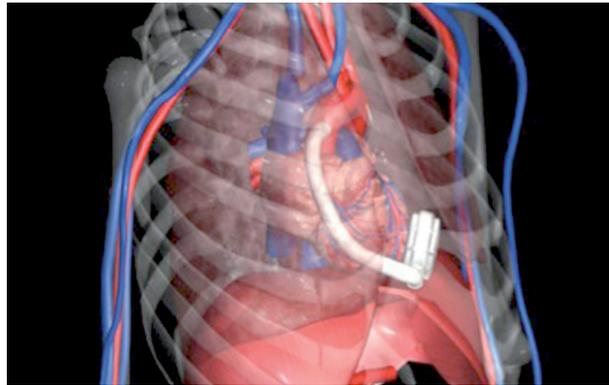


Abb. 22:
HeartWare Pumpe: Disposition im Thorax



Abb. 23:
HeartWare Pumpe: flaches Gehäuse. Oben im Bild Einlass in die Pumpe (befindet sich in der hinteren Kammer).

Das vollständige Kunstherz («total artificial heart»)

Mit einem vollständigen Herzersatzsystem besteht nur die Möglichkeit, beide Herzkammern zu unterstützen. Die Implantation eines solchen total implantierbaren Kunstherzens kann bei schwerem Versagen beider Herzkammern zum Beispiel nach ausgedehntem Herzinfarkt oder bei schwersten angeborenen Herzfehlern mit Hochdruck im Lungenkreislauf (Kontraindikation für eine Herztransplantation) diskutiert werden. Das SynCardia CardioWest-System ist das am häufigsten implantierte Kunstherz. Es besteht aus 2 Ventrikeln und 2 Vorhofmanschetten, die orthotop eingesetzt werden und somit das native Herz vollständig ersetzen können. Die Vorhofmanschetten werden mit der Rückwand der verbleibenden Vorhöfe (nach Entfernung des kranken Herzens) verbunden und die Ventrikel über Gefässprothesen mit der Aorta, resp. der Pulmonalarterie verbunden. Das CardioWest-System wird pneumatisch angetrieben und wurde bislang weltweit ca. 500 Mal eingesetzt. Die grosse Konsole verhindert eine rasche Mobilisierung des Patienten; deshalb steht ein mobiler Antrieb mit einer veränderten Version des BerlinHeart Excor zur Verfügung. Der hohe Durchfluss garantiert nicht nur eine gute Versorgung der Endorgane, sondern wäscht in gewisser Weise auch die Kontaktflächen des Systems, sodass durch eine geringe Stagnation kaum die Möglichkeit von Gerinnselbildung besteht.

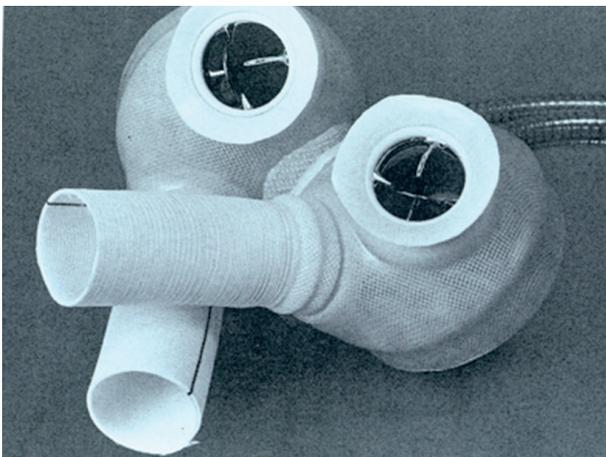


Abb. 24:
CardioWest; total implantierbares Herz

Obwohl die medikamentöse, kardiologisch-interventionelle und herkömmliche chirurgische Therapie für die Behandlung des fortgeschrittenen Herzversagens weiterhin Fortschritte macht, sind Herzunterstützungssysteme als Therapieoption fest etabliert und nicht mehr wegzudenken. Sie werden in den nächsten Jahren eine zunehmende Bedeutung erlangen.

Bien que la thérapie médicamenteuse, interventionnelle et traditionnelle pour le traitement de la défaillance cardiaque avancée fasse toujours des progrès, les systèmes d'assistance cardiaque sont fermement établis comme option de thérapie et on ne peut plus s'en passer. Leur importance va encore augmenter dans les années à venir.

