

**In vitro Evaluation des DLR BVADs:**  
***Entwicklung eines neuen implantierbaren, pulsatilen und  
biventrikulären Herzunterstützungssystems***

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Tim-Oliver Robert Trotzke

aus Bonn

2014

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Armin Welz
2. Gutachter: PD Dr. med. Ulf Günther

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.05.2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Armin Welz

Gewidmet meiner Familie

für jahrelange Unterstützung und viel Geduld



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1	Epidemiologie der Herzinsuffizienz	8
1.2	Aktuelle Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	10
1.3	Einteilung der ventrikulären Herzunterstützungssysteme	14
1.4	Entwicklung und aktuelle Situation	17
1.5	Komplikationen und Rechtsherzversagen unter LVAD Therapie	19
1.6	Ziele der vorliegenden Dissertation	22
<b>2.</b>	<b>Methoden</b>	<b>23</b>
2.1	Das DLR BVAD	23
2.2	Versuchsanordnung und Teststand	26
2.3	Auswertung	30
2.4	Bestimmung der Kennlinien	33
2.5	Bestimmung der VAD-Funktionskurven	35
2.6	Temperaturmessung	35
2.7	Berechnung des Wirkungsgrads	38
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
3.1	Kennlinien	39
3.2	Interventrikuläre Differenz	48
3.3	VAD-Funktionskurven	48
3.4	Temperatur	51
3.5	Stromverbrauch	53
3.6	Wirkungsgrad	53
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>56</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	<b>63</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Referenzen</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>80</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>81</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
bpm	Beats per minute (Schläge pro Minute)
BTR	Bridge To Recovery (VAD-Therapie bis zur Heilung)
BTT	Bridge To Transplant (VAD-Therapie bis zur Transplantation)
BVAD	Biventricular Assist Device (Biventrikuläres Herzunterstützungssystem)
CFD	Computational Fluid Dynamics (Numerische Strömungsmechanik)
CL LV	Linksventrikuläre Kennlinie
CL RV	Rechtsventrikuläre Kennlinie
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy (Kardiale Resynchronisationstherapie)
CVA	Cerebro-Vascular Accident (Cerebrovaskuläres Ereignis)
DLR	Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt
DT	Destination Therapy (VAD-Therapie als Endlösung)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	US Food and Drug Administration
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
INTERMACS	The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
IP	Inflow Pressure (Vorlast am Einflusskonduit)
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
l/min	Liter pro Minute
LV	Linker Ventrikel

LVAD	Leftventricular Assist Device (Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem)
NYHA	New York Heart Association
OMT	Only Medical Treatment (ausschließlich medikamentöse Therapie)
PAP	Pulmonalarterieller Druck
RHF	Right Heart Failure (Rechtsherzversagen)
RV	Rechter Ventrikel
RVAD	Rightventricular Assist Device (Rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem)
SAP	Systemischer arterieller Druck
sys	Systolisch
VAD	Ventricular Assist Device (Ventrikuläres Herzunterstützungssystem)
VFC	VAD-Funktionskurve

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

In Deutschland leiden 1-2 % der Bevölkerung an chronischer Herzinsuffizienz (Meyer und Struber, 2009).

Mit etwa 80000 neuen Fällen pro Jahr und einer durchschnittlichen 5-Jahres Mortalität von 78,5 % ist die chronische Herzinsuffizienz als klinisches Endstadium verschiedener Krankheitsprozesse, wie zum Beispiel arterieller Hypertonie, ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie sowie Klappenvitien, eine der häufigsten Ursachen für eine stationären Behandlung (Cowie et al., 1997; Goldberg et al., 2007; Massie et al., 1997).

Die European Society of Cardiology (ESC) definiert Herzinsuffizienz als eine funktionelle oder strukturelle Herzstörung, die zur Unfähigkeit des Herzens führt, das benötigte Sauerstoffangebot für den Körper bei physiologischen Füllungsdrücken zur Verfügung zu stellen. Klinisch wird die Herzinsuffizienz als ein Syndrom mit verschiedenen typischen Symptomen definiert. Typische Symptome sind zum Beispiel Dyspnoe, Unterschenkelödeme und reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit. Klinische Zeichen sind zum Beispiel gestaute Halsvenen und Herzgeräusche (siehe Tabelle 1).

Die Diagnose Herzinsuffizienz wird definitionsgemäß beim Vorliegen eines oder mehrerer typischer Symptome und klinischer Zeichen, in Verbindung mit einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion, einer relevanten strukturellen Herzerkrankung oder einer diastolischen Dysfunktion gestellt.

Traditionell wird die Herzinsuffizienz klinisch gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) in Grad I-IV eingeteilt. Die neuere ACC/AHA-Klassifikation des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) teilt die chronische Herzinsuffizienz in vier Stadien gemäß der pathophysiologischen Progression ein (McMurray et al., 2012; Muth et al., 2006).

Symptome	Zeichen
<u>Typisch</u>	<u>Sehr spezifisch</u>
Dyspnoe	Gestaute Halsvenen
Orthopnoe	Hepatojugulärer Reflux
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	Dritter Herzton (Galopprrhythmus)
Müdigkeit, verlängerte Erholungszeit	Hebender Herzspitzenstoß
Unterschenkelödeme	Irreguläre Herzgeräusche
<u>Weniger typisch</u>	<u>Weniger spezifisch</u>
Nächtlicher Husten	Periphere Ödeme
Verstärkte Atemgeräusche	Knisternde Atemgeräusche
Gewichtszunahme > 2 kg/Woche	Abgeschwächte Lungenperkussion
Gewichtsverlust im fortgeschrittenen Stadium	Tachykardie
Meteorismusgefühl	Pulsveränderungen
Appetitverlust	Tachypnoe > 16/min
Verwirrtheit	Hepatomegalie
Depression	Aszites
Palpitationen	Kachexie
Synkope	

**Tab. 1:** Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz (McMurray et al., 2012).

Das klinische Bild der terminalen Herzinsuffizienz wird in den aktuellen internationalen Leitlinien definiert als Herzinsuffizienz, die der leitliniengerechten Standardtherapie (siehe Abbildung 1) nicht mehr zugänglich ist und im Verlauf die Indikation für eine Herztransplantation oder eine mechanische Herzunterstützung gestellt werden muss. In der NYHA-Klassifikation wird die terminale Herzinsuffizienz dem Stadium IV zugeordnet und entspricht dem Stadium D der ACC/AHA-Klassifikation. Dem klinischen Alltag entsprechend wurde eine genauere Einteilung der terminalen Herzinsuffizienz auf Basis der INTERMACS-Datenbank (The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) die INTERMACS-Klassifikation eingeführt (siehe Tabelle 2) (Raake et al., 2012).

INTERMACS	NYHA	ACC/AHA	Klinischer Zustand
1	IV	D	Kritischer kardiogener Schock
2	IV	D	Steigender Katecholaminbedarf
3	IV	D	Stabil unter Gabe von Inotropika
4	IV	D	Häufige Dekompensation
5	IV	C	Ruhebeschwerden/nicht belastbar
6	IV	C	Ruhebeschwerden/kaum belastbar
7	IIIb	C	Kaum belastbar

**Tab. 2:** Die INTERMACS-Einteilung der terminalen Herzinsuffizienz im Vergleich zu den gängigen klinischen Einteilung der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA und ACC/AHA. Im Vergleich zu den gängigen Klassifikationen erlaubt die INTERMACS-Einteilung eine genauere Einteilung der Patienten, die sich am Ende der leitliniengerechten Standardtherapie befinden (Raake et al., 2012).

## 1.2 Aktuelle Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Weinbrenner et al. (2012) schreiben in der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz: "Bei jedem Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll unter Berücksichtigung der Gesamtsituation des Patienten zunächst die Ursache der Herzinsuffizienz behandelt werden, da die Heilung oder Linderung der Grunderkrankung unter Umständen zu einer kompletten Remission der Herzinsuffizienz führen kann."

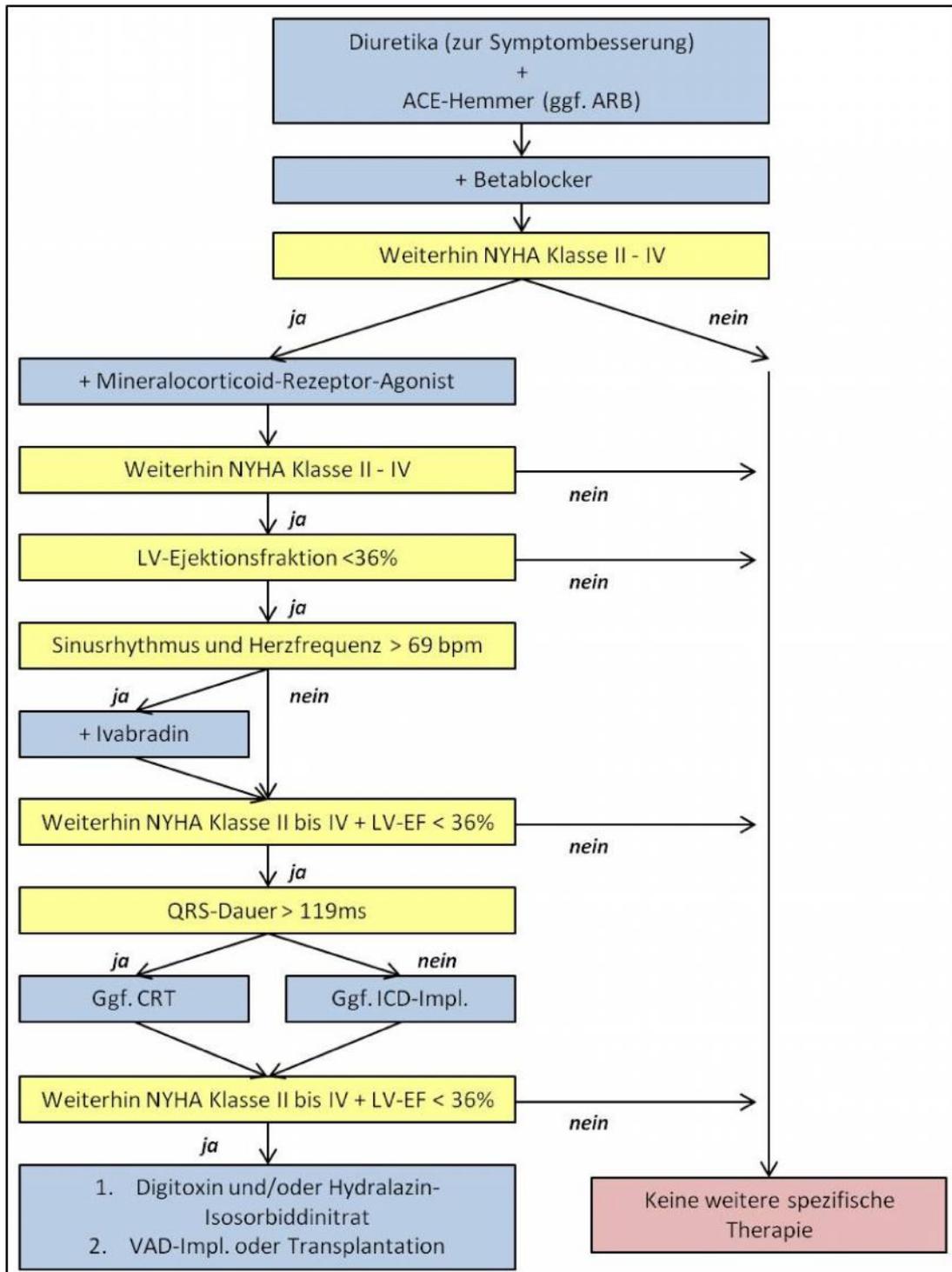
Unabhängig von der kausalen Therapie hat sich bei der chronischen systolischen Herzinsuffizienz ein standardisierter, evidenzbasierter Behandlungsalgorithmus etabliert, der sowohl Mortalität und Hospitalisierung, als auch Symptomreduktion berücksichtigt.

Im Vordergrund steht - neben der kausalen Therapie und Reduktion von Risikofaktoren - in allen Stadien zunächst die Pharmakotherapie wie in Abbildung 1 gezeigt.

Bei Versagen der Pharmakotherapie sind beim Vorliegen spezieller Voraussetzungen weiterführende apparative Therapien, wie zum Beispiel die kardiale Resynchronisationstherapie, indiziert. Die Ultima Ratio und gleichzeitig der Goldstandard für die Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz stellt die orthotope Herztransplantation dar. Diese bringt für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität; die 1-Jahres-Überlebensrate wird mit 88,3 % angegeben (Weinbrenner et al., 2012; Muth et al., 2006; Riedmayr et al 1998).

Die International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) gibt für die orthotope Herztransplantation zwischen dem 1. Oktober 2008 und 30. September 2012 in Europa eine 3-Jahres-Überlebensrate von 73 % bei insgesamt 429 Überlebenden an.

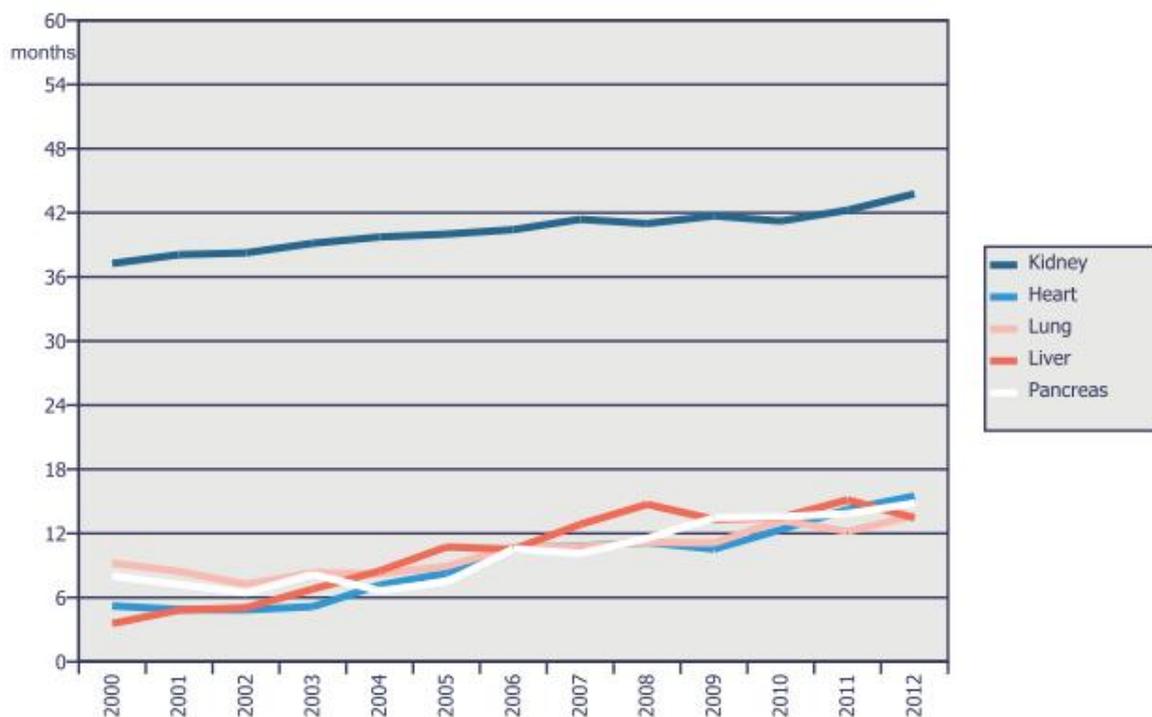
Nach Evaluation der spezifischen Indikations- und Kontraindikationskriterien werden geeignete Patienten auf einer Warteliste der europäischen, multinationalen Eurotransplant Organisation gelistet. Im Jahre 2012 warteten insgesamt 1235 Patienten auf ein Spenderherz. Die durchschnittliche Wartezeit auf eine Herztransplantation betrug etwa 15 Monate, wobei die Mortalität der gelisteten Patienten im Jahr 2012 bei 18,3 % lag. Tatsächlich wurden in der Eurotransplant-Zone im Jahr 2012 lediglich 607 Herztransplantationen durchgeführt und damit wurde nur etwa jeder zweite Patient, der gelistet war, operiert (Rahmel, 2014).



**Abb. 1:** Leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (McMurry et al., 2012). Erst nach Ausschöpfen der medikamentösen Therapie ergibt sich bei fortbestehenden klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz die Indikation zur operativen Therapie mittels CRT (kardiale Resynchronisationstherapie) oder ICD (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator). Im Endstadium der Erkrankung können die orthotopie Herztransplantation oder die Implantation eines Herzunterstützungssystems erwogen werden.

Dieses Missverhältnis zwischen Angebot und Nachfrage und die Anzahl an Patienten, die aufgrund der strengen Indikationskriterien gar nicht erst gelistet werden können, hat zu einer steten Entwicklung von Alternativen geführt. Maschinelle Herzunterstützungssysteme - sogenannte VADs (Ventricular Assist Devices) - haben sich daher neben der medikamentösen und der kardialen Resynchronisations-Therapie als ein fester Bestandteil der chirurgischen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz etabliert (siehe Abbildung 1).

Slaughter et al. (2011) ziehen aufgrund der erhöhten Mortalität nach Implantation eines ventrikulären Herzunterstützungssystems im INTERMACS-Stadium 1 insbesondere Patienten in den Stadien 2 bis 5 für eine VAD-Implantation mit dem Ziel einer dauerhaften Therapie (DT) in Betracht (siehe Tabelle 2).



**Abb. 2:** Durchschnittliche Wartezeit von der Aufnahme auf die Warteliste bis zur Transplantation in Monaten (Rahmel, 2014).

Durch Stagnation der Organspenderzahlen und Zunahme des Transplantatbedarfs kam es innerhalb der letzten 10 Jahre zu einer stetigen Zunahme der Wartezeit. Die hellblaue Linie zeigt die Verdopplung der Wartezeit auf eine Herztransplantation auf etwa 15 Monate im Jahr 2012.

### 1.3 Einteilung der ventrikulären Herzunterstützungssysteme

Herzunterstützungssysteme sind mechanische oder hydraulische Pumpen, die über ein Einflusskonduit Blut aus dem linken oder rechten Ventrikel des erkrankten Herzen ansaugen und über ein, an der Aorta thoracalis oder der Arteria pulmonalis angeschlossenes, Ausflusskonduit dem systemischen oder pulmonalen Kreislauf wieder zuführen. In der aktuellen Literatur ist die Einteilung der ventrikulären Herzunterstützungssysteme in drei Generationen üblich.

Bei der ersten Generation von VADs handelt es sich um große, parakorporal gelegene Verdrängerpumpen, die einen pulsatilen Fluss erzeugen, indem sie Pumpkammern verschiedener Größen entweder hydraulisch oder mechanisch komprimieren. Beispiele hierfür sind das Thoratec<sup>®</sup> PVAD<sup>™</sup> (Thoratec Corp., Pleasanton, California, USA) und das ABIOMED<sup>®</sup> BVS 5000<sup>™</sup> (ABIOMED Inc., Danvers, Massachusetts, USA).

VADs der zweiten Generation sind weitgehend implantierbar und erzeugen den pulsatilen Fluss meist über eine Druckplatte: Thoratec<sup>®</sup> Heartmate<sup>®</sup> I, World Heart Novacor<sup>®</sup> (World Heart Corp., Salt Lake City, Utah, USA), Arrow LionHeart<sup>™</sup> (Arrow International<sup>®</sup>, Teleflex Medical Inc., Research Triangle Park, North Carolina, USA) sind Beispiele hierfür.

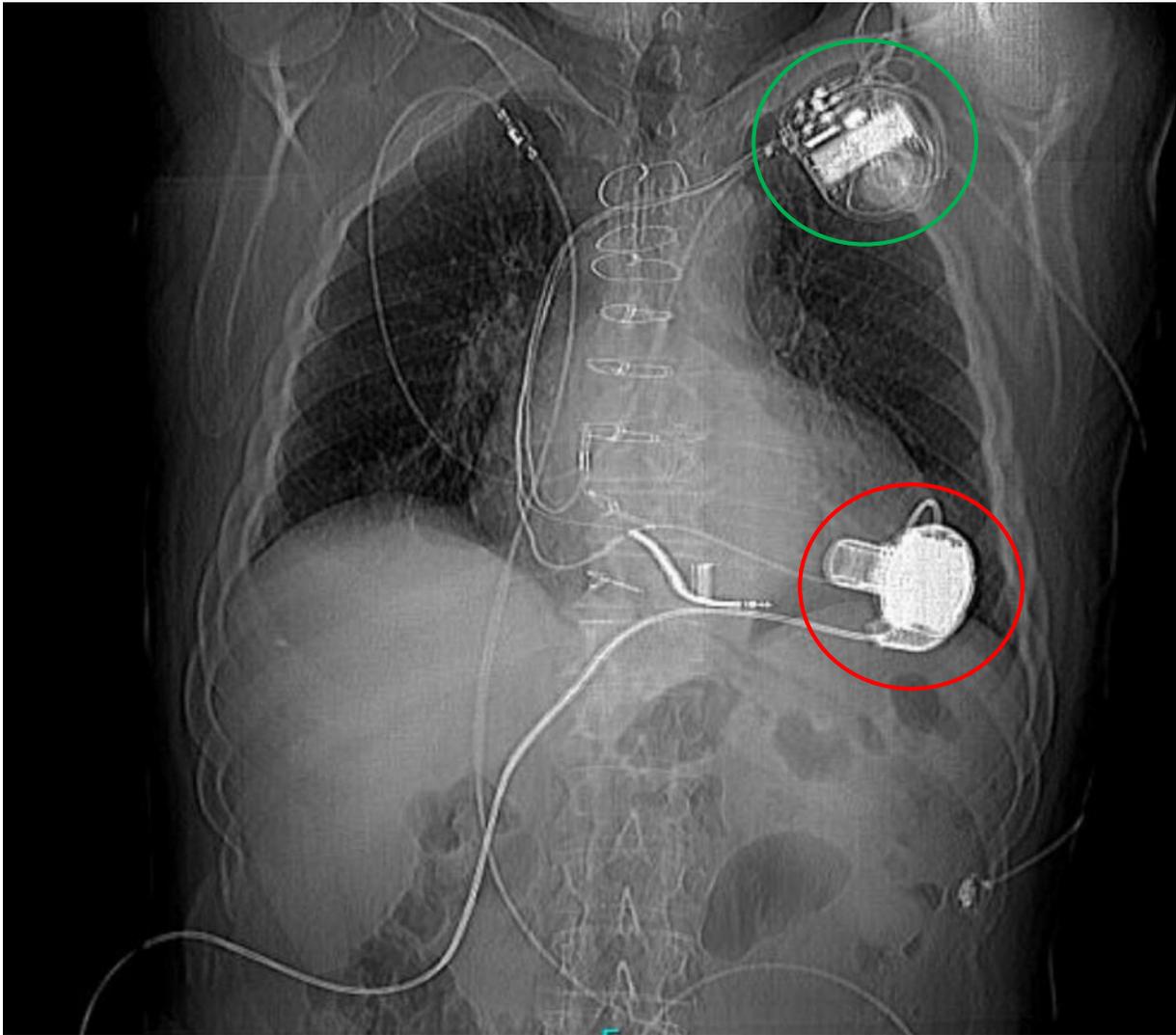
VADs der dritten Generation sind in der Regel Axialpumpen, die nach dem archimedischen Schraubenprinzip einen nicht-pulsatilen Fluss erzeugen. Sie sind wesentlich kleiner und leichter als alle vorherigen VADs. Beispiele hierfür sind das Heartmate<sup>®</sup> II der Firma Thoratec, der Jarvik 2000 FlowMaker<sup>®</sup> von Jarvik Heart<sup>®</sup> (Jarvik Heart Inc., New York City, New York, USA), das Incor von Berlin Heart (Berlin Heart GmbH, Berlin) und das Heart Assist 5<sup>™</sup>/DeBakey VAD<sup>®</sup> von MicroMed (MicroMed Cardiovascular Inc., Houston, Texas, USA). Das einzige pulsatile VAD dieser Gruppe ist das IVAD<sup>™</sup> von Thoratec<sup>®</sup>. Dies ist ein implantierbares BVAD auf Basis des parakorporalen Thoratec PVADs<sup>™</sup>. Ein Weiteres VAD der dritten Generation ist das HeartWare<sup>®</sup> HVAD<sup>®</sup> (HeartWare Inc., Framingham, Massachusetts, USA) (siehe Abbildung 3), welches nach dem Prinzip der

Zentrifugalpumpen arbeitet (Christiansen et al., 2013; Hetzer et al., 2010; Krabatsch et al., 2011; Mitter und Sheinberg, 2010; Reichenbach et al., 2001; Slaughter et al., 2007; Strueber et al. 2010; Timms, 2011). Tabelle 3 zeigt eine Liste der aktuell in den USA von der FDA (Food and Drug Administration) für verschiedene Indikationen zugelassenen ventrikulären Herzunterstützungssysteme.