Kosten einer Herztransplantation und alternativer Verfahren

Mit jeder Art der Organtransplantation müssen immer wieder ökonomische Aspekte der Transplantationsbehandlung selber, aber auch der konventionellen Behandlung (Weiterführung der herkömmlichen medikamentösen Therapie, Notwendigkeit von Hospitalisationen) diskutiert werden. Wenn die Kosten verschiedener Behandlungen verglichen werden (zum Beispiel Transplantation versus medikamentöse Therapie), müssen auch sekundäre ökonomische Konsequenzen einer bestimmten Behandlung (z.B. in Form von Arbeitsausfällen durch Krankheit und Spitalaufenthalt, Invalidität und Frühpensionierungen) berücksichtigt werden.

Unter Annahmen, die auf der aktuellen Literatur basieren, ergeben sich durch Herztransplantation Mehrkosten von ca. 30 000 bis 40 000 Franken pro Jahr Lebensverlängerung gegenüber allen anderen Therapiemöglichkeiten. Für die medikamentöse Behandlung der *Herzinsuffizienz* muss pro Jahr mit mindestens 25 000 Franken gerechnet werden, falls der Patient keiner anderen interventionellen oder chirurgischen Behandlung zugeführt werden kann. Dazu kommen Besuche beim Hausarzt und/oder Spezialisten zur regelmässigen Kontrolle der Einstellung, und Kosten, die bei Hospitalisationen wegen dekompensierter *Herzinsuffizienz* anfallen; durchschnittlich muss dafür pro Jahr mit rund 50 000 Franken gerechnet werden. Eine mechanische Unterstützung beträgt je nach System und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation mindestens 50 000 bis 300 000 Franken. Die Transplantationskosten werden für eine Herzverpflanzung mit einem Pauschalbetrag von 180 000 Franken abgegolten, wovon etwa die Hälfte vom Wohnkanton des transplantierten Patienten und die Hälfte von seiner Krankenkasse übernommen werden. Die medizinische Anschlussbehandlung (*Immunsuppression*, anti-infektiöse Prophylaxe, Abstossungsdiagnostik, prophylaktische Behandlung der Osteoporose, Einstellung von Hypertonie und Diabetes) verursachen bei unkompliziertem Verlauf Kosten in Höhe von ca. 25 000 Franken im ersten Jahr. Die letztgenannten Kosten nehmen aber langsam ab, je mehr Zeit nach der Operation verstreicht, da die Gefahr der Abstossung sich mit den Jahren verringert und auch die Infekte seltener werden. Dafür

müssen gelegentlich komplexe Anpassungen bei der medikamentösen Therapie und Abklärungen zum Ausschluss von Tumoren durchgeführt werden.

Auch unter der Berücksichtigung eines maximalen beruflichen Wiedereingliederungsanteiles von 60 % nach Transplantation erscheint eine kostenneutrale Finanzierung nicht möglich.

Zukunft

Die Herztransplantation wird wahrscheinlich auch in 10 bis 20 Jahren für eine kleine Anzahl von ausgewählten Patienten mit schwerster *Herzinsuffizienz* eine wichtige therapeutische Option darstellen. Sie ist jedoch gebunden an die Verfügbarkeit von Spenderherzen. Weiterhin wird nach wirksameren und besser verträglichen *immunsuppressiven* Medikamenten geforscht. Die Einführung von medikamentenbeschichteten Stents zur Vermeidung von Verengungen und Verschlüssen durch Narbenbildung oder Gerinnselbildung (mit Sirolimus- oder Everolimus-Beschichtung) ist übrigens ein Nebenprodukt der Transplantationsforschung. Die laufende Verbesserung und Minituriarisierung der Herzunterstützungspumpen (VADs) ist eingeleitet und wird wahrscheinlich künftig eine echte Alternative zur Herztransplantation sein.

Futur

Dans 10 à 20 ans, la transplantation cardiaque sera probablement toujours une option thérapeutique pour un petit nombre de patients sélectionnés ayant une insuffisance cardiaque très grave. Néanmoins, elle est liée à la disponibilité des greffons. La recherche de médicaments immunosuppresseifs plus efficaces et aux effets secondaires réduits se poursuit. L'introduction de stents enduits de médicaments (Sirolimus ou Everolimus) pour éviter les rétrécissements ou les occlusions dus aux cicatrices ou aux caillots de sang est un sous-produit de la recherche sur la transplantation. L'incessante amélioration et miniaturisation des pompes d'assistance cardiaque (VADs) est en cours et sera probablement une alternative réelle à la transplantation cardiaque dans l'avenir.