Parallel zur Entwicklung der VADs wurden Systeme für den kompletten Herzersatz (Total Artificial Hearts oder TAH) entwickelt, wie zum Beispiel das CardioWest™ Total Artificial Heart (SynCardia Systems Inc., Tucson, Arizona, USA) und das AbioCor® Implantable Replacement Heart von ABIOMED®. Im Gegensatz zum VAD System wird bei TAHs ein großer Teil des erkrankten Herzens entfernt und im Sinne einer orthotopen Implantation ersetzt (Morris, 2008).

Typ	Modell
<u>Dauerhafter Einsatz</u>	
Nicht pulsatil	Thoratec HeartMate II Heartware HVAD MicroMed DeBakey Child VAD
Pulsatil extrakorporal	Thoratec PVAD Heart Excor
Pulsatil intrakorporal	HeartMate IP HeartMate VE HeartMate XVE Thoratec IVAD NovaCor PC NovaCor PCq
Totaler Herzersatz (TAH)	SynCardia CardioWest AbioCor IRH
<u>Temporärer Einsatz</u>	
	Abiomed AB5000 Abiomed BVS 5000 Levitronix Centrimag Biomedicus Tandem Heart

**Tab. 3:** Aufstellung der im Jahre 2013 in den USA von der FDA zugelassenen Herzunterstützungssysteme (Kirklin et al., 2013).



**Abb. 3:** CT-Topogramm eines Patienten mit implantiertem LVAD der dritten Generation (HeartWare® HVAD®). Gut erkennbar sind die intrathorakale Lage des LVADs (rote Markierung) sowie ein zusätzlich implantierter Dreikammer-Schrittmacher/ICD (grüne Markierung) zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT).

(Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universitätsklinik Bonn)

## 1.4 Entwicklung und aktuelle Situation

Die ersten ventrikulären Herzunterstützungssysteme wurden in den 1970er Jahren für den Kurzzeiteinsatz zur postoperativen Herz-Lungen-Maschinen-Entwöhnung entwickelt. Nach der Einführung des Immunsuppressivums Ciclosporin A (ein Calcineurin-Inhibitor) gewann die Herztransplantation zur Therapie der terminalen Herzinsuffizienz in den 1980er Jahren an Bedeutung, so dass 1986 das erste linksventrikuläre Unterstützungssystem (LVAD) zur Überbrückung bis zur Transplantation (Bridge To Transplant - BTT) erfolgreich implantiert wurde (Frazier et al., 1992; Frazier, 2010). Aktuell werden 70 % aller VAD-Implantationen als BTT durchgeführt und weisen eine perioperative Mortalität von 10 - 25% auf (Hammer et al., 1997). Dass herztransplantierte Patienten trotz vorheriger Therapie mittels eines VADs vergleichbare 1- und 5-Jahres-Überlebensraten zu herztransplantierten Patienten ohne vorherige VAD-Implantation besitzen, hat zu der regelhaften Anwendung dieser Systeme als Bridge To Transplant in der heutigen Zeit geführt (Hetzler et al., 2010).

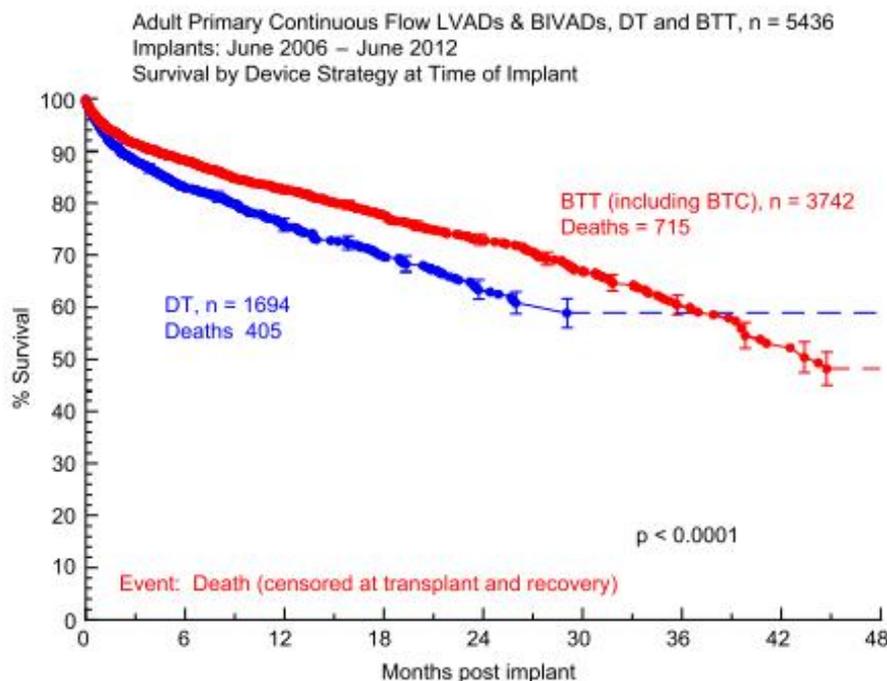
Aufgrund sinkender Spenderzahlen und strenger Indikationskriterien für eine Herztransplantation hat sich für die VAD-Implantation auch die Indikation einer sogenannten Destination Therapy (DT) ergeben. Dies bedeutet, dass das VAD permanent implantiert bleibt und keine anschließende Herztransplantation durchgeführt wird. Die im Jahre 2002 veröffentlichte REMATCH Studie verglich Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und vorliegenden Kontraindikationen für eine Herztransplantation. Verglichen wurde die rein medikamentöse Therapie mit der VAD-Implantation. Es zeigte sich eine Mortalitätsreduktion der VAD-Gruppe um fast 50 % im Vergleich zur Gruppe mit rein medikamentöser Therapie (OMT). Die 2-Jahres-Überlebensrate der VAD-Gruppe betrug 23 % verglichen mit 8 % der OMT-Gruppe. Dieses Ergebnis führte zu der Zulassung des HeartMate® VE LVAD zur DT durch die US Food and Drug Administration (FDA) (Rose et al., 2001).

Eine weitere prospektive Studie zur Untersuchung der VAD-Implantation als DT wurde im Jahr 2007 veröffentlicht. Es handelt sich dabei um die INTrEPID Studie, in der das Novacor® LVAD der rein medikamentösen Therapie gegenübergestellt

wurde. In der VAD-Gruppe betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 27 % im Vergleich zu 11 % in der OMT-Gruppe (Christiansen et al., 2008; Rogers et al., 2007).

Die dritte Indikation zur VAD-Implantation stellt die sogenannte Bridge To Recovery (BTR) dar. Insbesondere bei einer akuten Herzinsuffizienz nach Kardiotomie, im Rahmen einer fulminanten Myokarditis oder nach Myokardinfarkt ist die Erholung der Ventrikelfunktion nach initialer Kreislaufstabilisierung und kardialer Entlastung durch ein VAD beschrieben (Kumpati et al., 2001; Young, 2001).

Seit 2006 erhebt die Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) Daten aller FDA-zugelassenen, implantierten VADs aus 145 kooperierenden Krankenhäusern. In dem Zeitraum vom Juni 2006 bis zum Juni 2012 wurden insgesamt 6561 VAD Implantationen erfasst (Kirklin et al., 2013).



**Abb. 4:** Überleben in Abhängigkeit der primären Implantationsstrategie (Kirklin et al., 2013).

Unabhängig vom Typ des implantierten VADs zeigt die blaue Kurve eine erhöhte Mortalität bei der primären Implantationsstrategie DT (Destination Therapy). Die rote Kurve BTT (Bridge To Transplant) zeigte eine Mortalität innerhalb von 12 Monaten von 19,1 % im Vergleich zu 23,9 % bei der blauen Kurve (DT).

## 1.5 Komplikationen und Rechtsherzversagen unter LVAD Therapie

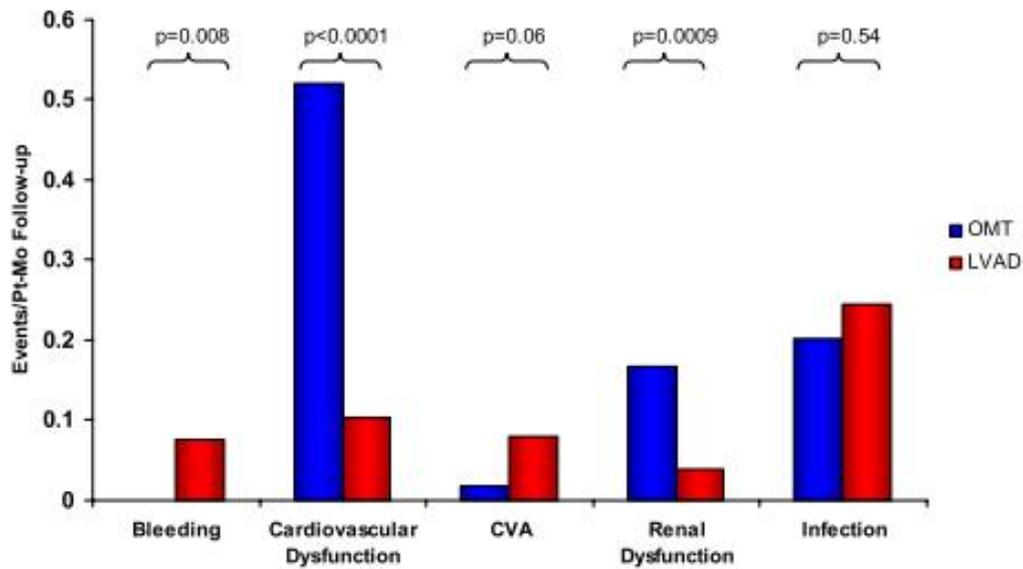
Die REMATCH- (2001) und später die INTrEPID-Studie (2007) konnten zwar einen deutlichen Überlebensvorteil der VAD-Gruppen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen nachweisen, verdeutlichen aber auch die Probleme der damaligen Systeme. Die REMATCH-Studie beschreibt eine Infektion des VADs mit konsekutiver Sepsis bei 28 % der operierten Patienten innerhalb von 6 Monaten nach Implantation. In 42 % der Fälle traten relevante, insbesondere zerebrale Blutungen (CVA) auf. Innerhalb von 24 Monaten nach Implantation kam es in 35 % der Fälle zu technischen Fehlern des VADs. Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse der INTrEPID-Studie (Rogers et al., 2007; Rose et al., 2001).

Der fünfte Jahresreport der INTERMACS (2013) verdeutlicht das Fortbestehen der Hauptkomplikationen Infektionen und zerebrale Blutungen nach LVAD-Implantation, obwohl durch den Fortschritt der VAD-Entwicklung bei den nicht-pulsatilen VADs der dritten Generation ein deutlicher Rückgang dieser Komplikationen im Vergleich zu den pulsatilen Systemen der zweiten Generation zu verzeichnen ist (Kirklin et al., 2013).

Ein weiteres Problem der mechanischen, linksventrikulären Herzunterstützung stellt die Rechtsherz-Insuffizienz dar. Aktuelle Studien beziffern das Auftreten eines Rechtsherzversagens (RHF) mit konsekutiver Notwendigkeit einer RVAD Implantation unter LVAD Therapie mit 11 % bis 44 % (Drakos et al., 2010; Fitzpatrick 3rd et al., 2008; Matthews et al., 2008; Romano et al., 2010; Takeda et al., 2014).

Zudem benötigen 30 % der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz eine primär biventrikuläre mechanische Unterstützung, so dass erste Versuche mit zwei getrennt arbeitenden VADs - eines zur Rechts- und eines zur Linksherzunterstützung - durchgeführt worden sind (Kirklin et al., 2010; Krabatsch et al., 2011).

Neben den oben genannten Komplikationen der LVAD-Therapie ist das Rechtsherzversagen ein ernstzunehmendes Risiko mit deutlich erhöhter Mortalität (siehe Tabelle 4 und Abbildungen 5 und 6).



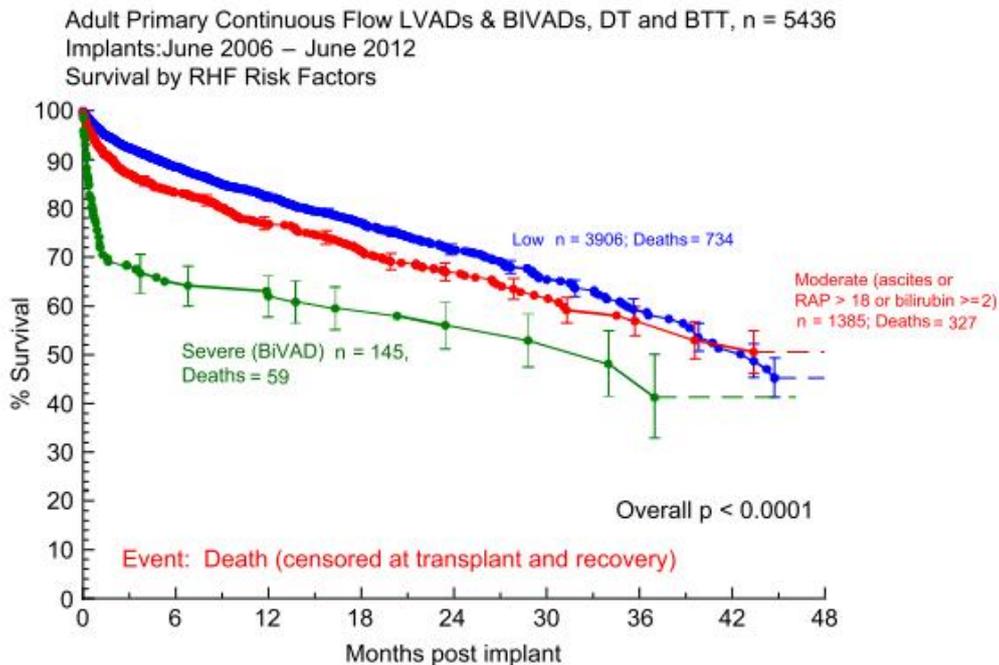
**Abb. 5:** Die Abbildung zeigt das Auftreten relevanter klinischer Ereignisse und Risiken innerhalb der beiden Vergleichsgruppen der INTrEPID-Studie (Rogers et al., 2007).

Die blauen Balken stellen die relative Häufigkeit der Ereignisse der OMT-Gruppe (ausschließlich medikamentöse Therapie) denen der LVAD-Gruppe (Therapie mittels mechanischer linksventrikulärer Herzunterstützung) (rote Balken) gegenüber.

In der LVAD-Gruppe zeigt sich eine signifikante Minderung der kardiovaskulären Ereignisse und eine signifikante Minderung der renalen Ereignisse bei erhöhtem Blutungs- und Infektionsrisiko sowie einer erhöhte Rate an cerebrovaskulären Ereignissen (CVA).

Ereignisse	Pulsatil (n=594)		Nicht-pulsatil (n=5358)		Pulsatil/Nicht- pulsatil	
	<i>Absolut</i>	<i>Relativ</i>	<i>Absolut</i>	<i>Relativ</i>	<i>Relativ</i>	<i>p-Wert</i>
VAD-Defekt	119	3,26	660	1,6	2,04	<0,0001
Blutung	630	17,28	3895	9,45	1,83	<0,0001
RHF	90	2,47	737	1,79	1,38	0,001
Myokardinfarkt	2	0,05	30	0,07	0,75	0,47
Arrhythmie	254	6,96	1919	4,66	1,5	<0,0001
Perikardtamponade	64	1,75	251	0,61	2,88	<0,0001
Periphere Embolie	14	0,38	74	0,18	2,14	0,001
Thrombose	59	1,62	289	0,7	2,31	<0,0001
Hämolyse	23	0,63	299	0,73	0,87	0,69
Infektion	832	22,81	3302	8,01	2,85	<0,0001
Neurologische Komplikation	139	3,81	754	1,83	2,08	<0,0001
Renale Dysfunktion	108	2,96	582	1,41	2,1	<0,0001
Hepatische Dysfunktion.	48	1,32	247	0,6	2,2	<0,0001
Pulmonale Komplikation	206	5,65	1038	2,52	2,42	<0,0001
Wundkomplikation	18	0,49	74	0,18	2,75	<0,0001
Psychische Auffälligkeiten	87	2,39	425	1,03	2,31	<0,0001
<b>Total</b>	<b>2811</b>	<b>77,07</b>	<b>14927</b>	<b>36,22</b>	<b>2,13</b>	<b>&lt;0,0001</b>

**Tab. 4:** Häufigste Komplikationen innerhalb von 12 Monaten nach LVAD Implantation gemäß der INTERMACS Datenbank (Kirklin et al., 2013). Insgesamt zeigt sich eine deutlich höhere Komplikationsrate bei den pulsatilen LVADs der zweiten Generation im Vergleich zu den nicht pulsatilen Systemen der dritten Generation. Deutlich wird jedoch auch der Bauart bedingte Vorteil der geringeren Hämolyse der pulsatilen Systeme.



**Abb. 6:** Überleben in Abhängigkeit von der Rechtsherzfunktion nach Implantation eines LVADs oder BVADs. Es wurden Patienten 36 Monate postoperativ betrachtet, die ein VAD als Destination Therapie oder Bridge To Transplantation erhielten. Die grüne Kurve zeigt das relative Überleben bei schwerem Rechtsherzversagen (RHF) mit Indikation zur Implantation eines biventrikulären Herzunterstützungssystems. Die rote Kurve (moderates RHF) und die blaue Kurve (leichtes RHF) zeigen deutlich bessere Überlebenschancen (Kirklin et al., 2013).

## 1.6 Ziele der vorliegenden Dissertation

Unter Berücksichtigung der Probleme und Komplikationen der vorangegangenen VAD-Generationen wurde ein vollimplantierbares, biventrikuläres und pulsatile VAD entwickelt. Das DLR BVAD ist eine eigenständige Entwicklung, hervorgegangen aus einer Kooperation des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt (DLR) und der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universitätsklinik Bonn.

In der vorliegenden Dissertation werden die Ergebnisse einer experimentellen Studie, welche die hämodynamische Leistungsfähigkeit des DLR BVAD in einem eigens entwickelten, artifiziellen Testkreislauf geprüft hat, präsentiert und die Ergebnisse im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit diskutiert.

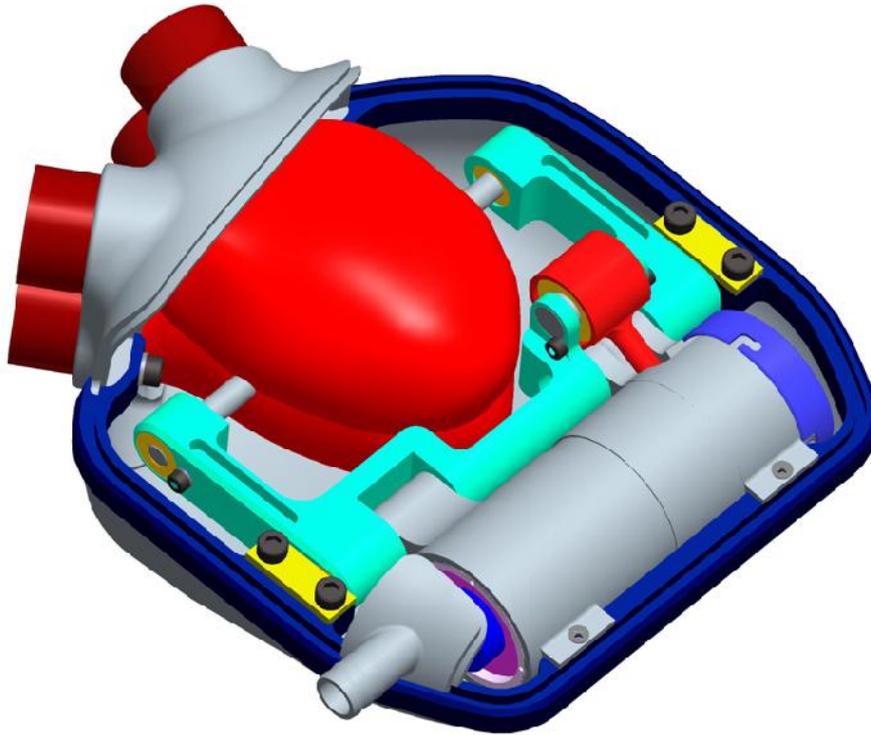
## 2. Methoden

### 2.1 Das DLR BVAD

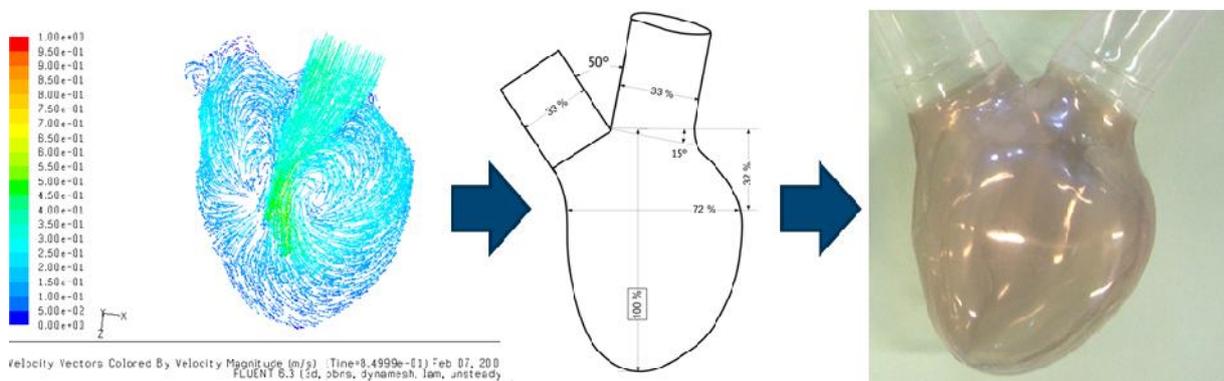
Das DLR BVAD wurde vor dem Hintergrund entwickelt, dass ein physiologisches Blutflußprofil im Ventrikel die entstehenden Scherspannungen minimiert und somit Hämolyse und die Aktivierung von Thrombozyten sowie der plasmatischen Gerinnung reduziert.

Das DLR BVAD ist als vollimplantierbares, biventrikuläres und pulsatile VAD konzipiert, welches den VAD-Fluss mittels zweier artifizier Ventrikel generiert, die durch eine Kompressionsplatte wechselseitig komprimiert werden. Die Kompressionsplatte ist mit den Ventrikeln nicht fest verbunden. Sobald ein Ventrikel komprimiert wird, entsteht im abgeschlossenen BVAD-Gehäuse ein Unterdruck, der die Füllung des anderen Ventrikels zur Folge hat. Die Kompressionsplatte wird über ein Gleitkeilgetriebe durch einen bürstenlosen Elektromotor angetrieben. Diese komprimiert wechselseitig die aus medizinischem Polyurethan gefertigten artifizieren Ventrikel. Für die Geometrie der artifizieren Ventrikel wurden MRT-Datensätze humaner Herzventrikel ausgewertet und in Datensätze für rechnergestütztes Konstruieren (CAD) umgewandelt und für die Anwendung in einem VAD mit Hilfe numerischer Strömungsmechanik (CFD) optimiert. Da der systemische Widerstand im Normalfall größer ist als der pulmonalarterielle Widerstand, wurde das DLR BVAD mit zwei unterschiedlich großen artifizieren Ventrikeln ausgestattet.

Den unterschiedlichen Anforderungen des klinischen Alltags entsprechend wurden zwei Versionen des DLR BVADs konstruiert. Die in der vorliegenden Dissertation beschriebene und getestete Version entspricht der kleinen Version, welche für eine Patienten-Körperoberfläche von bis zu 1,7 m<sup>2</sup> konstruiert wurde. Dies entspricht etwa einem Menschen mit einer Größe von 165 cm und einem Gewicht von 65 kg. Der linke Ventrikel (LV) besitzt ein Füllvolumen von 65 ml und der rechte Ventrikel (RV) von 45 ml, was circa 70 % des Linken entspricht.

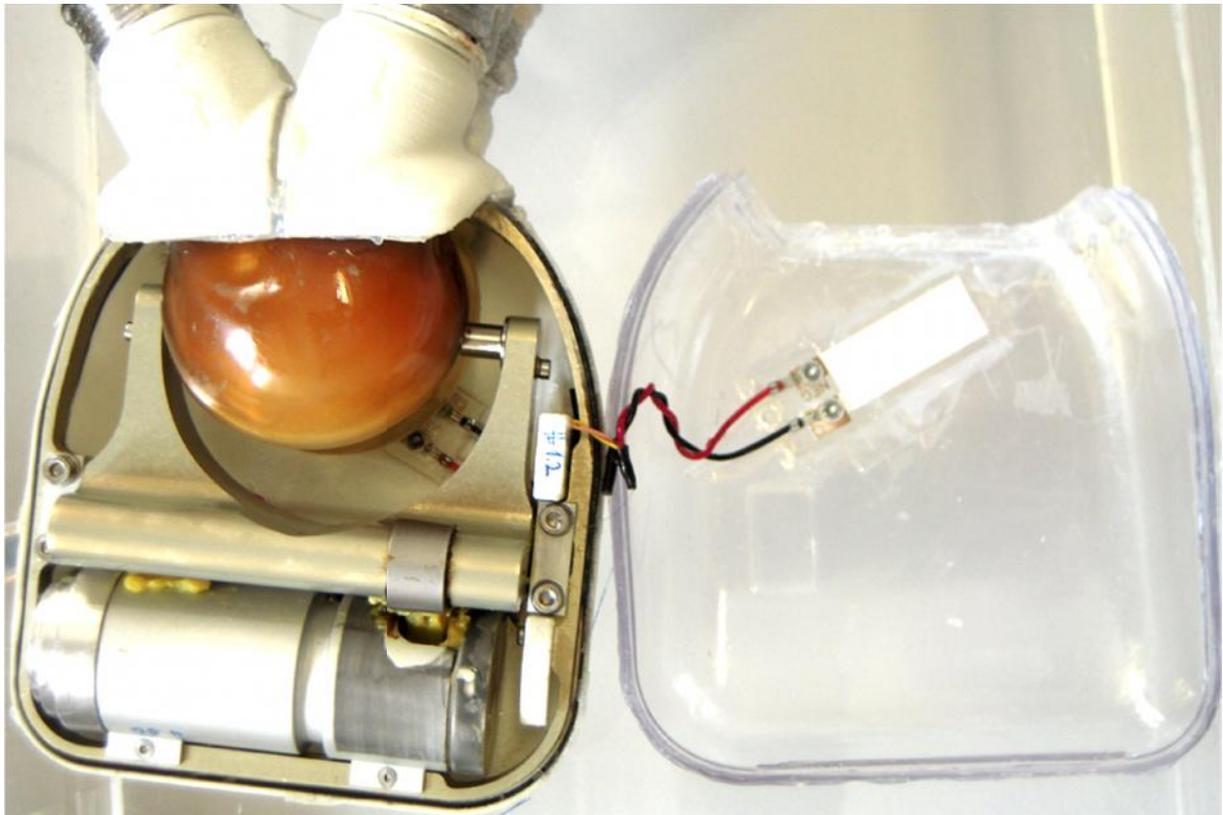


**Abb. 7:** Konstruktionszeichnung des DLR BVADs in Pro/ENGINEER (Parametric Technology Corp., Needham, Massachusetts, USA). Zu sehen sind rot eingefärbt die artifizellen Ventrikel und grau eingefärbt der Elektromotor sowie die Kraftübertragung auf die Druckplatte.



**Abb. 8:** Illustration der Entwicklung der artifizellen Ventrikel: Von der Simulation zum Polyurethan Prototypen.

Das Gehäuse des DLR BVADs besteht aus zwei Polyamid Mantelschalen mit einem Gesamtvolumen von 320 cm<sup>3</sup> bei einem Gesamtleergewicht von 390 g. Es ist mit vier Konduits mit einem Durchmesser von 24 mm aus Polytetrafluorethylen (PTFE) der Firma Gore-Tex<sup>®</sup> (W. L. Gore & Associates Inc., Newark, Delaware, USA) an den humanen Kreislauf und in diesen Fall an den artifiziellen Testkreislauf angeschlossen. Gerichtet wird der Blutstrom durch vier perikardiale Aortenklappenprothesen (Carpentier-Edwards PERIMOUNT, Edwards Lifesciences Corp., Irvine, California, USA).



**Abb. 9:** Fotoaufnahme des verwendeten DLR BVADs. Im Gegensatz zu dem sonst baugleichen in vivo Modell besitzt das hier verwendete Modell aus Wartungs- und Evaluationsgründen eine durchsichtige Mantelschale.

## 2.2 Versuchsanordnung und Teststand

Die im Folgenden dargestellten Versuche wurden in den Laboren des Instituts für Robotik und Mechatronik des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt in Oberpfaffenhofen durchgeführt.

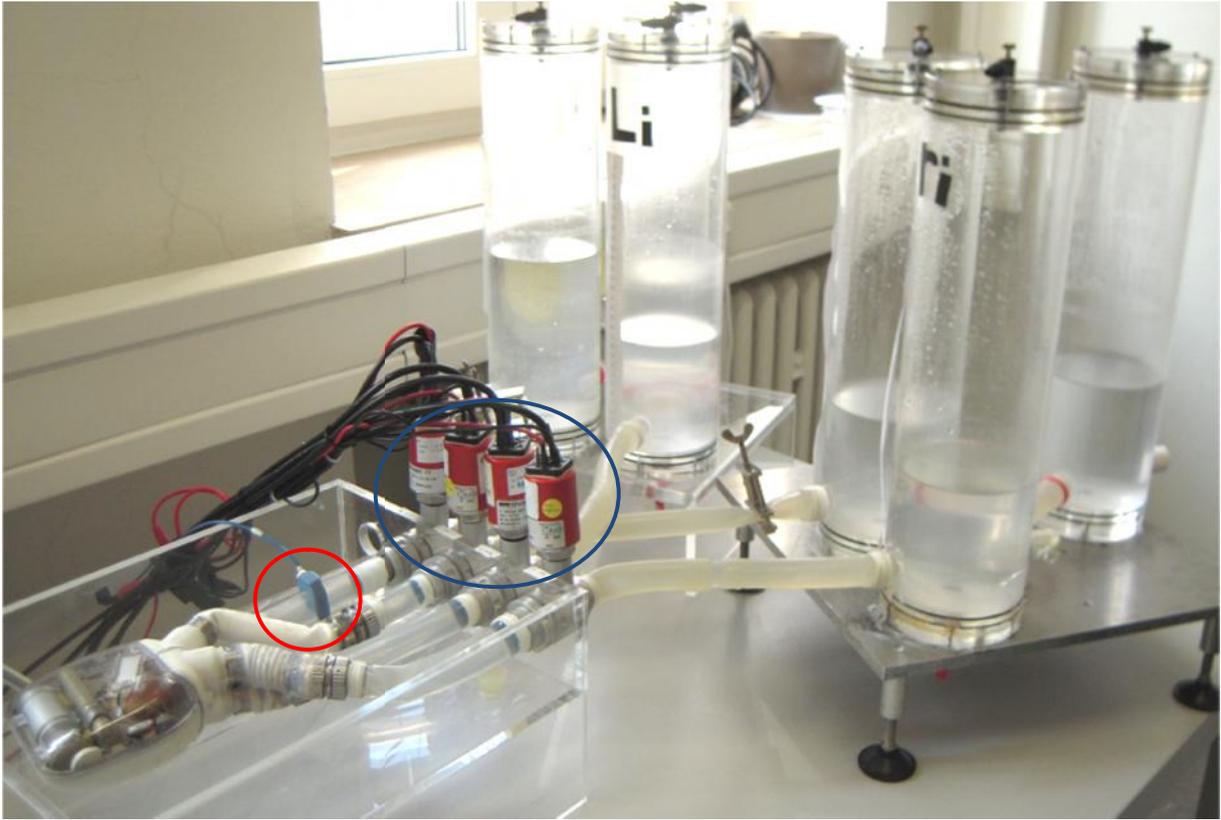
Um die hämodynamische Effektivität des DLR BVADs zu bestimmen, wurde ein artifizierlicher Testkreislauf entwickelt, der die charakteristischen Eigenschaften des humanen Kreislaufs simuliert und gleichzeitig eine genaue Erfassung verschiedener Parameter erlaubt.

Um eine möglichst störungsarme und genaue Datenaufnahme zu gewährleisten, haben wir uns bei der Entwicklung des Teststands für zwei separate Kreisläufe entschieden, das heißt einen Kreislauf je Ventrikel ohne eine physiologisch vorhandene Verknüpfung von Körper- und Lungenstrombahn. Dies erlaubt die interferenzfreie und korrekte Einstellung verschiedener physiologischer und pathologischer Parameter für den rechten und linken Ventrikel.

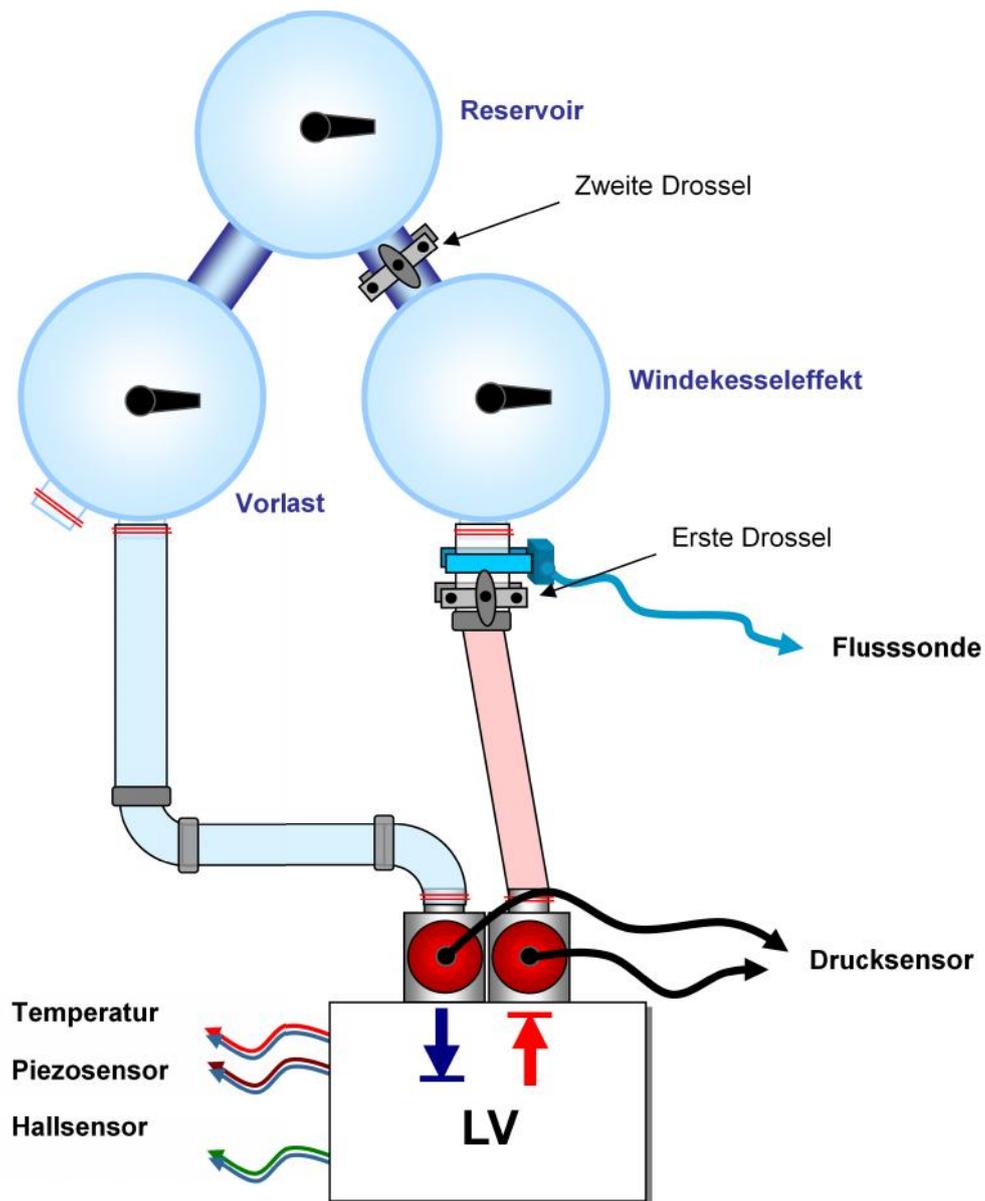
Die Verbindung des VADs an den Rohrkreislauf des Teststands mit einem Innendurchmesser von 21 mm erfolgt, wie oben bereits beschrieben, über vier PTFE-Konduits mit einem Durchmesser von je 24 mm.

Es existieren zwei identisch aufgebaute Kreisläufe mit jeweils drei Zylindern. Der erste Zylinder in Blutstromrichtung nach dem linken Ventrikel des VADs simuliert den Windkesseneffekt der humanen Aorta. Der Zweite bildet ein Reservoir und repräsentiert die kapillare Strombahn. Die Füllhöhe des dritten Zylinders reguliert die Vorlast. Analog hierzu simuliert der Kreislauf für den rechten Ventrikel des VADs den Lungenkreislauf.

Als Modellfluid wurde aufgrund der langen Haltbarkeit und der guten Klappenverträglichkeit in dieser Versuchsreihe stets isotone (0,9 prozentige) Kochsalzlösung verwendet.



**Abb. 10:** Fotoaufnahme des verwendeten, eigens entwickelten Teststands. Zu sehen sind unter anderem das getestete DLR BVAD, die vier Druckabnehmer (blaue Markierung) sowie eine Ultraschallsonde zur Flussmessung (rote Markierung). Jeder Ventrikel wird durch einen separaten Testkreislauf mit jeweils drei Zylindern, welche die Windkesselfunktion, die kapillare Strombahn, als auch die Vorlast simulieren, evaluiert.



**Abb. 11:** Schemazeichnung des Teststands. Zur besseren Übersicht ist lediglich einer der beiden identischen Kreisläufe abgebildet. Der Blutfluss wird über jeweils zwei biologische Aortenklappen pro Ventrikel gerichtet. Über zwei Drucksensoren kann die Vor- und Nachlast ermittelt werden. Der Fluss des verwendeten Fluids (isotone Kochsalzlösung) wird ultraschallgestützt im Bereich des Ausfluss-Konduits gemessen. Über zwei Drosseln wird der systemische Widerstand geregelt; die abgebildeten Zylinder simulieren unter anderem die Windkesselfunktion der Aorta.

Der periphere Widerstand wurde über zwei serielle Drosseln reguliert. Die erste Drossel ist in Blutstromrichtung vor dem ersten Zylinder positioniert und ist in erster Linie für die gemessene Blutdruckamplitude verantwortlich. Die zweite Drossel ist zwischen den ersten und zweiten Zylinder geschaltet und beeinflusst in erster Linie den gemessenen Mitteldruck.

Der Blutfluss des VADs wird für den rechten und linken Ventrikel individuell bestimmt, dabei wurde das ultraschallbasierte Flussmeter (HT311 Flow QC®, Transonic Systems Inc., Ithaca, New York, USA) direkt hinter dem Ausflusskonduit positioniert.

Die Drucksensoren sind zum einen hinter dem Ausflusskonduit - zur Bestimmung der Nachlast - und zum anderen vor dem Einflusskonduit - zur Bestimmung der Vorlast - positioniert. Bei den verwendeten Drucksensoren der Firma Huba Control handelt es sich um das Modell TYP 691.92600113 (0 - 0.3 bar) für die Nachlast und TYP 691.90100113 (-1 - 0.6 bar) für die Vorlast (Huba Control AG, Wuerenlos, Schweiz).

Die Schemazeichnung des Testkreislaufs in Abbildung 11 zeigt die oben beschriebene Messanordnung für den linken Ventrikel.

Neben hämodynamischen Parametern wurden zur Beurteilung des Wirkungsgrads und Anwendbarkeit die Leistungsaufnahme und die Temperatur im Innengehäuse gemessen sowie die Positionsparameter der Druckplatte erfasst.

## 2.3 Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mittels einer speziell programmierten Makrosoftware basierend auf NI<sup>®</sup> LabVIEW 8.2 (National Instruments Corp., Austin, Texas, USA) erfasst und in Microsoft<sup>®</sup> Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) exportiert.

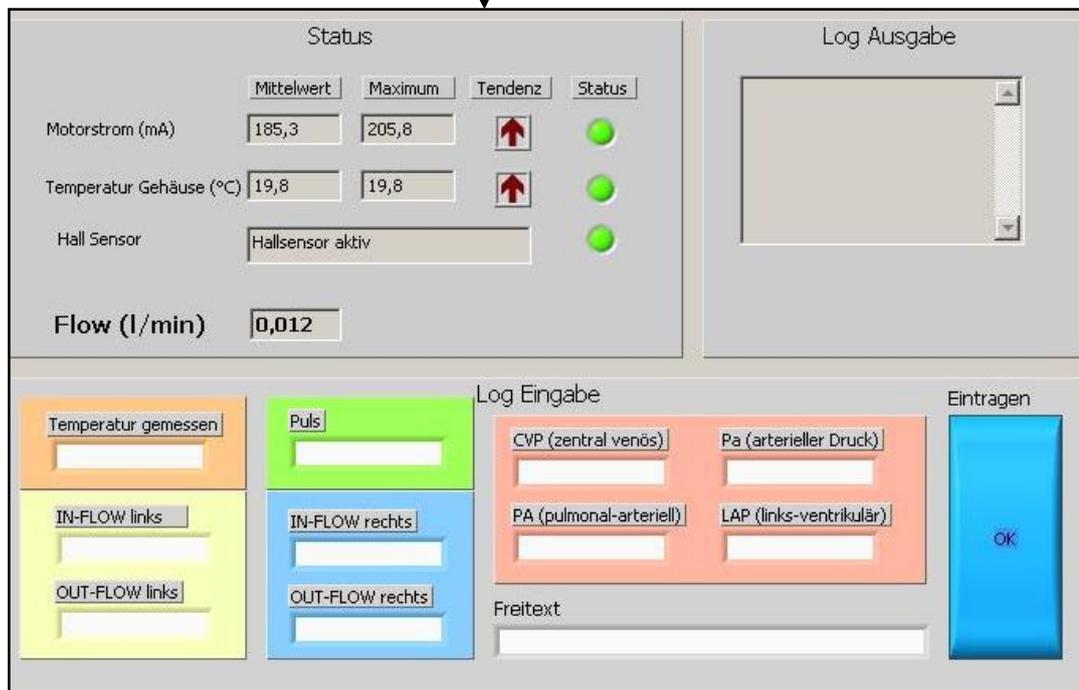
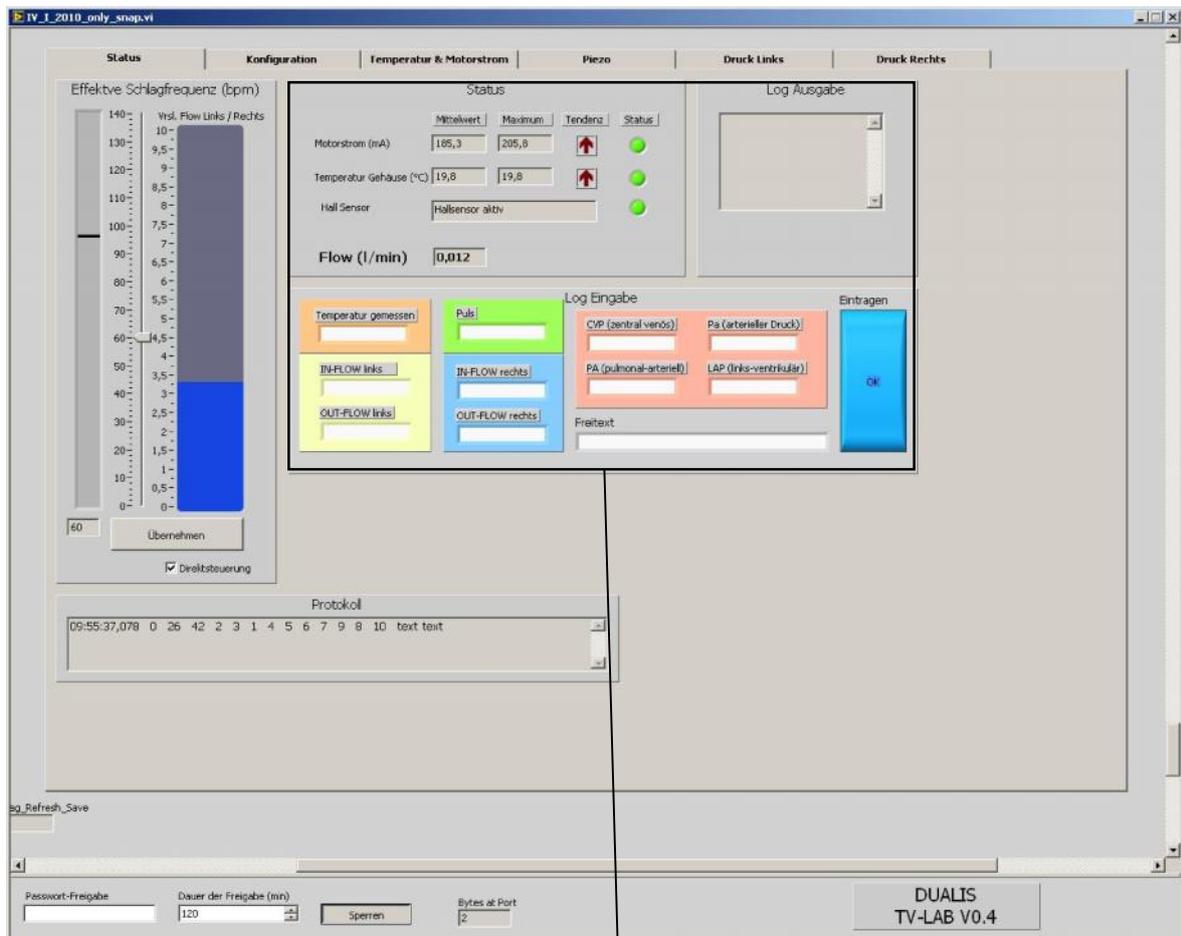
Die folgenden Parameter wurden für die im Folgenden beschriebenen Experimente als physiologisch definiert:

Der am Ausflusskonduit gemessene Druck repräsentiert im linksventrikulären Kreislauf den Aortendruck (SAP); als physiologisch wurde ein Druck von 120/80 mmHg angenommen. Der im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstrakts gemessene Druck entspricht dem pulmonalarteriellen Druck (PAP). Dieser wurde zur besseren Durchführbarkeit auf 30/5 mmHg festgesetzt. Die Vorlast der beiden artifiziellen Ventrikel wird in vivo durch den Druck innerhalb der Ventrikel des erkrankten Herzens bestimmt. Im Versuchsstand wird die Vorlast durch den dritten Zylinder erzeugt und am Einflusskonduit gemessen. Für die Versuchsreihe werden für die Vorlast (Inflow Pressure - IP) folgende Werte als physiologische definiert: Die Vorlast des linken Ventrikels (IP LV) wird auf 10 mmHg und die Vorlast des rechten Ventrikels (IP RV) auf 5 mmHg festgesetzt.