Breaking News aus dem Jahresbericht 2009 der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation

Einige Kernaussagen aus dem Jahresbericht 2009:

Die Indikation zur Herztransplantation und andere Charakteristika (Patientenprofil, Anteil von Patienten mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung vorgängig zur Herztransplantation, Ischämiezeit) wandelten sich in den letzten 10 Jahren. Das Alter der Spender nahm deutlich zu, das Gewicht der Empfänger wurde deutlich schwerer, zunehmender Anteil von Empfängern mit Diabetes und angeborenen Herzfehlern, längere Ischämiezeit zwischen Entnahme und Implantation und vermehrter Einsatz von linksventrikulären Herzunterstützungssystemen vor der Transplantation.

Die Überlebensrate hat sich in den ersten 12 Monaten deutlich verbessert. Der Bericht beziffert die Zeit, nach der die Hälfte der transplantierten Patienten am Leben sind auf 10 Jahre (und auf 13 Jahre für diejenigen Patienten, die das erste Jahr nach der Herztransplantation überlebt haben). Einzelne der grössten Risiken für die Sterblichkeit im ersten Jahr sind: die Notwendigkeit einer Kreislaufunterstützung, angeborene Herzfehler, Dialysepflichtigkeit oder mechanische Beatmung zum Zeitpunkt der Transplantation.

Für Patienten, die zwischen 2000 und 2003 transplantiert wurden und die das erste Jahr überlebten, wurden folgende Risikosituationen für die 5-Jahres Sterblichkeit identifiziert: Auftreten einer Transplantatvaskulopathie im ersten Jahr nach Verpflanzung, Retransplantation, vorbestehender Diabetes, Anzahl der behandlungsbedürftigen Abstossungsepisoden innerhalb des ersten Jahres und die koronare Herzkrankheit als Ursache der Herzinsuffizienz vor Transplantation.

Im Bereich der Immunsuppression: MMF ist das am häufigsten eingenommene Immunsuppressivum. Verglichen mit Cyclosporin A resultiert der Einsatz von Tacrolimus als primäres Immunsuppressivum in einem vergleichbaren Überleben, sowie einer signifikanten Reduktion von akuten Abstossungsreaktionen.

Ich danke

Prof. P. Mohacsi, Leiter des Bereiches Herzinsuffizienz und Transplantation, Klinik für Kardiologie des Inselspitals

Prof. H. U. Rothen, Stv-Chefarzt, Klinik für Intensivmedizin des Inselspitals

PD Dr. M. Stalder, Leitender Arzt, Klinik für Herz- und Gefässchirurgie des Inselspitals

für die Mitarbeit, die kritischen Diskussionen und die Hilfe bei der Verfassung des Manuskriptes.

Referenzen beim Autor

*Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. T. Carrel
Direktor der Universitätsklinik
für Herz- und Gefässchirurgie
Inselspital 3010 Bern*