Alle Messungen am Testkreislauf wurden nach Einstellung eines über mindestens 10 Minuten stabilen Zustandes und unabhängig voneinander dreimal durchgeführt.

Die in den Ergebnissen präsentierten Daten sind auf zwei Nachkommastellen gerundet und stellen das arithmetische Mittel der jeweils durchgeführten Messungen dar. Auf eine Darstellung der Standardabweichung wird zugunsten der Übersichtlichkeit in den folgenden Abbildungen verzichtet: 14b, 17b, 19 - 24.

Die in den Abbildungen präsentierten Messdaten und arithmetischen Mittelwerte sind im Anhang tabellarisch mit Standardabweichung aufgeführt.



**Abb. 12a:** Bildschirmausschnitt der verwendeten, speziell angepassten Software auf Basis von NI<sup>®</sup> LabVIEW 8.2 (National Instruments Corp., Austin, Texas, USA).



**Abb. 12b:** Bildschirmausschnitt der graphischen Darstellung der linksventrikulären Druckkurve. Gut erkennbar: Das nahezu physiologische Druckprofil mit Inzisure (siehe Markierung) bei Schluss der Aortenklappe.

## 2.4 Bestimmung der ventrikulären Kennlinien

Um die hämodynamische Leistungsfähigkeit des DLR BVADs zu beschreiben, sollten Kennlinien erstellt werden. Kennlinien sind spezifisch für jeden Ventrikel des VADs und beschreiben die Abhängigkeit des erzeugten Flusses von der Nachlast. Sie wurden für jeden Ventrikel einzeln bestimmt, indem bei konstanter Frequenz eine diskrete Steigerung der Nachlast vorgenommen und der resultierende Fluss gemessen wurde. Während dieser Messungen wurde der Testkreislauf des jeweils anderen Ventrikels auf physiologische - entsprechend der oben genannten Definition - Werte festgesetzt.

Zur Bestimmung der linksventrikulären Kennlinie (CL LV) wurde die linksventrikuläre Vorlast (IP LV) auf 10 mmHg, die rechtsventrikuläre Nachlast (PAP) auf 30/5mmHg und die rechtsventrikuläre Vorlast (IP RV) auf 5 mmHg gesetzt. Als Frequenzspanne wurden 60 bis 120 Schläge pro Minute (bpm) festgelegt. Die Widerstände des linksventrikulären Testkreislaufs wurde jeweils so eingestellt, dass die gemessenen systemischen arteriellen Drücke (SAP) von 100/60 mmHg bis 200/160 mmHg reichten.

Die genauen Einstellungen der einzelnen Messungen können der Tabelle 5 entnommen werden.

Die rechtsventrikuläre Kennlinie (CL RV) wurde in analoger Weise - mit an den pulmonalen Kreislauf angepassten Parametern - ermittelt. Die Widerstände wurden so eingestellt, dass pulmonalarterielle Drücke (PAP) von 20/5 mmHg bis 100/80 mmHg erreicht wurden. Die Vorlast (IP RV) wurde auf 5 mmHg und die Widerstände des linken Ventrikels entsprechend der oben definierten physiologischen Parameter festgesetzt. Tabelle 6 zeigt die gewählten Einstellungen der rechtsventrikulären Kennlinie.

Bewusst wurden bei Ermittlung der Kennlinien auch unphysiologisch hohe Nachlasten gewählt, um das VAD im hämodynamischen Grenzbereich zu testen und die Auswirkungen auf Leistungsaufnahme und Temperaturentwicklung zu beschreiben.

Linksventrikuläre Kennlinie (CL LV)			
Frequenzen: 60, 70, 80, 100 und 120 bpm			
<u>Nachlast LV (SAP)</u>	<u>Vorlast LV (IP LV)</u>	<u>Nachlast RV (PAP)</u>	<u>Vorlast RV (IP RV)</u>
100/60 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
140/100 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
160/120 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
180/140 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
200/160 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg

**Tab. 5:** Aufstellung der Kreislaufparameter zur Erstellung der linksventrikulären Kennlinie.

Bei stabiler Vorlast (IP LV) wurden bei Frequenzen von 60 bis 120 bpm die dargestellten Druckverhältnisse eingestellt und der resultierende VAD-Fluss gemessen. Die Messungen wurden nach 10 Minuten stabiler Druck- und Flussverhältnisse dreimal unabhängig voneinander durchgeführt.

Rechtsventrikuläre Kennlinie (CL RV)			
Frequenzen: 60, 70, 80, 100 und 120 bpm			
<u>Nachlast LV (SAP)</u>	<u>Vorlast LV (IP LV)</u>	<u>Nachlast RV (PAP)</u>	<u>Vorlast RV (IP RV)</u>
120/80 mmHg	10 mmHg	20/5 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	30/10 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	40/20 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	60/40 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	80/60 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	100/80 mmHg	5 mmHg

**Tab. 6:** Einstellung der Kreislaufparameter zur Ermittlung der rechtsventrikulären Kennlinie.

## 2.5 Bestimmung der VAD-Funktionskurven

Um die hämodynamische Leistungsfähigkeit des neuen BVADs zu beschreiben, wurde zusätzlich zu den oben beschriebenen Kennlinien die Abhängigkeit des VAD-Flusses von der Vorlast bei konstanter Nachlast getestet. Die resultierenden Kurven entsprechen den sogenannten Cardiac Function Curves des menschlichen Herzens und werden im folgenden als VAD-Funktionskurven bezeichnet. Hierfür wurde bei konstanter Nachlast und Frequenz die Vorlast in diskreten Schritten variiert und der resultierende VAD-Fluss gemessen. Wie bei den oben beschriebenen Kennlinien wurden Frequenzen von 60 bis 120 bpm gewählt.

Zur Bestimmung der linksventrikulären VAD-Funktionskurven (VFC LV) wurden, bei jeweils konstantem systemischen arteriellen Druck (SAP), diskrete Vorlasten (IP LV) von - 10 bis 40 mmHg gewählt. Die Messungen der VFC LV wurden bei einem SAP von 120/80, 140/100 und 160/120 mmHg durchgeführt. Als Frequenzen wurden 60, 80, 100 und 120 bpm gewählt; die Parameter des rechtsventrikulären Kreislaufs wurden auf physiologische Werte eingestellt (siehe Tabelle 7).

Zur Bestimmung der rechtsventrikulären VAD-Funktionskurve (VFC RV) wurde die Nachlast des rechten Kreislaufs (PAP) auf 30/5 mmHg festgesetzt und die Parameter des linken Kreislaufs auf physiologische Parameter eingestellt (siehe Tabelle 8).

## 2.6 Temperaturmessung

Die Temperaturmessung wurde im Rahmen der Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Kennlinien, nach 10 minütigem, stabilen Zustand nach der Hämodynamikmessung durchgeführt. Die Temperatursonde war innen am Gehäuse, zwischen Elektromotor und Ventrikel positioniert, das Gehäuse luftdicht verschlossen und die Umgebungstemperatur weitgehend konstant auf 25°C gehalten.

Linksventrikuläre VAD-Funktionskurve (VFC LV)			
Frequenzen: 60, 80, 100 und 120 bpm			
<i>Nachlast LV (SAP)</i>	<i>Vorlast LV (IP LV)</i>	<i>Nachlast RV (PAP)</i>	<i>Vorlast RV (IP RV)</i>
120/80 mmHg	- 10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	0 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	20 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	30 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
120/80 mmHg	40 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
140/100 mmHg	- 10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
140/100 mmHg	0 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
140/100 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
140/100 mmHg	20 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
140/100 mmHg	30 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
140/100 mmHg	40 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
160/120 mmHg	- 10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
160/120 mmHg	0 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
160/120 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
160/120 mmHg	20 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
160/120 mmHg	30 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg
160/120 mmHg	40 mmHg	30/5 mmHg	5 mmHg

**Tab. 7:** Die Aufstellungen zeigen die Einstellungen des Testkreislaufs zur Ermittlung der linksventrikulären VAD-Funktionskurven.

Bei den abgebildeten systemischen Nachlastniveaus (120/60, 140/100 und 160/120 mmHg) wurden fünf verschiedene Vorlasten (- 10 bis 40 mmHg) eingestellt und so der Einfluss der Vorlast bei gleicher Nachlast und VAD-Frequenz auf den VAD-Fluss bestimmt.

Rechtsventrikuläre VAD-Funktionskurve (VFC RV)			
Frequenzen: 60, 80, 100 und 120 bpm			
<u>Nachlast LV (SAP)</u>	<u>Vorlast LV (IP LV)</u>	<u>Nachlast RV (PAP)</u>	<u>Vorlast RV (IP RV)</u>
120/80 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	- 10 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	0 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	10 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	20 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	30 mmHg
120/80 mmHg	10 mmHg	30/5 mmHg	40 mmHg

**Tab. 8:** Die Aufstellung zeigt die Einstellungen des Testkreislaufs zur Ermittlung der rechtsventrikulären VAD-Funktionskurven.

## 2.7 Berechnung des Wirkungsgrads

Der Wirkungsgrad ( $\eta$ ) eines VADs ist definiert als Quotient aus der hydraulischen und der elektrischen Leistung.

Die elektrische Leistung ( $P_{el}$ ) bei Gleichstrom ist definiert als das Produkt aus elektrischer Spannung ( $U$ ) und elektrischer Stromstärke ( $I$ ):

$$P [W] = U [V] \times I [A]$$

Zur Berechnung wird die in den Experimenten gemessene Stromstärke ( $I$ ) mit der internen Betriebsspannung ( $U$ ) multipliziert.

Die hydraulische Leistung ( $P_h$ ) ist definiert als Produkt von Druckdifferenz ( $\Delta p$ ) und Volumenstrom ( $Q$ ):

$$P[W] = \Delta p[Pa] \times Q \left[ \frac{m^3}{s} \right]$$

Zur Berechnung muss stets die hydraulische Leistung des rechten und linken Ventrikels berücksichtigt werden, demnach gilt:

$$P[W] = \left( \Delta p_{LV}[Pa] \times Q_{LV} \left[ \frac{m^3}{s} \right] \right) + \left( \Delta p_{RV}[Pa] \times Q_{RV} \left[ \frac{m^3}{s} \right] \right)$$

Somit gilt für den Wirkungsgrad ( $\eta$ ) des DLR BVADs folgender Zusammenhang:

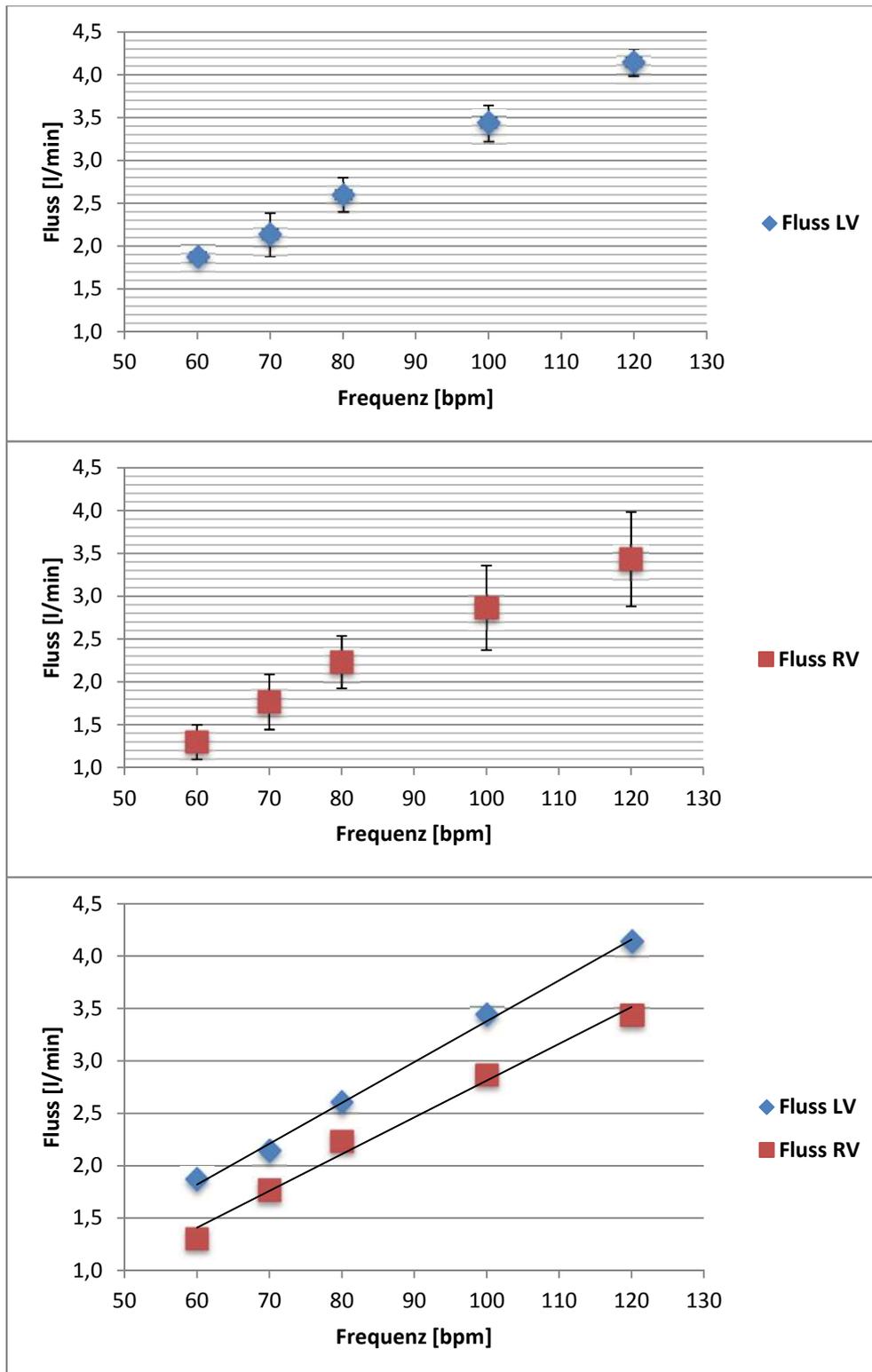
$$\eta[\%] = \frac{\left( \Delta p_{LV}[Pa] \times Q_{LV} \left[ \frac{m^3}{s} \right] \right) + \left( \Delta p_{RV}[Pa] \times Q_{RV} \left[ \frac{m^3}{s} \right] \right)}{U[V] \times I[A]} \times 100$$

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Kennlinien

Die linksventrikulären Kennlinien werden in den Abbildungen 14 a und b gezeigt und stellen die wichtigsten hämodynamischen Eckpunkte des DLR BVADs graphisch dar. Der größte VAD-Fluss wird bei der geringsten Nachlast (100/60 mmHg) und der größten Frequenz (120 bpm) dieser Versuchsreihe erreicht und beträgt 4,2 ( $\pm 0,3$ ) Liter pro Minute (l/min).

Wie bei einer Verdrängerpumpe zu erwarten, zeigt sich ein weitgehend linearer Zusammenhang zwischen VAD-Frequenz und Fluss. Bei physiologischen Kreislaufparametern (siehe Methoden), das heißt einer konstanten Nachlast von 120/80 mmHg für den linken Ventrikel und 30/5 mmHg für den Rechten, zeigt sich für den linken Ventrikel ein Abfall von 4,13 ( $\pm 0,15$ ) l/min bei 120 bpm auf 3,43 ( $\pm 0,21$ ) l/min bei 100 bpm, auf 2,6 ( $\pm 0,2$ ) l/min bei 80 bpm, auf 2,13 ( $\pm 0,25$ ) l/min bei 70 bpm und auf 1,87 ( $\pm 0,06$ ) l/min bei 60 bpm. Für den rechten Ventrikel kann eine ähnliche Beziehung, bedingt durch die unterschiedlichen Ventrikelgrößen, auf niedrigerem Niveau gezeigt werden: 3,43 ( $\pm 0,55$ ) l/min bei 120 bpm auf 2,87 ( $\pm 0,49$ ) l/min bei 100 bpm, auf 2,23 ( $\pm 0,31$ ) l/min bei 80 bpm, auf 1,77 ( $\pm 0,32$ ) l/min bei 70 bpm und auf 1,3 ( $\pm 0,2$ ) l/min bei 60 bpm (siehe Abbildung 13).

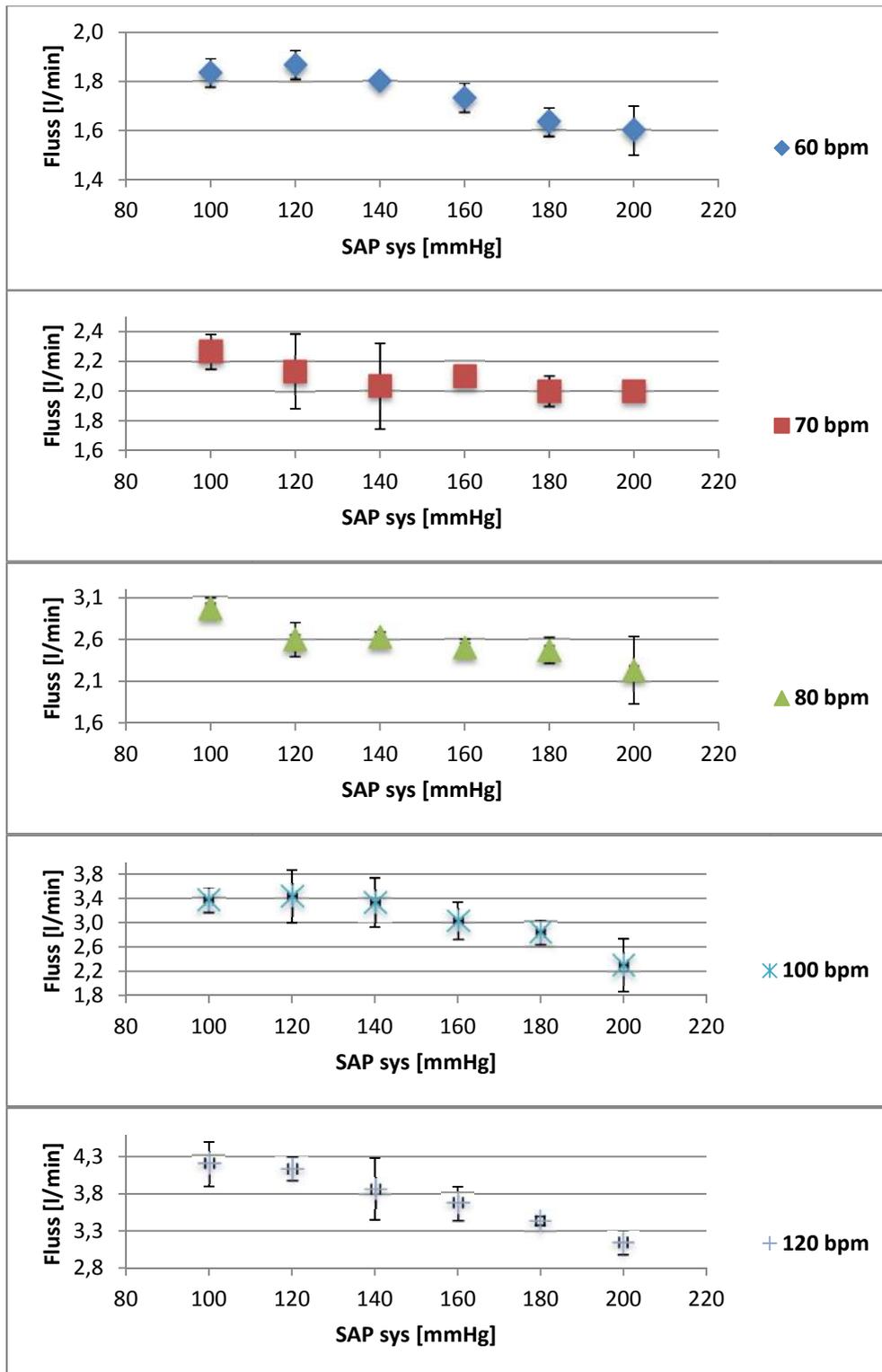


**Abb. 13:** Die Graphen zeigen den VAD-Fluss [l/min] des linken (LV) und rechten (RV) Ventrikels in Abhängigkeit von der Frequenz [bpm] bei konstanter Nachlast (LV: 120/80 mmHg; RV: 30/5 mmHg) und konstanter Vorlast (IP LV = 5 mmHg; IP RV = 10 mmHg).

Trägt man bei konstanter Frequenz [bpm] den linksventrikulären VAD-Fluss [l/min] in Abhängigkeit von der Nachlast (systemischer arterieller Druck (SAP) [mmHg]) auf, erhält man die Kennlinie des linken Ventrikels (siehe Abbildungen 14 a und b). In dem für den praktischen Einsatz relevanten Nachlastspektrum kann ein weitgehend linearer Zusammenhang zwischen VAD-Fluss und Nachlast beschrieben werden. Der maximale VAD-Fluss von 4,2 ( $\pm 0,3$ ) l/min wird bei einer Frequenz 120 bpm und einer Nachlast von 100/60 mmHg bereitgestellt und fällt bei 120/80 mmHg auf 4,13 ( $\pm 0,15$ ) l/min, bei 140/100 mmHg auf 3,87 ( $\pm 0,42$ ) l/min, bei 160/120 mmHg auf 3,67 ( $\pm 0,23$ ) l/min, bei 180/140 mmHg auf 3,43 ( $\pm 0,06$ ) l/min und bei 200/160 mmHg auf minimal 3,13 ( $\pm 0,15$ ) l/min.

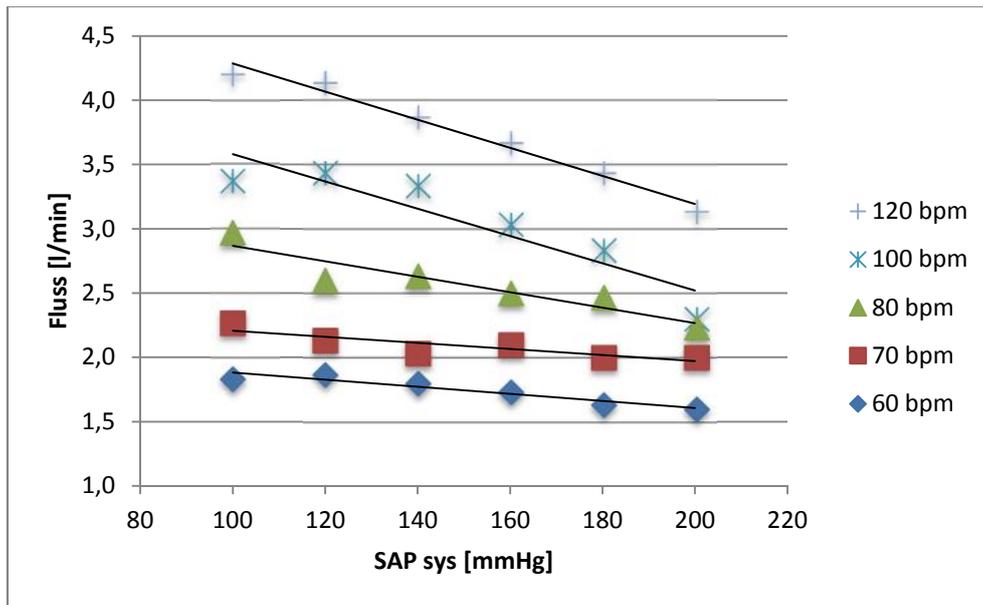
Der kleinste gemessene linksventrikuläre VAD-Fluss beträgt 1,6 ( $\pm 0,1$ ) l/min bei einer Frequenz von 60 bpm und einer Nachlast von 200/160 mmHg. Senkt man die Nachlast von 200/160 auf 100/60 mmHg werden bei gleicher Frequenz (60 bpm) 1,82 ( $\pm 0,06$ ) l/min bereitgestellt.

Setzt man die Kennlinien zueinander in Beziehung, erhält man das VAD-spezifische Kennfeld. In diesem ist erkennbar, dass das DLR BVAD bei hohen Frequenzen sensitiver auf Nachlaständerungen reagiert als bei niedrigen Frequenzen (Abbildung 15). Entsprechend ist dies auch in Abbildung 14b zu sehen: Die Steilheit des Abfalls der Flusskurve ist mit zunehmender Nachlast bei hohen Frequenzen größer als bei niedrigen Frequenzen.



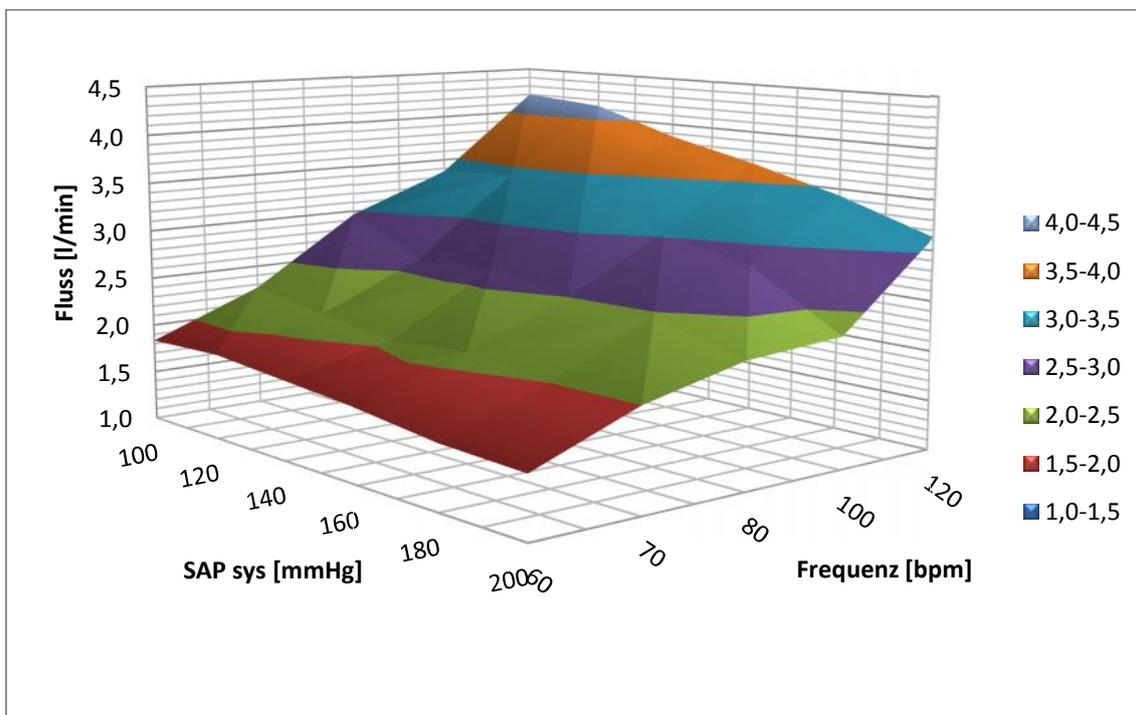
**Abb. 14a:** Linksventrikuläre Kennlinien.

Dargestellt ist die weitgehend lineare Abhängigkeit des linksventrikulären VAD-Flusses [l/min] von der Nachlast (SAP sys [mmHg]) bei jeweils konstanter Frequenz [bpm]. (PAP = 30/5 mmHg; IP RV = 10 mmHg)



**Abb. 14b:** Linksventrikuläre Kennlinien.

In der Übersicht aller Frequenzen zeigt sich für die Frequenzen 100 und 120 bpm ein größerer Einfluss der Nachlast (SAP sys [mmHg]) auf den gemessenen VAD-Fluss [l/min] als bei den niedrigeren Frequenzen. (PAP = 30/5 mmHg; IP RV = 10 mmHg)

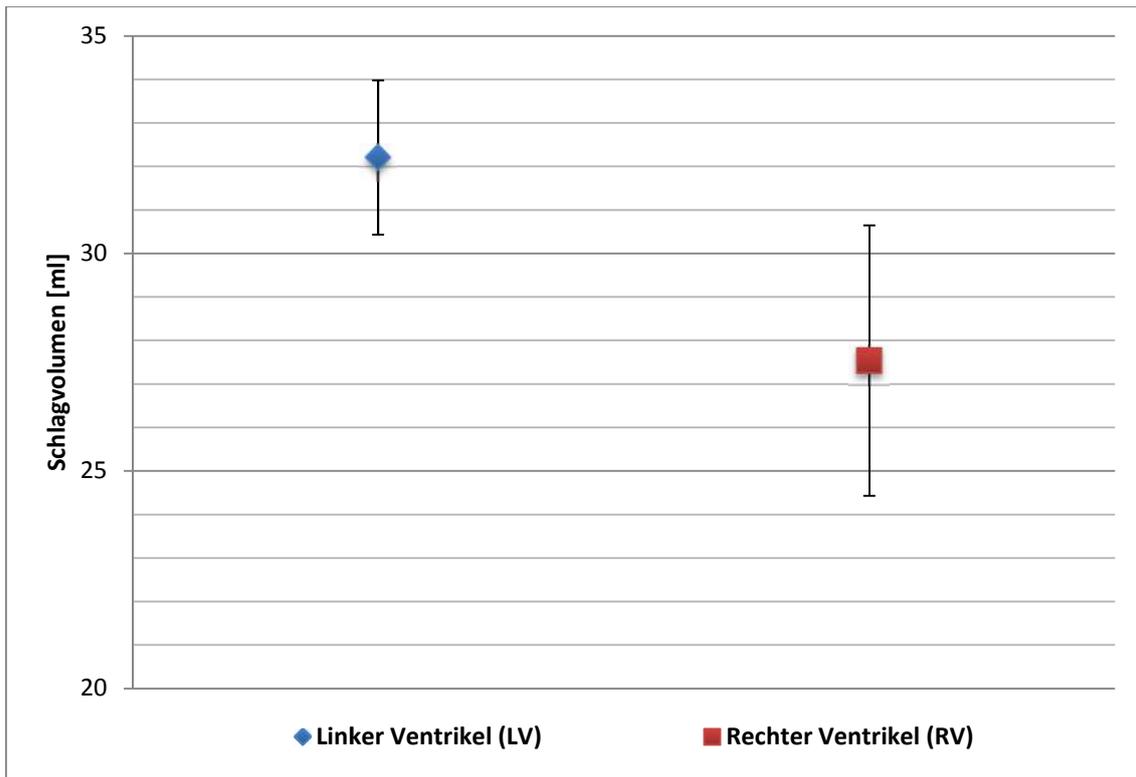


**Abb. 15:** Kennfeld des linken Ventrikels.

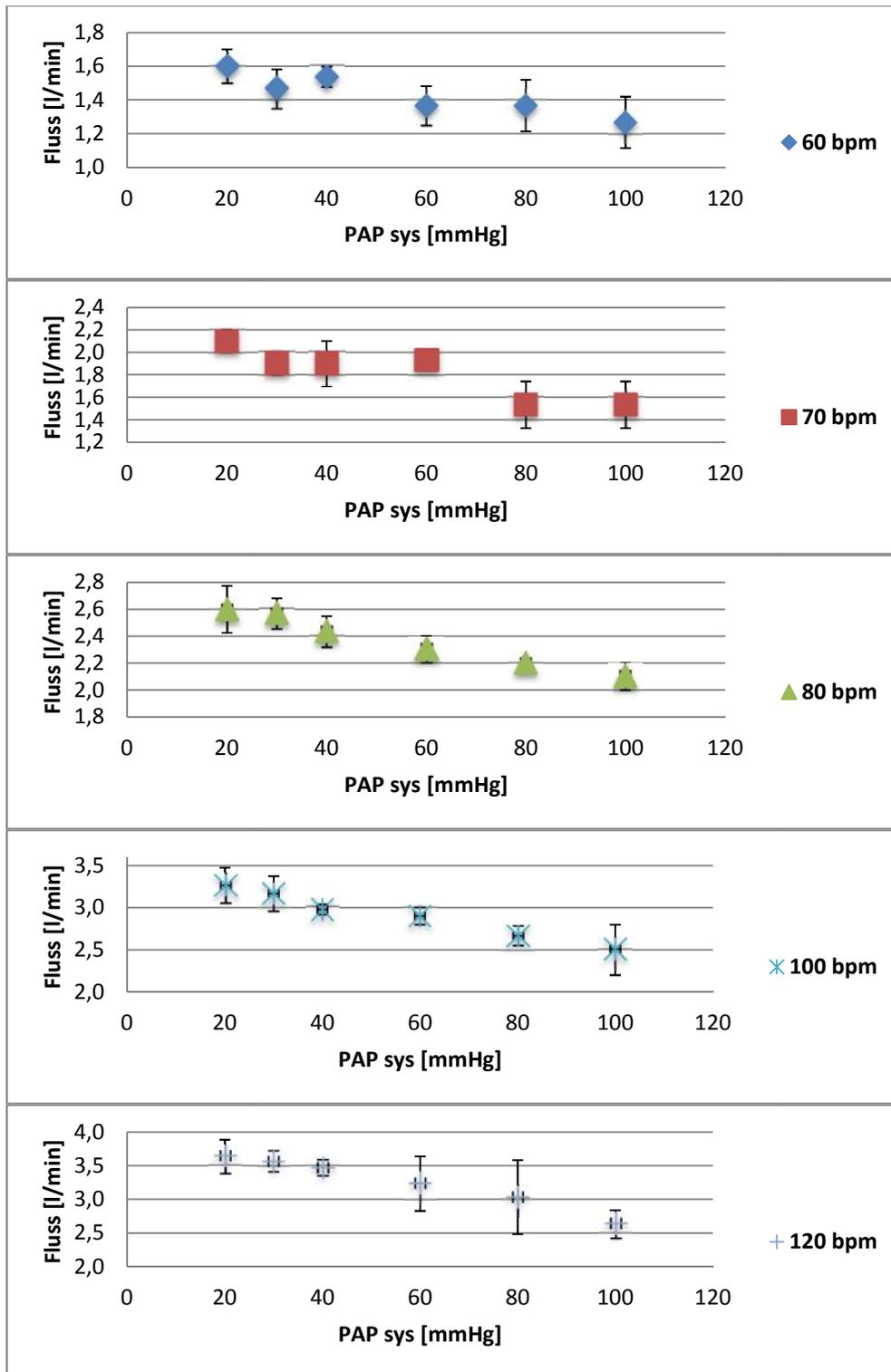
Weitgehend lineare Beziehungen von VAD-Fluss [l/min] und Frequenz [bpm], sowie VAD-Fluss [l/min] und Nachlast (SAP sys [mmHg]).

Analog zu dem linken Ventrikel wurden, mit an die Anforderungen des Lungenkreislaufes angepassten Parametern (siehe Methoden), Kennlinien des rechten Ventrikels erstellt. Aufgrund des 20 ml kleineren Ventrikels ist das resultierende effektive Schlagvolumen des rechten Ventrikels bei physiologischen Kreislaufparametern mit 27,54 ( $\pm 3,11$ ) ml um 4,67 ml kleiner als das Schlagvolumen des linken Ventrikels (32,21 ( $\pm 1,77$ ) ml), dies entspricht einer Differenz von 14,5 % (siehe Abbildung 16). Für den linken Ventrikel ergibt sich somit eine Auswurfraction von 50 % und für den Rechten eine Auswurfraction von 61 % bezogen auf das maximale Füllvolumen des jeweiligen Ventrikels.

Der maximale VAD-Fluss des rechten Ventrikels ist bei 120 bpm und 20/5 mmHg mit 3,63 ( $\pm 0,25$ ) l/min um etwa 0,6 l/min geringer verglichen mit dem des linken Ventrikels (4,2 ( $\pm 0,3$ ) l/min). Bei 120 bpm fällt mit zunehmender Nachlast der VAD-Fluss von 3,47 ( $\pm 0,12$ ) l/min bei einem pulmonalarteriellen Druck (PAP) von 40/20 mmHg auf 3,23 ( $\pm 0,4$ ) l/min bei 60/40 mmHg und auf 2,63 ( $\pm 0,21$ ) l/min bei 100/80 mmHg. Auch die Kennlinien des rechten Ventrikel zeigen eine weitgehend lineare Abhängigkeit von VAD-Fluss und Nachlast. Vergleicht man die frequenzspezifischen Kennlinien untereinander ist auffällig, dass die beim linken Ventrikel ausgeprägte Nachlastsensitivität bei hohen Frequenzen auf den rechten Ventrikel, aufgrund des insgesamt niedrigeren Nachlastniveaus des Lungenkreislaufs, so nicht zutrifft (siehe Abbildungen 17 a und b).

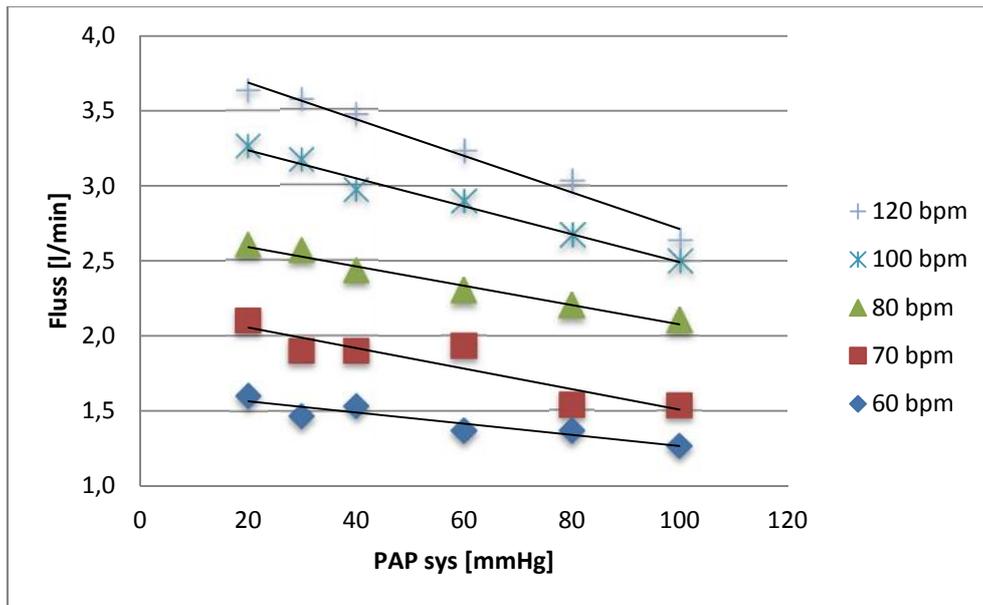


**Abb. 16:** Arithmetisches Mittel der errechneten Schlagvolumina des linken und rechten Ventrikels bei physiologischen Testbedingungen und Frequenzen von 60 bis 120 bpm. Das Schlagvolumen (SV) des linken Ventrikels ist mit 32,21 ( $\pm 1,77$ ) ml um etwa 14,5 % größer als das rechtsventrikuläre SV mit 27,54 ( $\pm 3,11$ ) ml.



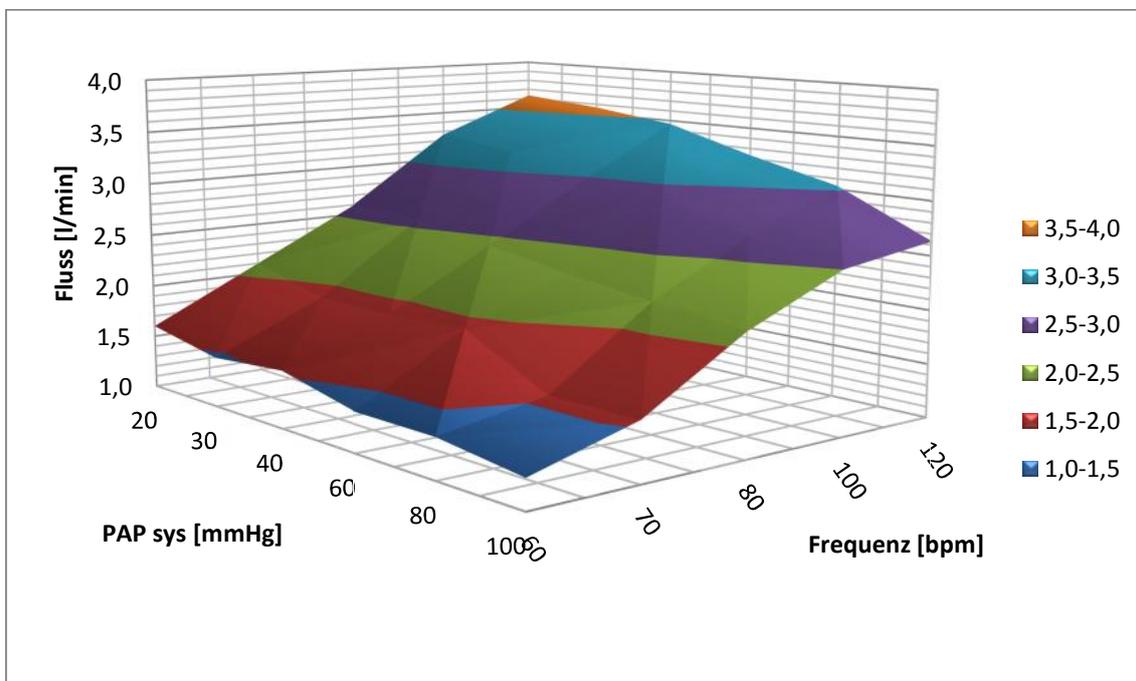
**Abb. 17a:** Rechtsventrikuläre Kennlinien.

Dargestellt ist, analog zu den linksventrikulären Kennlinien, die weitgehend lineare Abhängigkeit des rechtsventrikulären VAD-Flusses [l/min] von der Nachlast (PAP sys [mmHg]) bei konstanter Frequenz [bpm]. (SAP = 120/80 mmHg; IP LV = 5 mmHg)



**Abb. 17b:** Rechtsventrikuläre Kennlinien.

An den weitgehend parallelen Ausgleichsgeraden kann man, verglichen mit den linksventrikulären Kennlinien, eine geringere Nachlastsensitivität bei hohen Frequenzen erkennen.



**Abb. 18:** Kennfeld des rechten Ventrikels.

Ähnlich dem linken Ventrikel besteht eine weitgehend lineare Beziehung von VAD-Fluss [l/min] und Frequenz [bpm], sowie VAD-Fluss [l/min] und Nachlast (PAP sys [mmHg]).

### 3.2 Interventrikuläre Differenz

Zur Evaluation eines möglichen Lungenödems während des klinischen Einsatzes des DLR BVADs wurde die Flussdifferenz des linken und rechten Ventrikels bei singulärer und diskreter Steigerung der Nachlast des linken Ventrikels, wie es im Rahmen einer hypertonen Krise vorkommen könnte, gemessen.

Wie oben dargestellt, besteht bei physiologischen Testbedingungen eine Flussdifferenz von maximal 0,6 l/min. Mit steigender Nachlast des linken Ventrikels sinkt der gemessene VAD-Fluss, was zu einer geringeren Differenz (Fluss) führt.

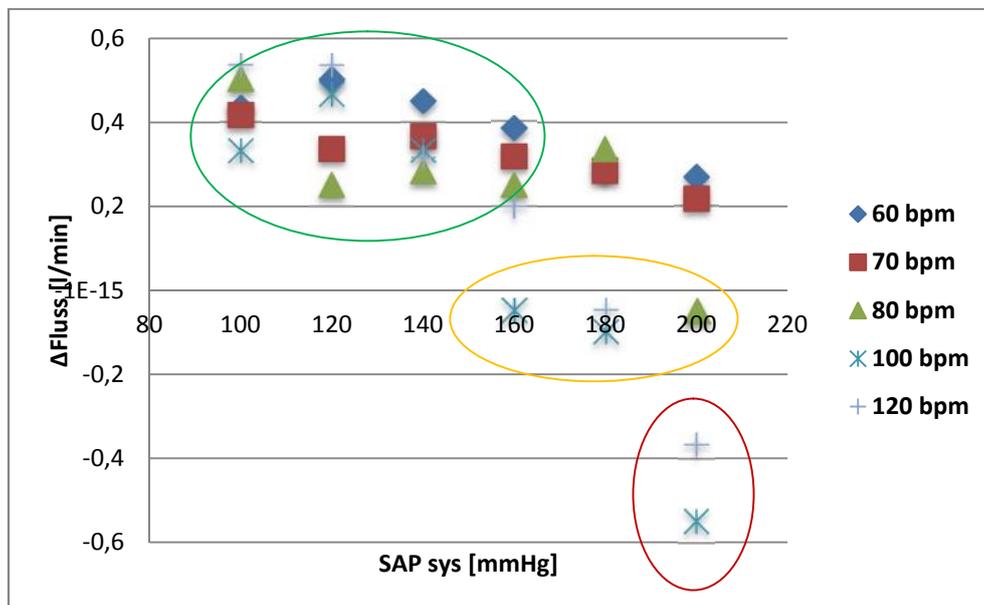
Bei 60 und 70 bpm besteht bei allen Nachlasten stets ein positiver Fluss (grün markierter Bereich in Abbildung 19). Bei 80 bpm führt lediglich eine Nachlast von 200/160 mmHg zu einem Fluss von -0,05 l/min (gelb markierter Bereich Abbildung 19). Bei höheren Frequenzen kommt es bereits ab einer Nachlast von 160/120 mmHg zu einem negativen Fluss. Bei einer Frequenz von 100 bpm und einer Nachlast von 200/160 mmHg ist Fluss mit -0,55 l/min minimal (rot markierter Bereich in Abbildung 19).

Dies bedeutet, dass im klinischen Einsatz bei hypertonen Phasen mit Blutdrücken über 200/160 mmHg die Gefahr eines Lungenödems besteht, da der linke Ventrikel das anfallende Volumen nicht vollständig in den Körperkreislauf befördern kann.