Td 031-632 23 75

Fax 031-632 44 43

thierry.carrel@insel.ch

Glossar

- Allograft** — Transplantiertes Gewebe, wobei Organspender und Organempfänger zwei genetisch verschiedene Individuen derselben Spezies sind.
- Angiographie** — Ein diagnostisches Bildgebungsverfahren, das mit Hilfe von Kontrastmittel die Darstellung von Gefäßen ermöglicht.
- ACE-Hemmer** — Hemmstoffe des Angiotensinproduzierenden Enzyms (Angiotensin-Converting-Enzyme); siehe: *Angiotensin*. Medikamentengruppe, die den Blutdruck (Nachlast des Herzens) senkt und somit das Herz entlastet.
- Angiotensin** — Im Blut (aus einem Blutplasma-Protein) produziertes Peptid mit blutdrucksteigernder Wirkung.
- Angiotensin-Rezeptorenblocker** — Blutdrucksenkender Wirkstoff; verhindert die blutdrucksteigernde Wirkung des im Blutplasma produzierten Angiotensins (AT-Inhibitoren) an die Gefäße. Ähnliche Wirkung wie die ACE-Hemmer.
- Antimetabolit** — Substanz, die durch strukturelle Ähnlichkeit oder Bindungsvermögen normale Stoffwechselwege beeinträchtigt oder hemmt. Antimetabolite werden in der Medizin eingesetzt, um den Stoffwechsel, z.B. von Bakterien, Viren oder Krebszellen, zu stören und so zum Absterben zu bringen.
- Antithymozytenglobuline** — *Immunsuppressiv* wirkende, polyklonale Antikörper, gewonnen aus Blutserum von Tieren, die gegen T-Lymphozyten immunisiert werden. Sie werden mitunter als *immunsuppressiv* wirkende Mittel gegen Abstoßung von fremdem Geweben bei Organtransplantationen eingesetzt.
- Azathioprin** — Medikament, das die Abwehrreaktion des Körpers nach einer Organtransplantation unterdrückt. Azathioprine werden auch in der Behandlung verschiedener Erkrankungen angewendet, die mit einer Störung der Immunreaktion einhergehen. Azathioprin blockiert die Synthese von DNA und RNA und hemmt somit die Vermehrung der T- und B-Zellen.
- Calcineurininhibitoren** — Calcineurin ist ein Enzym, das im Zellkern von Immunzellen (T-Lymphozyten, Basophilen) über mehrere Schritte die Bildung wichtiger Entzündungsaktivatoren anregt. Die Hemmung der Calcineurininwirkung (Calcineurin-Inhibition) führt auf diese Weise zu einer verminderten Reaktion des Immunsystems.
- Chimärisch** — Chimäre nennt man in der Medizin und der Biologie einen Organismus, der aus genetisch unterschiedlichen Zellen bzw. Geweben aufgebaut ist und dennoch ein einheitliches Individuum darstellt.
- Conduit** — Ein medizinisch angelegtes künstliches oder biologisches Rohr (Gefässersatz) mit verschiedenen Funktionen, zum Beispiel Überbrückung einer missgebildeten Lungenarterie.
- Cyclosporin A** — Ciclosporin, auch Cyclosporin A, ist ein Arzneistoff, der aus den norwegischen Schlauchpilzen *Tolypocladium inflatum* (Gams) und *Cylindrocarpum lucidum* (Booth) isoliert wird. Die Substanz ist ein zyklisches Peptid, das aus elf Aminosäuren besteht. Ciclosporin unterdrückt die Immunabwehr, indem es das Enzym Calcineurin hemmt. Es wird vor allem in der Transplantationsmedizin verwendet, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden.
- dilatativ, dilatiert** — krankhaft oder künstlich erweitert, z.B. Herzmuskel
- Diuretika** — Wirkstoffe, welche die Harnausscheidung steigern.
- Echokardiographie** — Ultraschalluntersuchung des Herzens.
- Elektroenzephalographie (EEG)** — Registrierung des zeitlichen Ablaufs von elektrischen Potenzialen im Hirn.
- enddiastolisch** — Die Diastole ist die Füllungsphase des Herzens. Enddiastole ist die Phase am Ende der Füllung, also das Ende der Diastole. Während sich das Herz mit Blut füllt, entsteht dadurch im Herzen ein zunehmender Füllungsdruck. Dieser ist am Ende der Füllung bzw. Diastole am grössten und heisst enddiastolischer Druck.
- Endothel** — Zellschicht zur Innenauskleidung von Herz- und Blutgefäßen
- Erythrozyten** — rote Blutkörperchen
- evozierte Potenziale** — Die evozierten Potenziale stellen eine medizinische Untersuchungsmethode dar, mit deren Hilfe die Leitfähigkeit und

damit die Funktionsfähigkeit von Nervenbahnen getestet werden kann. Das Prinzip beruht auf einer Reizung eines Sinnesorgans oder peripheren Nervs und der Beobachtung des dadurch ausgelösten elektrischen Potenzials in verarbeitenden Regionen des Zentralnervensystems. Diese Untersuchung wird zur Reaktionsfähigkeit des Zentralnervensystems, z.B. zur Feststellung des Hirntodes, verwendet.

gastro-intestinaler Trakt — Magen-Darmtrakt

Hämolyse — Abbau bzw. Auflösung von roten Blutkörperchen (Erythrozyten). In der Folge davon kommt das freie rote Hämoglobin im Blutplasma vor.