### 3.3 VAD-Funktionskurven

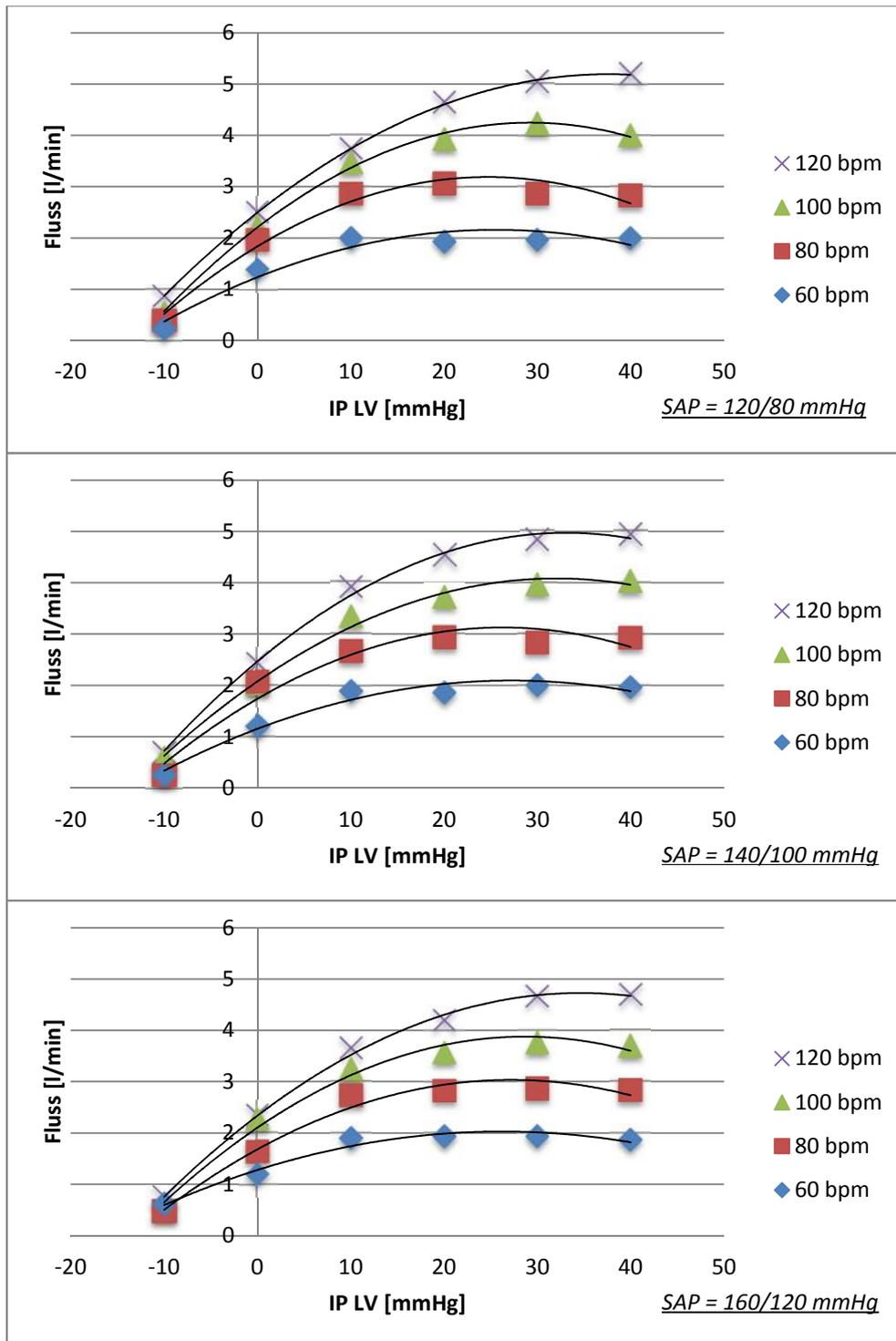
Die folgenden VAD-Funktionskurven (VFC) zeigen den Zusammenhang von Vorlast und VAD-Fluss bei konstanter Nachlast (siehe Abbildungen 20 und 21). Grundsätzlich besteht bei allen ermittelten VFC ein nicht linearer Zusammenhang zwischen Vorlast und VAD-Fluss. Weiterhin kann man bei allen ermittelten Kurven ein Flussplateau bei etwa 30 bis 40 mmHg erkennen. Ein nicht linearer Zusammenhang mit Ausbildung eines Flussplateaus ist charakteristisch für Verdrängerpumpen. Repräsentativ ist die linksventrikuläre Kurve bei einer Frequenz

von 100 bpm und einer Nachlast von 120/80 mmHg: Bei einer Vorlast von 0 mmHg kann ein VAD-Fluss von 2,23 ( $\pm 0,15$ ) l/min gemessen werden und bei 10 mmHg 3,47 ( $\pm 0,15$ ) l/min. Der maximale VAD-Fluss dieser Kurve wird bei einer Vorlast von 30 mmHg mit 4,23 ( $\pm 0,06$ ) l/min erreicht. Bei 20 mmHg beträgt der gemessene VAD-Fluss 3,93 ( $\pm 0,06$ ) l/min und bei 40 mmHg 4,0 ( $\pm 0,17$ ) l/min.



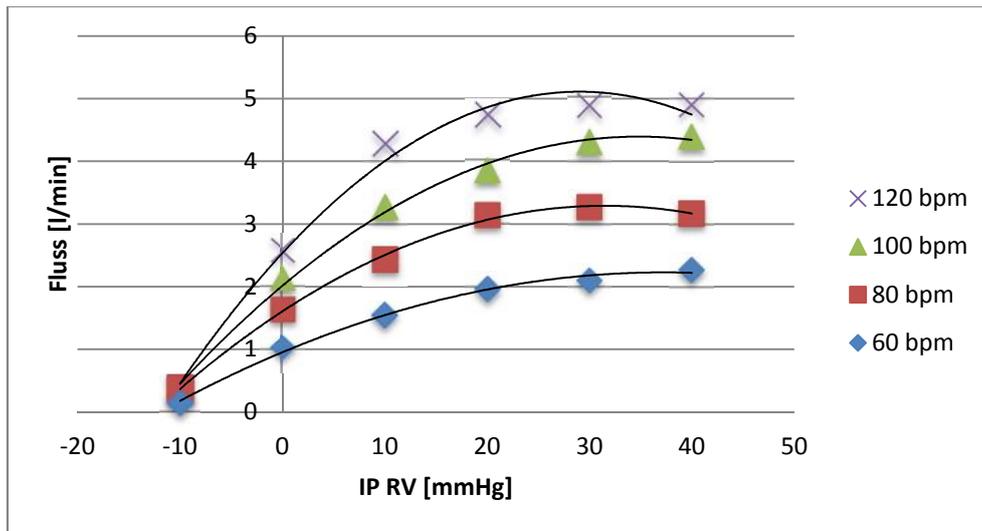
**Abb. 19:** Differenz des links- und rechtsventrikulären VAD-Flusses ( Fluss [l/min]) bei steigender linksventrikulärer Nachlast (SAP).

Dies entspricht dem klinischen Szenario einer hypertonen Krise. Bei physiologischen Testbedingungen ist der linksventrikuläre VAD-Fluss größer als der Rechtsventrikuläre, das heißt Fluss ist positiv (grüner Bereich). Der gelbe Bereich markiert ein grenzwertig kleines Fluss bei mittleren Nachlasten, der rotmarkierte Bereich zeigt die Testbedingung mit einem stark negativen Fluss bei Nachlasten von 200/160 mmHg, bei welchem es bei der klinischen Anwendung zur Gefahr eines Lungenödems kommen kann. (PAP = 30/5 mmHg; IP LV = 5 mmHg; IP RV = 10 mmHg)



**Abb. 20:** Linksventrikuläre VAD-Funktionskurven bei Nachlasten (SAP) von 120/80, 140/100 und 160/120 mmHg.

Die Graphen zeigen die Abhängigkeit des VAD-Flusses [l/min] von der Vorlast (IP LV [mmHg]) bei stabilen Nachlasten, analog der humanen kardialen Funktionskurven. (PAP = 30/5 mmHg; IP RV = 10 mmHg)



**Abb. 21:** Rechtsventrikuläre VAD-Funktionskurven bei einer Nachlast von 30/5 mmHg.

Analog zu dem linken Ventrikel wird die Abhängigkeit des VAD-Flusses [l/min] von der Vorlast (IP RV [mmHg]), in diesem Fall klinisch dem Druck im rechten Ventrikel des erkrankten Herzens entsprechend, bei stabiler Nachlast aufgezeigt. (SAP = 120/80 mmHg; IP LV = 5 mmHg)

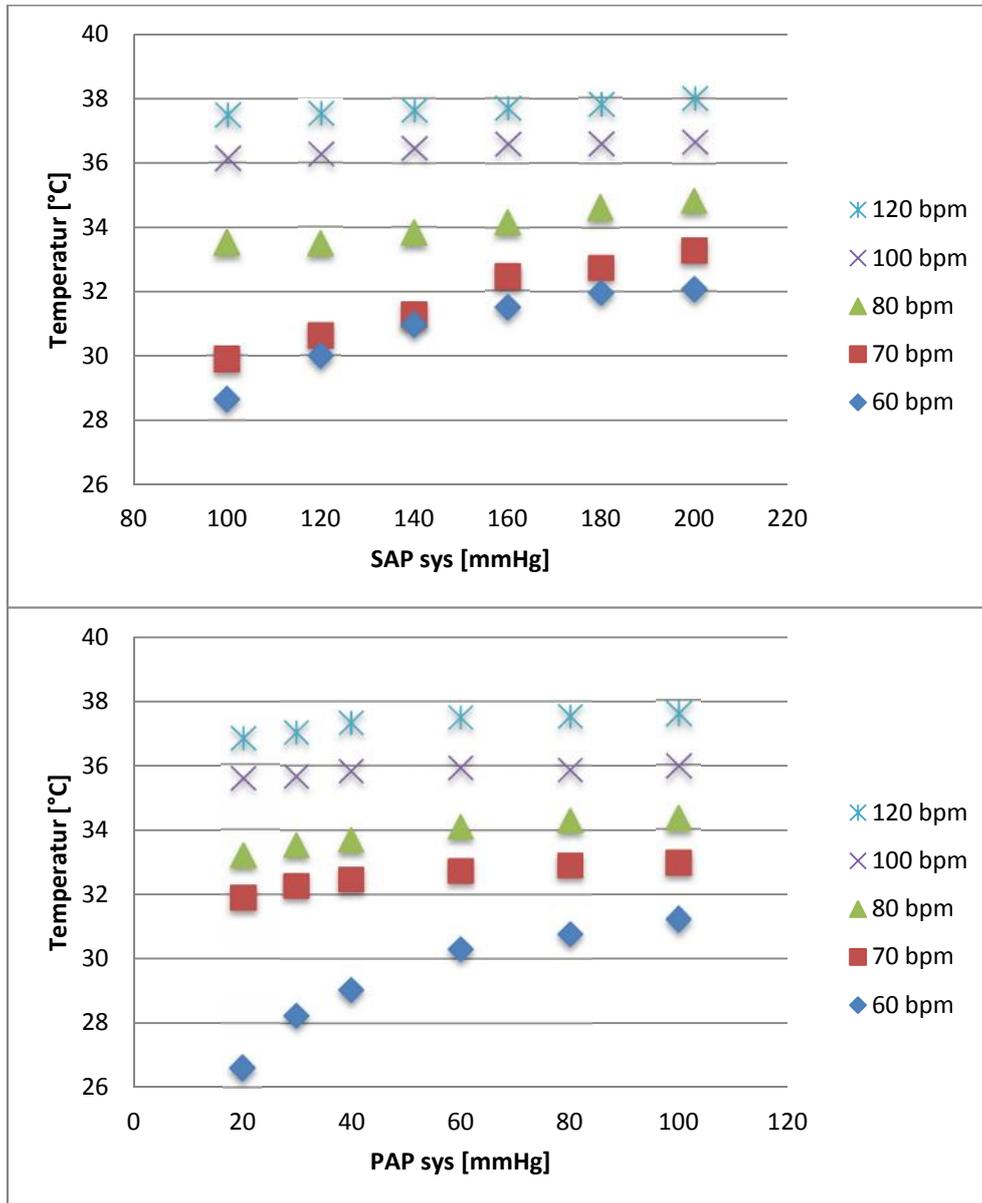
### 3.4 Temperatur

Als wichtiger Parameter für die spätere Patientenverträglichkeit wurde während der gesamten Experimente die Innengehäusetemperatur gemessen, wobei die Polyamid-Halbschalen eine geringe Wärmeleitfähigkeit besitzen.

Die Abbildung 22 zeigt den Temperaturverlauf bei der Messung der links- und rechtsventrikulären Kennlinien.

Bei Messung der linksventrikulären Kennlinie wird bei einer linksventrikulären Nachlast von 200/160 mmHg und einer Frequenz von 120 bpm und sonst physiologischen Einstellungen mit 38,4 °C die höchste Temperatur gemessen. Das arithmetische Mittel beträgt bei diesen Parametern 38,0 (±0,53) °C. Bei Bestimmung der rechtsventrikulären Kennlinie beträgt bei einer Nachlast von 100/80 mmHg und einer Frequenz von 120 bpm und sonst physiologischen Parametern das arithmetische Mittel 37,6 (±1,46) °C.

Insgesamt ist die Temperaturentwicklung insbesondere bei Frequenzen oberhalb von 70 bpm deutlich stärker von den gewählten Frequenzen als von der Nachlast abhängig.



**Abb. 22:** Innengehäusetemperatur bei Ermittlung der links- (oben) und rechtventrikulären (unten) Kennlinien. Bei Frequenzen oberhalb 70 bpm ist die Temperatur stärker von der Frequenz als von der Nachlast abhängig. (IP LV = 5mmHg; IP RV = 10 mmHg; Oben: PAP = 30/5 mmHg; Unten: SAP 120/80 mmHg)

### 3.5 Stromverbrauch

Ein niedriger Stromverbrauch trägt maßgeblich zu einer längeren Akkulaufzeit und somit entscheidend zur Patientenmobilität und Patientenzufriedenheit bei.

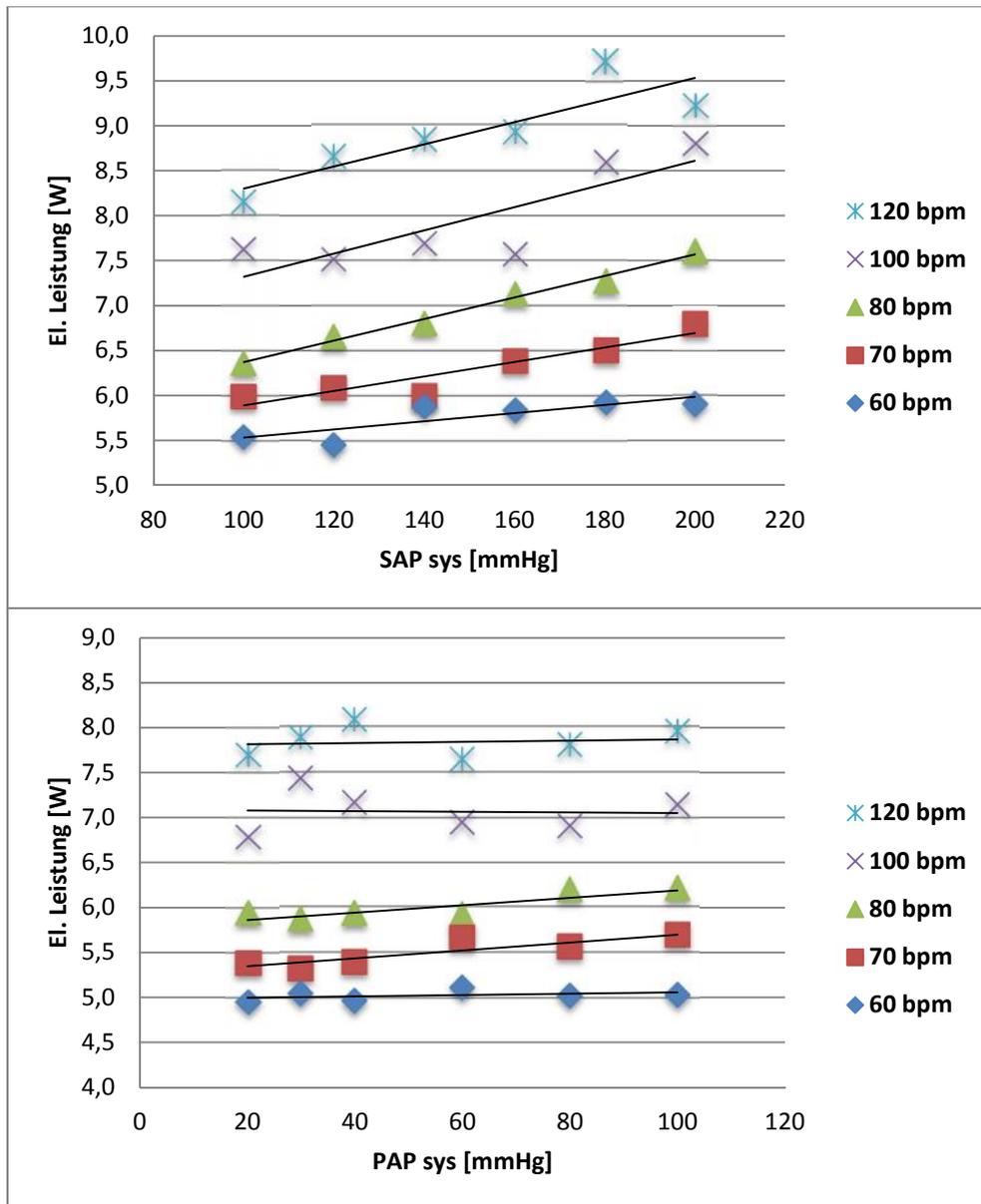
Die Abbildung 23 zeigt die Leistungsaufnahme des DLR BVADs - als Maß für den Stromverbrauch in einer Stunde - bei Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Kennlinien.

Bedingt durch das höhere Nachlastniveau des linken Ventrikels besteht hier neben der Frequenzabhängigkeit eine deutliche Abhängigkeit der Leistungsaufnahme von der Nachlast. Bei einer Nachlast von 100/60 mmHg und einer Frequenz von 60 bpm beträgt die Leistungsaufnahme des Gesamtsystems 5,54 ( $\pm 0,28$ ) W. Die größte Leistungsaufnahme tritt bei einer Nachlast von 180/140 mmHg und einer Frequenz von 120 bpm auf und beträgt 9,7 ( $\pm 0,8$ ) W.

Aufgrund des niedrigeren Nachlastniveaus hängt die Leistungsaufnahme bei Bestimmung der rechtventrikulären Kennlinien maßgeblich von der gewählten Frequenz ab. Das arithmetische Mittel der VAD-Leistungsaufnahme bei 60 bpm beträgt 5,02 ( $\pm 0,06$ ) W, bei 80 bpm 6,01 ( $\pm 0,15$ ) W und bei 120 bpm 7,84 ( $\pm 0,16$ ) W.

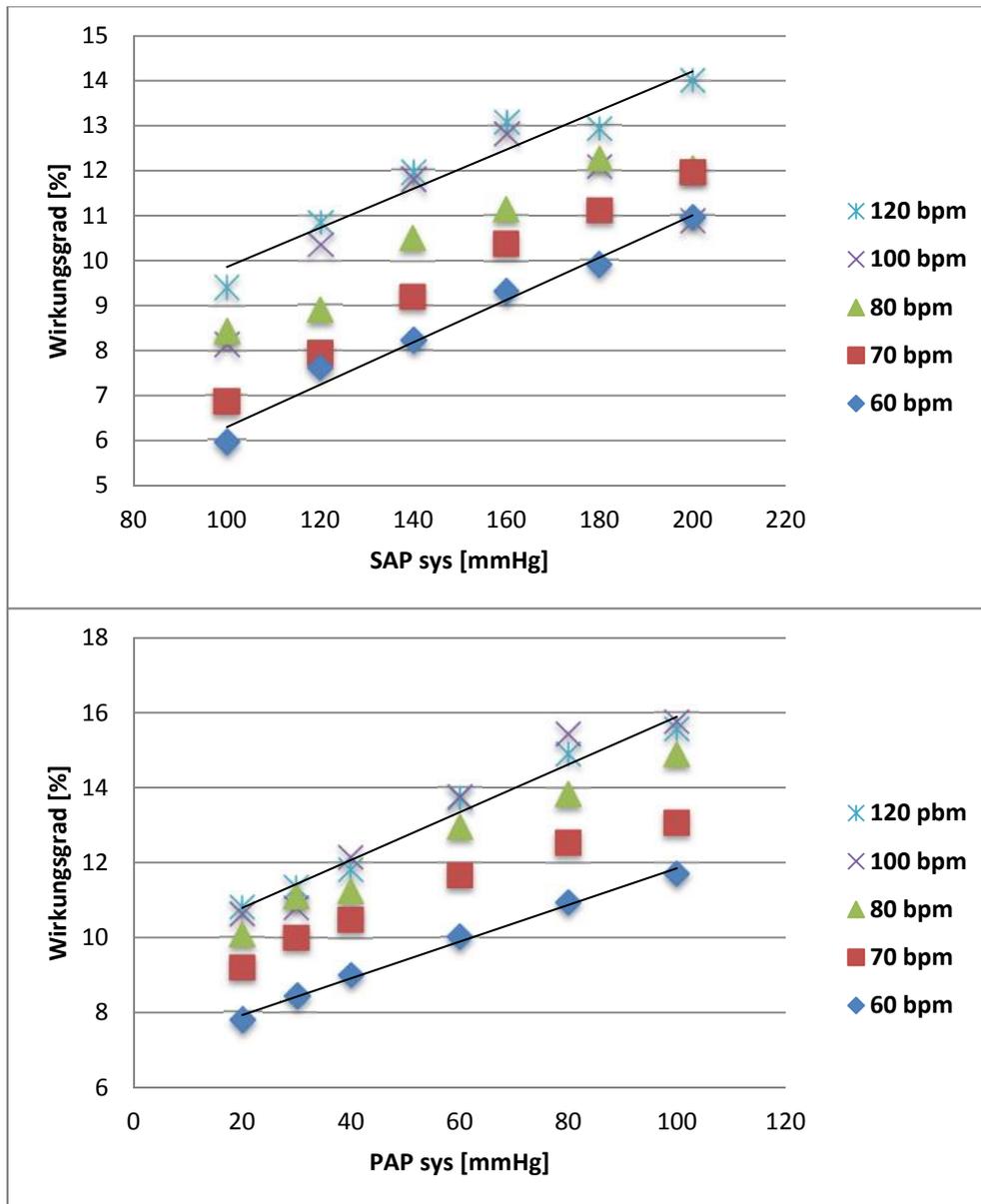
### 3.6 Wirkungsgrad

Mithilfe der gemessenen Kennlinien (Abbildungen 14 a und b, 15, 17 a und b sowie 18) und der gemessenen Leistungsaufnahme (Abbildung 23) kann der Wirkungsgrad in Abhängigkeit von Frequenz und Nachlast berechnet werden (siehe Methoden). Die in Abbildung 24 dargestellten Kurven zeigen für den linken und den rechten Ventrikel ein ähnliches Verhalten. Unerwarteterweise zeigt sich der Wirkungsgrad proportional zur Nachlast und Frequenz. Bei der linksventrikulären Kennlinie wird der höchste Wirkungsgrad von etwa 14 % bei einer Nachlast von 200/160 mmHg und einer Frequenz von 120 bpm erreicht. Der rechte Ventrikel erreicht 15,8 % bei 100/80 mmHg und 100 bpm.



**Abb. 23:** Leistungsaufnahme bei Ermittlung der links- (oben) und rechtventrikulären (unten) Kennlinien.

Im Vergleich der links- und rechts ventrikulären Graphen ist die ausgeprägte Korrelation der Leistungsaufnahme [W] zur Nachlast bei Ermittlung der linksventrikulären Kennlinien auffällig. Der untere Graph zeigt eine im Wesentlichen frequenzabhängige Leistungsaufnahme bei den Messungen mit variabler RV-Nachlast. (IP LV = 5; IP RV = 10 mmHg; Oben: PAP = 30/5 mmHg; Unten: SAP 120/80 mmHg)



**Abb. 24:** Berechneter Wirkungsgrad bei Ermittlung der links- (oben) und rechtventrikulären (unten) Kennlinien. Es zeigt sich in beiden Graphen ein nahezu proportionaler Zusammenhang von Wirkungsgrad und Nachlast. (IP LV = 5 und IP RV = 10 mmHg; Oben: PAP = 30/5 mmHg; Unten: SAP 120/80 mmHg)

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde das DLR BVAD in einem eigens konstruierten Teststand in unterschiedlichen Testszenarien auf seine hämodynamische Leistungsfähigkeit getestet und im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit evaluiert.

Für beide Ventrikel wurden Kennlinien von physiologischen und pathologischen Kreislaufparametern angefertigt. In den rechts- und linksventrikulären Kennlinien zeigte der vom DLR BVAD bereitgestellte Fluss im gemessenen Bereich eine lineare Abhängigkeit von Nachlast und Frequenz. Verglichen mit dem rechten Ventrikel zeigte der linke Ventrikel insbesondere bei Frequenzen oberhalb von 100 bpm eine starke Abhängigkeit von der Nachlast. Dies ist durch das generell höhere Nachlastniveau des linken Ventrikels erklärbar.

Der maximale VAD-Fluss der linksventrikulären Kennlinien wurde bei einer Nachlast von 100/60 mmHg und einer Frequenz von 120 bpm gemessen und beträgt 4,2 ( $\pm 0,3$ ) l/min. Die eingestellte maximale Nachlast dieser Versuchsreihe betrug 200/160 mmHg, welche in dem zu erwartenden Patientenkollektiv am ehesten im Rahmen einer hypertonen Krise auftreten könnte. Das DLR BVAD war auch bei dieser großen systemischen Nachlast in der Lage, einen Fluss von 3,13 ( $\pm 0,15$ ) l/min zu generieren (siehe Abbildung 14a, 14b und 15).

Der um 20 ml kleinere rechte Ventrikel (45ml) kann im Mittel ein Schlagvolumen von 27,54 ( $\pm 3,11$ ) ml erzeugen. Dies ist um 14,5 % kleiner als das Schlagvolumen des linken Ventrikels mit 32,21 ( $\pm 1,77$ ) ml.

Daraus resultiert - trotz Anpassung des Testkreislaufes an die physiologischen Unterschiede zwischen dem systemischen und pulmonalen Kreislauf - ein - zur Vermeidung eines Lungenödems gewünscht - insgesamt geringerer VAD-Fluss des rechten Ventrikels. Der maximale VAD-Fluss der rechtsventrikulären Kennlinie beträgt 3,63 ( $\pm 0,25$ ) l/min bei einer Nachlast von 20/5 mmHg und einer Frequenz von 120 bpm. Die größte getestete Nachlast des rechten Ventrikels beträgt 100/80

mmHg. Bei dieser Nachlast konnte ein VAD-Fluss von 2,63 ( $\pm 0,21$ ) l/min bei einer Frequenz von 120 bpm geleistet werden (siehe Abbildung 17a, 17b und 18).

Die gemessenen Schlagvolumina und die resultierenden Flüsse bleiben hinter den Erwartungen auf Basis der CFD-Simulation zum Teil deutlich zurück.

Eine mögliche Begründung ist eine erschwerte Füllung der artifiziellen Ventrikel während der Diastole. Dies zeigt sich insbesondere bei hohen Frequenzen und ist möglicherweise bedingt durch einen zu klein dimensionierten Einflusstutzen. Bei der Weiterentwicklung des DLR BVADs wurde dies bereits berücksichtigt: Der Einflusstutzen wurde strömungsoptimiert und der Innendurchmesser von 24 mm auf 26 mm vergrößert.

Ein weiterer Einflussparameter, der für einen niedrigeren VAD-Fluss verantwortlich sein könnte, ist das verwendete Modellfluid, in diesem Fall isotone Kochsalzlösung. 1990 beschrieb Knierbein in seiner Dissertation das Verhalten von newtonschen (zum Beispiel isotone Kochsalzlösung) und nicht newtonschen Lösungen (wie zum Beispiel Blut) in biventrikulären Testkreisläufen. Er kommt zu dem Schluss, dass nicht-newtonsche Lösungen in univentrikulären Testkreisläufen eine naturgetreuere Simulation erlauben, in biventrikulären Testkreisläufen jedoch newtonsche Lösungen aus folgenden Gründen bevorzugt werden sollten.

Durch die niedrigeren Druckverhältnisse im pulmonalen Kreislauf kommt es zu einer überproportionalen Vergrößerung der Viskosität des Fluids und damit zu einer Erhöhung des Widerstandes und Reduzierung des messbaren VAD-Flusses. Zudem sind newtonsche Lösungen - verglichen mit nicht newtonschen Lösungen - besser mit biologischen Herzklappen verträglich, was bei einer erwartbar langen Dauer des Experiments neben den hämodynamischen Auswirkungen zu beachten ist.

Knierbein (1990) konnte experimentell zeigen, dass mit PAA-Lösung (wässriger Polyamid Lösung) - eine nicht newtonsche Lösung - im Vergleich zu newtonschen Lösungen - wie Wasser oder isotone Kochsalz-Lösung - ein größerer VAD-Fluss generiert werden kann. Diese Differenz wird mit 0,5 bis 1 l/min beziffert und beträgt etwa 10 %.

Daraus folgt, dass in vivo mit Blut - einer nicht newtonschen Lösung - größere Flüsse zu erwarten sind, verglichen mit unseren gemessenen Werten aus dem hier beschriebenen Teststand.

Ein weiterer wesentlicher Punkt ist die Kompressibilität der Luft im VAD-Gehäuse in Zusammenhang mit der nicht fest an den Ventrikel fixierten Druckplatte und der Dehnbarkeit der Ventrikelwand. Bei Kompression, das heißt Austreibung des einen Ventrikels, füllt sich der andere Ventrikel mit einer geringen Latenz, da das einströmende Fluid einen Widerstand zu überwinden hat und gleichzeitig die Luft im Gehäuse diese Volumenlücke kompensiert.

Wäre die Druckplatte mit dem Ventrikel verklebt, würde gleichzeitig mit der Austreibung der andere Ventrikel gefüllt werden, wodurch der beschriebene Effekt geringer ausfallen würde. Gleichzeitig wäre die Materialbelastung an den Verbindungen mit den Ventrikeln deutlich größer. Das unterschiedliche Schlagvolumen der beiden Ventrikel ist nur deshalb möglich, da das Gehäuse mit Luft gefüllt ist. Wäre das Gehäuse mit einer inkompressiblen Flüssigkeit gefüllt, könnte jeweils die eine Kammer nur das Volumen auswerfen, mit dem sich die andere füllt - trotz unterschiedlicher Kammergrößen.

Zusätzlich zu den Kennlinien wurden VAD-Funktionskurven generiert, welche die Abhängigkeit des VAD-Flusses von der Vorlast darstellen (siehe Abbildung 20 und 21). Die erstellten Kurven zeigen ein für Verdrängerpumpen typisches Bild mit einer nicht linearen Abhängigkeit von Vorlast und VAD-Fluss mit Ausbildung eines optimalen Arbeitsbereiches. Dieser liegt im Falle des DLR BVADs sowohl beim rechten als auch beim linken Ventrikel im Bereich von 20 - 40 mmHg und ist unabhängig von der jeweiligen Nachlast. Auch bei einer negativen Vorlast von - 10 mmHg kann in allen Szenarien ein positiver VAD-Fluss gemessen werden. Insgesamt muss dem DLR BVAD eine starke, nicht lineare Abhängigkeit von der Vorlast konstatiert werden.

Bei der biventrikulären Herzunterstützung muss sichergestellt werden, dass es nicht wegen einer Fehlregulierung oder -verteilung zwischen dem systemischen und dem

pulmonalen Kreislauf zum Lungenödem aufgrund einer Überflutung der Lungenstrombahn kommt.

Vergleicht man den VAD-Fluss des rechten mit dem des linken Ventrikels während die Nachlast für den linken Ventrikel von 100/60 mmHg auf 200/160 mmHg gesteigert und für den rechten Ventrikel bei 30/5 mmHg fixiert wird, kann man für physiologische Nachlasten und Frequenzen (Abbildung 19, grüne Markierung) eine Flussdifferenz von etwa 400 ml/min beobachten, dies entspricht etwa 10 % des linksventrikulären VAD-Flusses, und ist durch die unterschiedlichen Schlagvolumina zu erklären.

Bei einer positiven Flussdifferenz zugunsten des linken Ventrikels wird der Ausbildung eines Lungenödems vorgebeugt. Es wird postuliert, dass es durch die starke Vorlastabhängigkeit des DLR BVADs in vivo bei einer positiven Flussdifferenz zu einem verminderten pulmonalvenösen Rückstrom und damit zu einer Verminderung der linksventrikulären Vorlast kommt und in Folge dessen der linksventrikuläre VAD-Fluss sinkt (siehe VAD-Funktionskurven, Abbildung 20 und 21). Praktisch wird sich so der VAD-Fluss des linken Ventrikels automatisch an den des Rechtsventrikulären anpassen.

Durch diese Autoregulation könnte auch ein wesentlich größerer artifizieller linker Ventrikel verwendet werden, um auch bei größten Nachlasten eine positive Flussdifferenz zu garantieren.

Zu beachten ist bei einem derartigen Gedankenexperiment jedoch, dass es mit steigender Flussdifferenz zu einer stärkeren Verminderung der Vorlast kommt, so dass es zur Ausprägung von negativen pulmonalvenösen Drücken kommen kann, welche das Lungenparenchym schädigen können. Zusätzlich steigt die Gefahr einer Verlegung des Einflusskonduits durch Ansaugung von Myokardgewebe.

In diesem Experiment kommt es lediglich bei großen Nachlasten und hohen Frequenzen (Abbildung 19, roter Bereich) zu der kritischen Situation, dass der rechtsventrikuläre VAD-Fluss größer als der Linksventrikuläre ist, so dass die von uns gewählten Ventrikelgrößen einen guten Kompromiss zwischen der Prävention

eines Lungenödems und der Prävention eines Negativdruckschadens des pulmonalvenösen Systems darstellen.

Theoretisch ist in diesem Szenario, zum Beispiel im Rahmen einer hypertonen Krise, die Gefahr eines Lungenödems gegeben, jedoch ist bei dem erwarteten Patientenkollektiv erfahrungsgemäß nicht mit einer singulären Erhöhung des peripheren Widerstands in diesem Ausmaß zu rechnen.

Insbesondere erscheint das Risiko auch deshalb gering, weil in vivo - wo der pulmonalarterielle und der systemische Kreislauf in Serie geschaltet sind - bei höherem pulmonalarteriellen Fluss die Vorlast für die linke Kammer steigt und somit auch der linksventrikuläre Fluss steigt. Die Tatsache, dass die Kreisläufe für die rechte und linke Kammer im Teststand getrennt geschaltet waren - und somit unabhängig voneinander - stellt an dieser Stelle eine Einschränkung in der Vergleichbarkeit zu einer Situation in vivo dar.

Positiv muss der hohe Wirkungsgrad des getesteten Systems herausgehoben werden. Durch den bürstenlosen Elektromotor und das Gleitkeilgetriebe wird die übermäßige Wärmeentwicklung (siehe Abbildung 22) unterbunden und ein errechneter Wirkungsgrad von 7 % bis 15 % erreicht (siehe Abbildung 24). Unerwarteterweise zeigt sich ein proportionaler Zusammenhang des Wirkungsgrads zur Nachlast und zur Frequenz.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Dissertation gezeigt, dass das DLR BVAD ein vollfunktionstüchtiges biventrikuläres Herzunterstützungssystem ist, welches einen maximalen linksventrikulären VAD-Fluss von 4,2 ( $\pm 0,3$ ) l/min und einen maximalen rechtsventrikulären VAD-Fluss von 3,63 ( $\pm 0,25$ ) l/min bereitstellen kann. Um eine adäquate Herzkreislaufunterstützung in vivo auch bei einer Körperoberfläche von mehr als 1,7 m<sup>2</sup> gewährleisten zu können, müssen die Ventrikelgrößen in einem größeren System angepasst und erneut in einem hämodynamischen Teststand evaluiert werden.

## 5. Zusammenfassung

In Deutschland leiden 1 - 2 % der Bevölkerung an chronischer Herzinsuffizienz (Mayer und Struber, 2009). Mit etwa 80000 neuen Fällen pro Jahr und einer durchschnittlichen 5 Jahres Mortalität von 78,5 % ist die chronische Herzinsuffizienz eine der häufigsten Ursachen einer stationären Behandlung (Cowie et al., 1997; Goldberg et al., 2007; Massie und Shah, 1997).

Im Jahr 2009 wurde nur jeder zweite für eine Herztransplantation gelistete Patient auch tatsächlich operiert (Rahmel, 2014). Das Missverhältnis zwischen Angebot und Nachfrage hat zu einer steten Entwicklung von Alternativen geführt. Maschinelle Herzunterstützungssysteme, sogenannte VADs, haben sich neben der medikamentösen und der kardialen Resynchronisationstherapie als ein fester Bestandteil der chirurgischen Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz etabliert.

Die im Jahr 2001 veröffentlichte REMATCH Studie hat mit einer Mortalitätsreduktion um 48% im Vergleich zu einer medikamentös behandelten Kontrollgruppe bereits gute Ergebnisse für die Implantation von linksventrikulären Herzunterstützungssystemen als sogenannte Destination Therapie gezeigt. In dieser Studie wurden Implantatinfektionen, Blutungen, Thrombembolien und technisches Versagen als häufigste Komplikationen beschrieben (Rose et al., 2001).

Neuere Studien zeigen zudem, dass Patienten nach Implantation eines univentrikulären Systems in 7 bis 39 % der Fälle ein Rechtsherzversagen, das mit einer perioperativen Mortalität von ungefähr 40 % einhergeht, entwickeln (Drakos et al., 2010; Fitzpatrick 3rd et al., 2008; Matthews et al., 2008; Romano et al., 2010; Takeda et al., 2014).

Das DLR BVAD ist ein neu entwickeltes, implantierbares, biventrikuläres und pulsationelles Herzunterstützungssystem, das zum Erzeugen des VAD-Flusses zwei unterschiedlich dimensionierte, künstliche Ventrikel mittels einer Druckplatte wechselseitig komprimiert.

Ein Ziel der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Experimente ist es, die hämodynamische Leistungsfähigkeit des DLR BVADs zu ermitteln.

Zu diesem Zweck wurde eigens ein Simulations-Kreislauf entwickelt, der die genaue Erfassung sämtlicher Kreislaufparameter für diskrete Blutdruck-Szenarien erlaubt. Aus den gewonnenen Daten wurden Kennlinien und VAD-Funktionskurven für beide künstlichen Ventrikel erstellt.

Der maximale VAD-Fluss des linken Ventrikels wird bei einer Nachlast von 100/60 mmHg und einer Frequenz von 120 bpm erreicht und beträgt 4,3 l/min. Der konstruktionsbedingt kleinere rechte Ventrikel erreicht einen maximalen VAD-Fluss von 3,7 l/min.

Der gemessene VAD-Fluss hängt in großem Maße von der Vorlast ab, dabei kann das DLR BVAD den größten Fluss bei einer Vorlast von ungefähr 30 mmHg erzeugen.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Dissertation gezeigt, dass das DLR BVAD ein vollfunktionstüchtiges biventrikuläres Herzunterstützungssystem ist, das einen maximalen linksventrikulären VAD-Fluss von 4,2 ( $\pm 0,3$ ) l/min und einen maximalen rechtsventrikulären VAD-Fluss von 3,63 ( $\pm 0,25$ ) l/min bereitstellen kann. Für Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,7 m<sup>2</sup> müssen größere Systeme zur Verfügung gestellt werden.

## 6. Anhang

### 6.1 Messwerte linksventrikuläre Kennlinien

SAP sys [mmHg]	Fluss [l/min]			Mittelwert	Standard- Abw.
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>		
<u>60 bpm</u>					
100	1,9	1,8	1,8	<b>1,83</b>	0,06
120	1,9	1,8	1,9	<b>1,87</b>	0,06
140	1,8	1,8	1,8	<b>1,80</b>	0,00
160	1,7	1,7	1,8	<b>1,73</b>	0,06
180	1,6	1,6	1,7	<b>1,63</b>	0,06
200	1,5	1,7	1,6	<b>1,60</b>	0,10
<u>70 bpm</u>					
100	2,4	2,2	2,2	<b>2,27</b>	0,12
120	2,4	1,9	2,1	<b>2,13</b>	0,25
140	2,2	1,7	2,2	<b>2,03</b>	0,29
160	2,1	2,1	2,1	<b>2,10</b>	0,00
180	2,1	2	1,9	<b>2,00</b>	0,10
200	2	2	2	<b>2,00</b>	0,00
<u>80 bpm</u>					
100	2,9	3,1	2,9	<b>2,97</b>	0,12
120	2,8	2,4	2,6	<b>2,60</b>	0,20
140	2,6	2,6	2,7	<b>2,63</b>	0,06
160	2,6	2,4	2,5	<b>2,50</b>	0,10
180	2,5	2,3	2,6	<b>2,47</b>	0,15
200	2,3	1,8	2,6	<b>2,23</b>	0,40
<u>90 bpm</u>					
100	3	3,2	3,2	<b>3,13</b>	0,12
120	3	3,2	2,6	<b>2,93</b>	0,31
140	2,9	3	2,8	<b>2,90</b>	0,10
160	2,9	2,7	2,9	<b>2,83</b>	0,12
180	2,7	2,5	2,8	<b>2,67</b>	0,15
200	2,5	2,4	2,8	<b>2,57</b>	0,21
<u>100 bpm</u>					
100	3,9	2,9	3,3	<b>3,37</b>	0,50
120	3,5	3,2	3,6	<b>3,43</b>	0,21
140	3,2	3,2	3,6	<b>3,33</b>	0,23
160	2,8	2,9	3,4	<b>3,03</b>	0,32
180	2,8	2,5	3,2	<b>2,83</b>	0,35
200	2,6	2,2	2,1	<b>2,30</b>	0,26
<u>120 bpm</u>					
100	4,2	3,9	4,5	<b>4,20</b>	0,30
120	4	4,3	4,1	<b>4,13</b>	0,15
140	3,4	4,2	4	<b>3,87</b>	0,42
160	3,4	3,8	3,8	<b>3,67</b>	0,23
180	3,4	3,4	3,5	<b>3,43</b>	0,06
200	3	3,1	3,3	<b>3,13</b>	0,15

(Anmerkung: SAP sys = Systolischer systemischer arterieller Druck)

## 6.2 Messwerte rechtsventrikuläre Kennlinien

PAP sys [mmHg]	Fluss [l/min]			Mittelwert	Standard- Abw.
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>		
<u>60 bpm</u>					
20	1,6	1,5	1,7	<b>1,60</b>	0,10
30	1,4	1,4	1,6	<b>1,47</b>	0,12
40	1,6	1,5	1,5	<b>1,53</b>	0,06
60	1,3	1,3	1,5	<b>1,37</b>	0,12
80	1,2	1,4	1,5	<b>1,37</b>	0,15
100	1,1	1,3	1,4	<b>1,27</b>	0,15
<u>70 bpm</u>					
20	2	2,1	2,2	<b>2,10</b>	0,10
30	1,9	1,8	2	<b>1,90</b>	0,10
40	1,9	1,7	2,1	<b>1,90</b>	0,20
60	1,9	1,9	2	<b>1,93</b>	0,06
80	1,3	1,6	1,7	<b>1,53</b>	0,21
100	1,3	1,6	1,7	<b>1,53</b>	0,21
<u>80 bpm</u>					
20	2,5	2,8	2,5	<b>2,60</b>	0,17
30	2,5	2,7	2,5	<b>2,57</b>	0,12
40	2,3	2,5	2,5	<b>2,43</b>	0,12
60	2,3	2,2	2,4	<b>2,30</b>	0,10
80	2,2	2,2	2,2	<b>2,20</b>	0,00
100	2	2,2	2,1	<b>2,10</b>	0,10
<u>90 bpm</u>					
20	2,8	3,1	2,8	<b>2,90</b>	0,17
30	2,7	3,2	2,7	<b>2,87</b>	0,29
40	2,6	2,7	2,8	<b>2,70</b>	0,10
60	2	2,5	2,5	<b>2,33</b>	0,29
80	2,3	2,2	2,6	<b>2,37</b>	0,21
100	2	2	2,7	<b>2,23</b>	0,40
<u>100 bpm</u>					
20	3,2	3,5	3,1	<b>3,27</b>	0,21
30	3	3,4	3,1	<b>3,17</b>	0,21
40	3	3	2,9	<b>2,97</b>	0,06
60	3	2,8	2,9	<b>2,90</b>	0,10
80	2,6	2,8	2,6	<b>2,67</b>	0,12
100	2,2	2,8	2,5	<b>2,50</b>	0,30
<u>120 bpm</u>					
20	3,6	3,9	3,4	<b>3,63</b>	0,25
30	3,7	3,6	3,4	<b>3,57</b>	0,15
40	3,6	3,4	3,4	<b>3,47</b>	0,12
60	2,8	3,6	3,3	<b>3,23</b>	0,40
80	2,4	3,3	3,4	<b>3,03</b>	0,55
100	2,4	2,7	2,8	<b>2,63</b>	0,21

(PAP sys = Systolischer pulmonalarterieller Druck)

### 6.3 Messwerte linksventrikuläre VAD-Funktionskurven

(SAP = 120/80 mmHg)

IP LV [mmHg]	Fluss [l/min]			Mittelwert	Standard- Abw.
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>		
<u>60 bpm</u>					
-10	0,1	0,5	0,1	<b>0,23</b>	0,23
0	1,3	1,4	1,5	<b>1,40</b>	0,10
10	1,9	2	2,1	<b>2,00</b>	0,10
20	1,9	1,9	2	<b>1,93</b>	0,06
30	2	2	1,9	<b>1,97</b>	0,06
40	2	1,9	2,1	<b>2,00</b>	0,10
<u>80 bpm</u>					
-10	0	0,8	0,4	<b>0,40</b>	0,40
0	2	1,9	2	<b>1,97</b>	0,06
10	2,9	2,9	2,8	<b>2,87</b>	0,06
20	3,2	3,1	2,9	<b>3,07</b>	0,15
30	2,9	3	2,7	<b>2,87</b>	0,15
40	2,9	2,9	2,7	<b>2,83</b>	0,12
<u>100 bpm</u>					
-10	0,4	0,7	0,5	<b>0,53</b>	0,15
0	2,1	2,4	2,2	<b>2,23</b>	0,15
10	3,5	3,6	3,3	<b>3,47</b>	0,15
20	3,9	4	3,9	<b>3,93</b>	0,06
30	4,2	4,3	4,2	<b>4,23</b>	0,06
40	4,1	3,8	4,1	<b>4,00</b>	0,17
<u>120 bpm</u>					
-10	1	0,7	0,9	<b>0,87</b>	0,15
0	2,6	2,7	2,2	<b>2,50</b>	0,26
10	3,9	3,5	3,8	<b>3,73</b>	0,21
20	4,7	4,5	4,7	<b>4,63</b>	0,12
30	5,1	4,8	5,2	<b>5,03</b>	0,21
40	5	5,1	5,5	<b>5,20</b>	0,26

(SAP = Systemischer arterieller Druck; IP LV = Linksventrikuläre Vorlast)

## 6.4 Messwerte linksventrikuläre VAD-Funktionskurven

(SAP = 140/100 mmHg)

IP LV [mmHg]	Fluss [l/min]			Mittelwert	Standard- Abw.
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>		
<u>60 bpm</u>					
-10	0,2	0,4	0,2	<b>0,27</b>	0,12
0	1,3	1,3	1	<b>1,20</b>	0,17
10	1,9	1,9	1,9	<b>1,90</b>	0,00
20	1,9	1,9	1,8	<b>1,87</b>	0,06
30	2	1,9	2,1	<b>2,00</b>	0,10
40	2	2	1,9	<b>1,97</b>	0,06
<u>80 bpm</u>					
-10	0	0,4	0,4	<b>0,27</b>	0,23
0	2,2	2,1	1,9	<b>2,07</b>	0,15
10	2,8	2,6	2,6	<b>2,67</b>	0,12
20	3,1	2,9	2,8	<b>2,93</b>	0,15
30	2,8	2,9	2,8	<b>2,83</b>	0,06
40	2,9	2,9	3	<b>2,93</b>	0,06
<u>100 bpm</u>					
-10	0,5	0,6	0,7	<b>0,60</b>	0,10
0	1,9	2,3	1,9	<b>2,03</b>	0,23
10	3,4	3,4	3,2	<b>3,33</b>	0,12
20	3,9	3,7	3,5	<b>3,70</b>	0,20
30	3,8	4,2	3,9	<b>3,97</b>	0,21
40	4,1	3,9	4,1	<b>4,03</b>	0,12
<u>120 bpm</u>					
-10	0,9	0,5	0,7	<b>0,70</b>	0,20
0	2,6	2,9	1,8	<b>2,43</b>	0,57
10	4	3,8	3,9	<b>3,90</b>	0,10
20	4,5	4,6	4,5	<b>4,53</b>	0,06
30	5	4,8	4,7	<b>4,83</b>	0,15
40	5	5,1	4,7	<b>4,93</b>	0,21

(SAP = Systemischer arterieller Druck; IP LV = Linksventrikuläre Vorlast)

## 6.5 Messwerte linksventrikuläre VAD-Funktionskurven

(SAP = 160/120 mmHg)