Herzinsuffizienz — Herzschwäche, bei welcher der Herzmuskel nicht mehr eine ausreichende Bluttransportleistung erbringen kann.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer — Medikament, welches die Synthese des Cholesterins in Körperzellen hemmt und dadurch den Cholesterin-Blutspiegel deutlich reduziert. Ergänzend zum positiven Effekt auf den Cholesterinspiegel zeigt sich ein positiver Effekt auf die Gefäßinnenwände (Verminderung der Aktivität von Thrombozyten, Senkung entzündlicher Vorgänge in Atherosklerose-Bereichen, Plaque-Stabilisierung), weshalb es im Rahmen von Herz- und Gefässerkrankungen ebenfalls eingesetzt wird.

Hypercholesterinämie — Abnorm hoher Cholesterinspiegel im Blut.

Hypertonie — Bluthochdruck

Hypotonie, hypoton — Abnorm tiefer Blutdruck

Immunsuppression — Unterdrückung der Abstoßungsreaktionen durch einen Wirkstoff.

Immunsuppressivum — Medikament, welches die Aktivität des Immunsystems vermindert. Eine immunsuppressive Therapie wird u. a. angewendet, um die Abstoßungsreaktionen nach einer Organtransplantation zu kontrollieren.

Induktionstherapie — Vor der eigentlichen Transplantation oder unmittelbar danach wird gelegentlich eine sogenannte Induktionstherapie mit einem Antikörper oder mit *Anti-thymozytenglobulinen* durchgeführt, mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit einer akuten Abstoßung zu verringern. Während der ersten Phase nach der

Transplantation werden die Medikamente in hoher Dosierung verabreicht, später kann in aller Regel die Dosis reduziert werden.

Inosinmonophosphat-Dehydrogenasen — Enzyme, die sich am Aufbau der Ribonukleinsäure (Übersetzer der Erbsubstanz) beteiligen.

Interleukine — Zu den sogenannten Zytokinen zählende Peptidhormone, körpereigene Botenstoffe der Zellen des Immunsystems. Sie vermitteln die Kommunikation zwischen Leukozyten, aber auch anderen an der Immunreaktion beteiligten Zellen (z.B. Makrophagen). Interleukin 2 (IL-2) wird von den T-Zellen ausgeschüttet und wirkt positiv auf ihr Wachstum; es wurde in der Krebsimmuntherapie gegen metastasierende Tumore (z.B. Nierentumore) eingesetzt.

Interleukin-2-Rezeptoren — Proteinmoleküle an den Zielzellen des Interleukins 2, an die sich das Interleukin 2 bindet und dadurch seine Wirkung entwickelt.

Intoxikation — Vergiftung

Inzidenz — Neuerkrankungszahl (Inzidenzrate). Die Inzidenz gibt an, wie viele neue Krankheitsfälle in einer Population in einer gegebenen Zeit neu aufgetreten sind.

Ischämie — Erhebliche Verminderung oder völlige Unterbrechung der arteriellen Durchblutung.

Kardiomyopathie — Gruppe kausal-pathogener ungedeckter Herzmuskelkrankheiten, deren wesentliches Charakteristikum die Vergrößerung des Herzmuskels mit entsprechender Erweiterung der Herzhöhlen oder Verdickung der Herzwand ist.

Kardioplegische Lösung — Lösung, die in der Regel kaliumreich und kalt appliziert wird, um die Herzmuskelzellen zu lähmen und gleichzeitig von der Ischämie während eines Eingriffs zu schützen.

Katecholamine — Gruppe von Hormonen aus dem Nebennierenmark (Adrenalin)

Kontraindikationen — Situationen, die es verbieten, diagnostische oder therapeutische Maßnahmen wegen eines zu hohen Risikos für den Patienten durchzuführen.

koronar — Die Herzkranzgefäße betreffend

Kortikosteroiden — Gruppe von in der Nebennierenrinde gebildeten Steroidhormonen sowie chemisch verwandte synthetische Stoffe.

Kortisol — Hormon der Nebennierenrinde mit grossem Wirkungsspektrum an Körperfunktionen

Längsinzision — Mit einem chirurgischen Instrument durchgeführter Längsschnitt

LDL — Abkürzung für: Low Density Lipoprotein. Es handelt sich um schädlich wirkende, Cholesterin bindende Proteinmoleküle des Blutplasmas.

Levitation — Vermeintliche Aufhebung der Schwerkraft

lipophil — Eine Substanz mit hoher Löslichkeit in fettartigen Medien und in der Folge tiefer Löslichkeit in wässrigen Medien. (lipophil ist griechisch und bedeutet «fettliebend»).

LVAD — Abkürzung für: Left ventricular assist device. Gruppe von Kreislaufunterstützenden Systemen, die beim Versagen der linken Herzkammer angewendet werden.

Lymphozyten — Eine Subgruppe der weissen Blutkörperchen (Leukozyten).

Makrolidantibiotika — häufig verkürzt nur Makrolide genannt, sind eine relativ neue Klasse von Antibiotika aus der Stoffklasse der Makrolide. Sie wirken bakteriostatisch durch Hemmung der Proteinsynthese von Bakterien.

maligne Erkrankungen — Eine Erkrankung oder ein Krankheitsverlauf, der fortschreitend zerstörerisch wirkt und möglicherweise auch zum Tod des Patienten führen kann. Meistens wird der Begriff für krebsartige Erkrankungen verwendet.

Membrandepolarisation — Senkung des Membranpotenzials, das durch die unterschiedliche Verteilung von elektrisch geladenen Teilchen auf beiden Seiten einer Membran (z.B. Zellmembran) entsteht.

Methylprednisolon — Arzneimittel, das abschwellend und entzündungshemmend wirkt und unter anderem zur Behandlung von allergischen und Autoimmunerkrankungen, Hautkrankheiten sowie als Begleitmedikation in der Krebs- und Schmerztherapie eingesetzt wird.

mTOR-Inhibitoren — Die mTOR-Inhibitoren werden zum Schutz vor Transplantatabstossungen bei erwachsenen Patienten mit einem niedrigen bis mittelgradigen immunologischen Risiko eingesetzt.

Mycophenolsäure — Hochwirksames Immunsuppressivum

Myokard — Herzmuskel. Bildet den grössten Teil der Herzwand.

Myokardinfarkt — Herzinfarkt. Dabei handelt sich um ein Absterben (Infarkt) von Teilen des Herzmuskels (Myokard) auf Grund einer Durchblutungsstörung (Ischämie), die in der Regel länger als 20 Minuten besteht, in den meisten Fällen durch Blutgerinnsel in einer arteriosklerotisch veränderten Engstelle eines Herzkranzgefässes.

virale Myokarditis — Herzmuskelentzündung mit Viren

Neoplasie — Neubildung von Körpergewebe, welches durch Fehlregulationen des Zellwachstums (Tumoren) entsteht.

nephrotoxisch — Auf die Niere toxisch wirkend

Notfall-HTx — Notfallmässige Herztransplantation. In der Regel selten indiziert, weil mit hohem Risiko verbunden. Gelegentlich aber unumgänglich bei akutem Versagen eines Kunstherzsystems oder bei unbeherrschbarer Abstossung nach einer Herztransplantation.

OKT3 — Ältere Bezeichnung für einen monoklonalen Antikörper gegen das CD-3-Oberflächen-Antigen auf T-Lymphozyten, der zu deren raschen *Depletion* führt. Wird zur Immunsuppression, insbesondere zur Behandlung von akuten steroidresistenten Rejektionen eingesetzt. Wegen Zytokinfreisetzung nicht selten mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden

Orthotope Transplantation — Örtliche Übereinstimmung des transplantierten Organs im Körper des Organspenders und des Organempfängers (z.B. Herztransplantation), im Gegensatz zur isotypen Transplantation (Ort und Gewebe ist identisch, z.B. Inselzellentransplantation) und zur heterotopen Transplantation (keine örtliche Übereinstimmung, z.B. Nierentransplantation).

palliativ — Als palliativ werden im Allgemeinen die bestmöglichen medizinischen Massnahmen von kurativ nicht mehr behandelbaren Krankheiten bzw. angeborener oder erworbener körperlicher Defekte bezeichnet.

Perfusion — Durchfluss von Flüssigkeiten durch Organe, Gewebe und Gefässe. Wird oft als Synonym für Durchblutung verwendet.

Perikard — Herzbeutel

perioperativ — Die Zeitperiode vor, während und nach einer Operation

perkutan — Durch die Haut; bezeichnet in der Regel die Wirkrichtung (Applikationsform) von Medikamenten (aber auch Schadstoffen und Chemikalien) oder den Zugangsweg einer kathetertechnischen Intervention oder eines chirurgischen Eingriffs.