IP LV [mmHg]	Fluss [l/min]			Mittelwert	Standard- Abw.
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>		
<u>60 bpm</u>					
-10	0,5	0,7	0,6	<b>0,60</b>	0,10
0	1	1,4	1,2	<b>1,20</b>	0,20
10	1,7	1,9	2,1	<b>1,90</b>	0,20
20	1,9	2	1,9	<b>1,93</b>	0,06
30	2	1,9	1,9	<b>1,93</b>	0,06
40	2	1,7	1,9	<b>1,87</b>	0,15
<u>80 bpm</u>					
-10	0,3	0,3	0,8	<b>0,47</b>	0,29
0	1,4	2	1,5	<b>1,63</b>	0,32
10	2,7	2,9	2,6	<b>2,73</b>	0,15
20	2,9	2,8	2,8	<b>2,83</b>	0,06
30	2,9	2,7	3	<b>2,87</b>	0,15
40	2,8	2,8	2,9	<b>2,83</b>	0,06
<u>100 bpm</u>					
-10	0,3	0,5	0,8	<b>0,53</b>	0,25
0	2,3	2,5	2	<b>2,27</b>	0,25
10	3,2	3,2	3,3	<b>3,23</b>	0,06
20	3,6	3,8	3,3	<b>3,57</b>	0,25
30	3,7	4	3,6	<b>3,77</b>	0,21
40	3,6	4,1	3,4	<b>3,70</b>	0,36
<u>120 bpm</u>					
-10	0,4	1,1	0,7	<b>0,73</b>	0,35
0	2,4	2	2,6	<b>2,33</b>	0,31
10	4	3,4	3,5	<b>3,63</b>	0,32
20	4,7	3,9	4	<b>4,20</b>	0,44
30	4,7	4,7	4,6	<b>4,67</b>	0,06
40	4,7	4,7	4,7	<b>4,70</b>	0,00

(SAP = Systemischer arterieller Druck; IP LV = Linksventrikuläre Vorlast)

## 6.6 Messwerte rechtsventrikuläre VAD-Funktionskurven

IP RV [mmHg]	Fluss [l/min]			Mittelwert	Standard- Abw.
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>		
<u>60 bpm</u>					
-10	1,9	1,9	1,9	<b>1,90</b>	0,00
0	1,9	1,9	2	<b>1,93</b>	0,06
10	1,8	1,9	1,9	<b>1,87</b>	0,06
20	1,9	2	1,9	<b>1,93</b>	0,06
30	1,9	2	2	<b>1,97</b>	0,06
40	1,9	2	2	<b>1,97</b>	0,06
<u>80 bpm</u>					
-10	2,9	2,8	3	<b>2,90</b>	0,10
0	2,9	2,9	3,1	<b>2,97</b>	0,12
10	3	2,8	3,2	<b>3,00</b>	0,20
20	3	2,9	2,9	<b>2,93</b>	0,06
30	2,9	2,8	3	<b>2,90</b>	0,10
40	3	2,8	3	<b>2,93</b>	0,12
<u>100 bpm</u>					
-10	3,9	3,6	3,8	<b>3,77</b>	0,15
0	3,8	3,6	3,7	<b>3,70</b>	0,10
10	3,6	3,6	3,7	<b>3,63</b>	0,06
20	3,6	3,6	3,5	<b>3,57</b>	0,06
30	3,7	3,7	3,5	<b>3,63</b>	0,12
40	3,6	3,6	3,6	<b>3,60</b>	0,00
<u>120 bpm</u>					
-10	4,7	3,9	4,2	<b>4,27</b>	0,40
0	4,4	4	4,3	<b>4,23</b>	0,21
10	4,5	4	4,4	<b>4,30</b>	0,26
20	4,3	4	4,5	<b>4,27</b>	0,25
30	4,5	4,2	4,5	<b>4,40</b>	0,17
40	4,2	4,1	4,8	<b>4,37</b>	0,38

(IP RV = Rechtsventrikuläre Vorlast)

## 6.7 Leistungsaufnahme bei Ermittlung der linksventrikulären Kennlinien

SAP sys [mmHg]	El. Leistung [W]			Mittelwert	Standard- Abw.
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>		
<u>60 bpm</u>					
<b>100</b>	5,78	5,62	5,23	<b>5,54</b>	0,28
<b>120</b>	5,52	5,47	5,38	<b>5,46</b>	0,07
<b>140</b>	5,81	6,26	5,57	<b>5,88</b>	0,35
<b>160</b>	5,90	5,59	6,02	<b>5,84</b>	0,22
<b>180</b>	6,17	5,71	5,90	<b>5,93</b>	0,23
<b>200</b>	6,12	5,98	5,62	<b>5,90</b>	0,26
<u>70 bpm</u>					
<b>100</b>	6,58	5,52	5,88	<b>5,99</b>	0,54
<b>120</b>	6,79	5,50	5,98	<b>6,09</b>	0,66
<b>140</b>	6,72	5,54	5,74	<b>6,00</b>	0,63
<b>160</b>	6,65	6,14	6,36	<b>6,38</b>	0,25
<b>180</b>	6,74	6,38	6,38	<b>6,50</b>	0,21
<b>200</b>	6,55	6,84	6,98	<b>6,79</b>	0,22
<u>80 bpm</u>					
<b>100</b>	6,46	6,24	6,38	<b>6,36</b>	0,11
<b>120</b>	6,98	6,22	6,77	<b>6,66</b>	0,40
<b>140</b>	6,77	6,62	7,01	<b>6,80</b>	0,19
<b>160</b>	7,15	7,61	6,62	<b>7,13</b>	0,49
<b>180</b>	7,73	6,98	7,10	<b>7,27</b>	0,40
<b>200</b>	7,75	7,54	7,51	<b>7,60</b>	0,13
<u>100 bpm</u>					
<b>100</b>	7,99	7,42	7,46	<b>7,62</b>	0,32
<b>120</b>	8,02	7,70	6,82	<b>7,51</b>	0,62
<b>140</b>	7,51	7,73	7,82	<b>7,69</b>	0,16
<b>160</b>	7,58	7,32	7,80	<b>7,57</b>	0,24
<b>180</b>	9,41	8,38	7,99	<b>8,59</b>	0,73
<b>200</b>	8,45	8,69	9,29	<b>8,81</b>	0,43
<u>120 bpm</u>					
<b>100</b>	9,00	8,16	7,30	<b>8,15</b>	0,85
<b>120</b>	8,78	9,60	7,58	<b>8,66</b>	1,01
<b>140</b>	9,22	9,19	8,11	<b>8,84</b>	0,63
<b>160</b>	10,01	8,52	8,23	<b>8,92</b>	0,95
<b>180</b>	10,22	10,10	8,78	<b>9,70</b>	0,80
<b>200</b>	9,34	9,84	8,50	<b>9,22</b>	0,68

(SAP sys = Systolischer systemischer arterieller Druck)

## 6.8 Leistungsaufnahme bei Ermittlung der rechtsventrikulären Kennlinien

PAP sys [mmHg]	El. Leistung [W]			Mittelwert	Standard- Abw.
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>		
<u>60 bpm</u>					
20	4,90	5,06	4,90	<b>4,95</b>	0,10
30	4,94	5,18	5,02	<b>5,05</b>	0,12
40	4,92	4,87	5,11	<b>4,97</b>	0,13
60	5,28	5,28	4,78	<b>5,11</b>	0,29
80	5,06	5,23	4,78	<b>5,02</b>	0,23
100	5,02	5,47	4,61	<b>5,03</b>	0,43
<u>70 bpm</u>					
20	5,54	5,35	5,26	<b>5,38</b>	0,15
30	5,78	5,04	5,14	<b>5,32</b>	0,40
40	5,38	5,71	5,09	<b>5,39</b>	0,31
60	5,59	5,76	5,62	<b>5,66</b>	0,09
80	6,12	5,38	5,18	<b>5,56</b>	0,49
100	5,81	5,71	5,54	<b>5,69</b>	0,13
<u>80 bpm</u>					
20	6,14	5,90	5,78	<b>5,94</b>	0,18
30	5,86	6,34	5,40	<b>5,86</b>	0,47
40	5,86	6,43	5,50	<b>5,93</b>	0,47
60	5,90	6,29	5,54	<b>5,91</b>	0,37
80	6,26	6,17	6,12	<b>6,18</b>	0,07
100	6,14	6,00	6,46	<b>6,20</b>	0,23
<u>100 bpm</u>					
20	6,96	6,79	6,60	<b>6,78</b>	0,18
30	7,37	7,54	7,39	<b>7,43</b>	0,09
40	6,84	7,87	6,79	<b>7,17</b>	0,61
60	7,13	6,70	7,03	<b>6,95</b>	0,23
80	6,60	7,06	7,08	<b>6,91</b>	0,27
100	6,72	7,63	7,08	<b>7,14</b>	0,46
<u>120 bpm</u>					
20	7,34	7,92	7,82	<b>7,70</b>	0,31
30	8,18	8,11	7,34	<b>7,88</b>	0,47
40	7,61	8,14	8,47	<b>8,07</b>	0,44
60	7,61	7,70	7,61	<b>7,64</b>	0,06
80	8,09	7,42	7,90	<b>7,80</b>	0,35
100	8,40	7,63	7,80	<b>7,94</b>	0,40

(PAP sys = Systolischer pulmonalarterieller Druck)

## 6.9 Innengehäusetemperatur bei Ermittlung der linksventrikulären Kennlinien

SAP sys [mmHg]	Temperatur [°C]			Mittelwert	Standard- Abw.
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>		
<u>60 bpm</u>					
100	28,4	28	29,5	<b>28,63</b>	0,78
120	28,9	29,4	31,7	<b>30,00</b>	1,49
140	30,6	30,3	32	<b>30,97</b>	0,91
160	31,7	30,5	32,3	<b>31,50</b>	0,92
180	32,1	31,3	32,5	<b>31,97</b>	0,61
200	32,2	31,4	32,6	<b>32,07</b>	0,61
<u>70 bpm</u>					
100	24,5	32	33,2	<b>29,90</b>	4,71
120	26,2	32,3	33,3	<b>30,60</b>	3,84
140	28,1	32,4	33,3	<b>31,27</b>	2,78
160	31,1	32,6	33,6	<b>32,43</b>	1,26
180	31,3	33,3	33,6	<b>32,73</b>	1,25
200	32,2	33,6	33,9	<b>33,23</b>	0,91
<u>80 bpm</u>					
100	33,4	33,8	33,3	<b>33,50</b>	0,26
120	33,4	34	33,1	<b>33,50</b>	0,46
140	33,6	34,1	33,8	<b>33,83</b>	0,25
160	33,9	34,2	34,4	<b>34,17</b>	0,25
180	34,5	34,7	34,6	<b>34,60</b>	0,10
200	34,6	34,9	35	<b>34,83</b>	0,21
<u>100 bpm</u>					
100	35,9	35,7	36,8	<b>36,13</b>	0,59
120	36,1	35,9	36,8	<b>36,27</b>	0,47
140	36,3	36,2	36,9	<b>36,47</b>	0,38
160	36,6	36,2	37	<b>36,60</b>	0,40
180	36,5	36,2	37,1	<b>36,60</b>	0,46
200	36,6	36,2	37,2	<b>36,67</b>	0,50
<u>120 bpm</u>					
100	37,7	37,6	37,2	<b>37,50</b>	0,26
120	37,8	37,5	37,2	<b>37,50</b>	0,30
140	38	37,6	37,3	<b>37,63</b>	0,35
160	38	37,8	37,3	<b>37,70</b>	0,36
180	38,1	38	37,3	<b>37,80</b>	0,44
200	38,4	38,2	37,4	<b>38,00</b>	0,53

(SAP sys = Systolischer systemischer arterieller Druck)

## 6.10 Innengehäusetemperatur bei Ermittlung der rechtsventrikulären Kennlinien

PAP sys [mmHg]	Temperatur [°C]			Mittelwert	Standard- Abw.
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>		
<u>60 bpm</u>					
20	28	27,5	24,2	<b>26,57</b>	2,06
30	29,1	29	26,6	<b>28,23</b>	1,42
40	29,8	29,6	27,7	<b>29,03</b>	1,16
60	30,1	30,5	30,3	<b>30,30</b>	0,20
80	30,7	31,1	30,5	<b>30,77</b>	0,31
100	31,3	31,7	30,6	<b>31,20</b>	0,56
<u>70 bpm</u>					
20	32,8	32	30,9	<b>31,90</b>	0,95
30	33	32,5	31,3	<b>32,27</b>	0,87
40	33,2	32,7	31,5	<b>32,47</b>	0,87
60	33,5	33	31,7	<b>32,73</b>	0,93
80	33,7	33,2	31,8	<b>32,90</b>	0,98
100	33,9	33,1	31,9	<b>32,97</b>	1,01
<u>80 bpm</u>					
20	33,9	33,6	32,1	<b>33,20</b>	0,96
30	34,6	33,8	32,2	<b>33,53</b>	1,22
40	34,7	34,2	32,2	<b>33,70</b>	1,32
60	35	34,8	32,5	<b>34,10</b>	1,39
80	35,4	34,8	32,7	<b>34,30</b>	1,42
100	35,4	34,8	32,8	<b>34,33</b>	1,36
<u>100 bpm</u>					
20	36,5	35,1	35,1	<b>35,57</b>	0,81
30	36,7	35,2	35,1	<b>35,67</b>	0,90
40	36,9	35,4	35,2	<b>35,83</b>	0,93
60	37,1	35,6	35,1	<b>35,93</b>	1,04
80	37	35,5	35,1	<b>35,87</b>	1,00
100	37,2	35,6	35,1	<b>35,97</b>	1,10
<u>120 bpm</u>					
20	38,1	36,4	35,9	<b>36,80</b>	1,15
30	38,4	36,8	35,9	<b>37,03</b>	1,27
40	38,8	36,9	36,3	<b>37,33</b>	1,31
60	39,2	36,8	36,5	<b>37,50</b>	1,48
80	39,2	36,8	36,6	<b>37,53</b>	1,45
100	39,3	36,8	36,7	<b>37,60</b>	1,47

(PAP sys = Systolischer pulmonalarterieller Druck)

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	12
<b>Abb. 2:</b>	Durchschnittliche Wartezeit auf Transplantationen	13
<b>Abb. 3:</b>	CT-Topogramm eines Patienten mit implantiertem LVAD	16
<b>Abb. 4:</b>	Überleben in Abhängigkeit der primären Implantationsstrategie von VADs	18
<b>Abb. 5:</b>	Auftreten relevanter Ereignisse unter VAD-Therapie	20
<b>Abb. 6:</b>	Überleben in Abhängigkeit der Rechtsherzfunktion	22
<b>Abb. 7:</b>	Konstruktionszeichnung des DLR BVADs	24
<b>Abb. 8:</b>	Entwicklung der artifiziellen Ventrikel des DLR BVADs	24
<b>Abb. 9:</b>	Fotoaufnahme des verwendeten DLR BVADs	25
<b>Abb. 10:</b>	Fotoaufnahme des verwendeten Teststands	27
<b>Abb. 11:</b>	Schemazeichnung des verwendeten Teststands	28
<b>Abb. 12a:</b>	Bildschirmausschnitt der verwendeten Software	31
<b>Abb. 12b:</b>	Graphischen Darstellung der linksventrikulären Druckkurve	32
<b>Abb. 13:</b>	Links- und rechtsventrikulärer VAD-Fluss in Abhängigkeit von der Frequenz	40
<b>Abb. 14 a:</b>	Linksventrikuläre Kennlinien	42
<b>Abb. 14 b:</b>	Linksventrikuläre Kennlinien	43
<b>Abb. 15:</b>	Kennfeld des linken Ventrikels	43
<b>Abb. 16:</b>	Schlagvolumina des linken und rechten Ventrikels	45
<b>Abb. 17 a:</b>	Rechtsventrikuläre Kennlinien	46

<b>Abb. 17 b:</b>	Rechtsventrikuläre Kennlinien	47
<b>Abb. 18:</b>	Kennfeld des rechten Ventrikels	47
<b>Abb. 19:</b>	Differenz des links- und rechtsventrikulären Flusses ( Fluss)	49
<b>Abb. 20:</b>	Linksventrikuläre VAD-Funktionskurven	50
<b>Abb. 21:</b>	Rechtsventrikuläre VAD-Funktionskurven	51
<b>Abb. 22:</b>	Innengehäusetemperatur	52
<b>Abb. 23:</b>	Leistungsaufnahme	54
<b>Abb. 24:</b>	Berechneter Wirkungsgrad	55

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b>	Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz	9
<b>Tab. 2:</b>	INTERMACS-Einteilung der terminalen Herzinsuffizienz	10
<b>Tab. 3:</b>	Aufstellung der im Jahre 2013 von der US-amerikanischen FDA zugelassenen Herzunterstützungssysteme	15
<b>Tab. 4:</b>	Häufigste Komplikationen nach LVAD Implantation der INTERMACS Datenbank	20
<b>Tab. 5:</b>	Aufstellung der Kreislaufparameter zur Erstellung der linksventrikulären Kennlinie	34
<b>Tab. 6:</b>	Einstellung der Kreislaufparameter zur Ermittlung der rechtsventrikulären Kennlinie	34
<b>Tab. 7:</b>	Aufstellungen zur Ermittlung der linksventrikulären VAD-Funktionskurven	36
<b>Tab. 8:</b>	Aufstellungen zur Ermittlung der rechtsventrikulären VAD-Funktionskurven	37

## 9. Referenzen

Birks J. Left ventricular assist devices, *Heart* 2010; 96: 73-71

Christiansen S, Klocke A, Autschbach R. Past, present, and future of long-term mechanical cardiac support in adults. *J Card Surg* 2008; 23: 664-676

Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-225

Drakos SG, Janicki L, Horne BD, Kfoury AG, Reid BB, Clayson S, Horton K, Haddad F, Li DY, Renlund DG, Fisher PW. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1030-1035

Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hsu VM, Kozin ED, O'Hara ML, Howell E, Dougherty D, McCormick RC, Laporte CA, Cohen JE, Southerland KW, Howard JL, Jessup ML, Morris RJ, Acker MA, Woo YJ. Risk Score Derived from Pre-operative Data Analysis Predicts the Need for Biventricular Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 1286-1292

Frazier OH, Duncan JM, Radovancevic B, Vega JD, Baldwin RT, Burnett CM, Lonquist JL. Successful bridge to heart transplantation with a new left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 530-537

Frazier OH. Current Status of Cardiac Transplantation and Left Ventricular Assist Devices. *Tex Heart Inst J* 2010; 37: 219-321

Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med* 2007; 167: 490-496

Hammel D, Möllhoff T, Soepawata R, van Aken H, Scheld HH. Mechanische Myokardiale Unterstützungssysteme. *Anaesthesist* 1997; 46: 408-418

Hetzer R, Jurmann MJ, Potapov EV, Hennig E, Stiller B, Müller JH, Weng Y. Kardiale Assistensysteme - Gegenwärtiger Stand. *Herz* 2002; 27: 407-417

Hetzer R, Krabatsch T, Stepanenko A, Hennig E, Potapov EV. Long-term biventricular support with the heartware implantable continuous flow pump. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 822-824

International Society for Heart and Lung Transplantation, 2013: Quarterly Reports for Heart in Europe.

[http://www.ishlt.org/registries/quarterlyDataReportResults.asp?organ=HR&rptType=x\\_p\\_surv&continent=3](http://www.ishlt.org/registries/quarterlyDataReportResults.asp?organ=HR&rptType=x_p_surv&continent=3) (Zugriffsdatum: 04.10.2013)

Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Fifth INTERMACS Annual Report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 141–156

Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Ullisney KL, Baldwin JT, Young JB. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1–10

Knierbein B. Konstruktion, Fertigung und Test von pneumatisch angetriebenen Membranpumpen zur Herzunterstützung. Dissertation, Aachen, Techn Hochschule 1990

Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Schweiger M, Kukucka M, Huebler M. Biventricular circulatory support with two miniaturized implantable assist devices. *Circulation* 2011; 124: 179-186

Kumpati GS, McCarthy PM, Hoercher KJ. Left ventricular assist device bridge to recovery: A review of the current status. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 103-108

Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133: 703-712

Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The Right Ventricular Failure Risk Score: A Pre-Operative Tool for Assessing the Risk of Right Ventricular Failure in Left Ventricular Assist Device Candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 2163-2172

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787 - 1847

Meyer AL, Struber M. Left ventricular assist devices in chronic therapy of heart failure. Indication, results, risks. *Herz* 2009; 34: 148-153

Mitter N, Sheinberg R. Update on ventricular assist devices. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 57-66

Morris RJ. Total Artificial Heart - Concepts and Clinical Use. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20: 247-254

Muth C, Gensichen J, Butzlaff M. DEGAM Leitlinie Nr. 9, Herzinsuffizienz. Omikron Publ 2006

Raake PWJ, Ruhparwar A, Frankenstein L, Katus H. Terminale Herzinsuffizienz *Aktuel Kardiol* 2012; 1: 326-330

Rahmel A, 2014: Eurotransplant international Foundation: Annual Report 2012. <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR2012.pdf> (Zugriffsdatum: 10.02.2014)

Reichenbach SH, Farrar DJ, Hill JD. A versatile intracorporeal ventricular assist device based on the thoratec VAD system. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 171-175

Riedmayr MI, Tammen AR, Behr TM, Wittig C, Bullinger M, Reichart B, Angermann CE. Perspektiven von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz: Lebensqualität und psychisches Befinden vor und im ersten Jahr nach Herztransplantation. *Z Kardiol* 1998; 87: 808-816

Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, Pierse RN 3rd. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 741-747

Romano MA, Cowger J, Aaronson KD, Pagani FD. Diagnosis and Management of Right-Sided Heart Failure in Subjects Supported With Left Ventricular Assist Devices. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010; 12: 420-430

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-1443

Slaughter MS, Meyer AL, Birks EJ. Destination therapy with left ventricular assist devices: patient selection and outcomes. *Curr Opin Cardiol.* 2011; 26: 232-236

Slaughter MS, Tsui SS, El-Banayosy A, Sun BC, Kormos RL, Mueller DK. Results of a multicenter clinical trial with the Thoratec Implantable Ventricular Assist Device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1573-1580

Strueber M, Meyer AL, Malehsa D, Haverich A. Successful use of the HeartWare HVAD rotary blood pump for biventricular support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 936-937

Takeda K, Naka Y, Yang JA, Uriel N, Colombo PC, Jorde UP, Takayama H. Outcome of unplanned right ventricular assist device support for severe right heart failure after implantable left ventricular assist device insertion. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 141-148

Timms D. A review of clinical ventricular assist devices. *Med Eng Phys* 2011; 33: 1041-1047

Weinbrenner S, Langer T, Scherer M, Störk S, Ertl G, Muth C, Hoppe UC, Kopp I, Ollenschläger G. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. *Dtsch med Wochenschr* 2012; 137: 219-227

Young JB. Healing the heart with ventricular assist device therapy: Mechanisms of cardiac recovery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 210-219

## 10. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. A. Welz und Herrn Dr. med. W. Schiller aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universitätsklinik Bonn für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und die hervorragende Betreuung. Insbesondere Herrn Dr. med. W. Schiller verdanke ich durch sein kontinuierliches Engagement rund um die Uhr die Fertigstellung der vorliegenden Dissertation.

Für die Möglichkeit der Durchführung der in vitro Versuche am Institut für Robotik und Mechatronik des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt e.V. in Oberpfaffenhofen danke ich in besonderem Maße Herrn Prof. Dr.-Ing. G. Hirzinger und Herrn Dr.-Ing. Th. Schmid. Für die intensive Betreuung und Hilfe vor Ort danke Herrn Dipl.-Inform. B. Vodermeier stellvertretend für das gesamte Team der AG Kunstherz.

Herrn PD Dr. med. Ulf Günther aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universitätsklinik Bonn danke ich sehr für die übernommene Zweitbegutachtung der vorliegenden Arbeit.

Für die Hilfe bei der praktischen Arbeit im Haus für experimentelle Therapie der Universität Bonn und viele nützliche Tipps danke ich Frau Dr. med. vet. H. Rudolf.

Meiner Familie und meinen Freunden für unkomplizierte und selbstlose Hilfe in allen Lebenslagen gilt mein ganz besonderer Dank.