Pneumocystis — Erreger *Pneumocystis carinii* von Lungenentzündungen bei immunsupprimierten Patienten hervorgerufen wird.

polyklonal — Eine Zellpopulation (oder deren Produkte), die aus mehreren Vorläuferzellen hervorgegangen ist, wird als polyklonal bezeichnet. (Polyklonale Antikörper entstehen als Gemisch von aus verschiedenen B-Zellen produzieren Antikörpern, die alle gegen dasselbe Protein, aber gegen unterschiedliche Segmente seines Moleküls gerichtet sind).

postpartale Kardiomyopathie — Schweres, wahrscheinlich toxisch-immunologisches Herzversagen der Mutter nach einer Geburt.

Prävalenz — Die Prävalenz einer bestimmten Krankheit gibt an, wie viele Menschen einer bestimmten Populationsgruppe definierter Grösse in einem definierten Zeitpunkt an dieser Krankheit erkrankt sind. (Vgl. Inzidenz)

Prednison — *Immunsupprimierender* Wirkstoff

pro-BNP — Vorläufer des BNP (brain natriuretic peptide). Das BNP ist ein hormonähnlicher Stoff, der sich an der Natrium-Haushalt-Regulation im Körper beteiligt. Bei Herzleistungsschwäche wird er vermehrt gebildet und abgesondert.

Proliferation, proliferierend — Vermehrung von Gewebe, Zellen usw.

Prostacyclin — Ein in den *Endothelzellen* synthetisierter *lipophiler* (hormonartiger) Stoff mit mannigfaltigen Funktionen im Organismus (z.B. beteiligt an der Kontrolle des Gleichgewichts der Durchblutung und der Gerinnungsbildung).

pulmonaler Gefässwiderstand — Widerstand in den Lungengefässen. Ein erhöhter pulmonaler Gefässwiderstand ist ein Zeichen der Verengung der Lungengefässe oder von Gefässwand-Veränderungen, die z.B. durch einen langdauernden Shunt entstanden sind. Dies kann ein Risikofaktor für eine Operation darstellen bzw. eine Operation überhaupt verbieten.

Purinsynthese — Biochemische Wege zum Aufbau von Purinen, welche insbesondere am Aufbau (als Vorläufer) der Erbsubstanz beteiligt sind.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System — Ein kombiniertes Hormon-Enzym-System, das an der Regulation des Blutdrucks sowie des Wasser- und Salzhaushaltes beteiligt ist.

reverse Remodelling — Beim reverse remodelling geht es um das Phänomen der Rückbildung der schädlichen Vernarbung des Herzmuskels, die infolge einer dauerhaft erhöhten Wandspannung und/oder Muskelzellschädigung entsteht (Remodelling des Herzens).

Sinustachykardie — Beschleunigte Herzfrequenz. Beim erwachsenen Menschen wird eine Herzfrequenz von mehr als 100 Schlägen pro Minute in Ruhe als Tachykardie (Herzrasen) eingestuft.

Statine — Gruppe von Arzneimittel, die bei Fettstoffwechselstörungen (hauptsächlich bei *Hypercholesterinämie*) eingesetzt werden.

T-Lymphozyten — T-Lymphozyten (kurz: T-Zellen) bilden eine Gruppe von weissen Blutzellen, die der Immunabwehr dienen.

therapierefraktär — Nicht ansprechen auf eine Therapie; mit üblichen Mitteln nicht therapierbar

Thymoglobulin — Siehe *Antithymozytenglobuline*. *Immunsuppressives* Medikament.

Transplantatvaskulopathie — Beschleunigte Gefässerkrankung des transplantierten Organs. Die Ursache ist nicht völlig geklärt, man nimmt aber an, dass die Anzahl und die Schwere von Abstossungsepisoden wie auch interkurrente Infekte zu dieser Veränderung führen können. Führt zu diffusen Verengungen und Verschluss der Koronararterien.

Transposition — Vertauschen von Herz- und Lungenschlagader

valvulär — Die Herzklappen betreffend

Vaskulopathie — Primäre Schädigung der Gefäßwand

Vasodilatoren — Blutgefässerweiternde Arzneimittel (Erleichterung des Blutflusses durch die Gefäße).

Ventrikel — In der Medizin: verschiedene Organteile, die einen Hohlraum bilden. Hier Herzkammer.

Zytomegalie — Erkrankung, die durch das Humane-Zytomegalie-Virus, auch Humanes-Herpes-Virus 5 (HHV 5) genannt, ausgelöst wird.