

Aus der Abteilung Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie  
(Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F. A. Schöndube)  
im Zentrum Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**In-vitro-Untersuchung eines neuartigen Pumpprinzips zur  
Herzunterstützung oder bei totalem Herzersatz**

**Experimentelle Untersuchung der Fluidodynamik und Hämolyse einer neu  
entwickelten Blutpumpe aus Karbon mit Linearmotor**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Boris G. K. Barbarics

aus

Starnberg

Göttingen 2012

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. P. Schön

**I. Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F. A. Schöndube

**II. Berichterstatter/in:** Prof. Dr. med. A. Bräuer

**III. Berichterstatter/in:** Prof. Dr. med. M. Oppermann

**Tag der mündlichen Prüfung:** 20.08.2013

## Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
A	Fläche
ADP	Adenosindiphosphat
ANOVA	univariate Varianzanalysen
ATP	Adenosintriphosphat
ATP 2,3-DPG	Adenosintriphosphat 2,3-Diphosphoglycerat
B	Korrekturfaktor der Hämoglobinmessung bei Lipämie
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
CPDA	Citrat-, Phosphat-, Dextrose- und Adeninlösung
d	Durchmesser
dyn	Kraft
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
F	Kraft
fHb	freies Hämoglobin
g	Erdbeschleunigung
GHb	Gesamthämoglobin
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
H	semiquantitativer Hämolyse-Index
h	Höhe
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
l	Länge
l	Liter
Lab-View	Laboratory Virtual Instrumentation Engineering Workbench
LDH	Laktatdehydrogenase
MIH	Modified Index of Hemolysis
Min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

NaCl	Natriumchlorid
NIH	Normalised Index of Hemolysis
nm	Nanometer
Pa	Pascal
PEEK	Polyetheretherketon
PVC	Polyvinylchlorid
Q	Volumenstrom
r	Radius
t	Zeit
TAH	Total Artificial Heart
TTFM	Transit Time Flow Meter
U	Umfang
U	Unit
v	Geschwindigkeit
VAD	Ventricular Assist Device
$\Delta$	Differenz
$\Delta y$	Schichtabstand
$\eta$	Viskosität
$\rho$	Dichte
$\tau$	Schubspannung
$\dot{\gamma}$	Scherrate

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theoretische Grundlagen .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Herzunterstützungssysteme.....</b>	<b>2</b>
2.1.1	Membranpumpen.....	3
2.1.2	Rotationspumpen .....	5
2.1.3	Lineare Blutpumpe (Labormodell) .....	6
<b>2.2</b>	<b>Blut und seine zellulären Bestandteile.....</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Hämolyse .....</b>	<b>11</b>
2.3.1	Mechanische Hämolyse .....	11
2.3.2	Osmotische Hämolyse .....	13
2.3.3	Chemische Hämolyse .....	14
2.3.4	Thermische Hämolyse .....	14
2.3.5	Oberflächenbeschaffenheit .....	14
<b>3</b>	<b>Materialien .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Linearpumpe und Betriebseinheit .....</b>	<b>15</b>
3.1.1	Linearmotor und Sensorik .....	16
3.1.2	LabVIEW.....	17
<b>3.2</b>	<b>Medos-VAD-System .....</b>	<b>18</b>
<b>3.3</b>	<b>Druck- und Flussmessung .....</b>	<b>19</b>
<b>3.4</b>	<b>Testkreisläufe.....</b>	<b>19</b>
3.4.1	Fluiddynamischer Testkreislauf.....	19
3.4.2	Hämolyse-Testkreislauf .....	20
<b>3.5</b>	<b>Verwendetes Blut.....</b>	<b>22</b>
<b>3.6</b>	<b>Antikoagulanzen.....</b>	<b>22</b>

<b>4</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Fluiddynamik-Versuche .....</b>	<b>24</b>
4.1.1	Versuchsdurchführung.....	24
4.1.2	Messwert-Erhebung.....	25
4.1.3	Auswertung der fluiddynamischen Messwerte.....	25
4.1.4	Formel zur Berechnung des Schlauchquerschnitt-Quetschbacken-Abstandes.....	26
<b>4.2</b>	<b>Hämolyse-Versuche.....</b>	<b>28</b>
4.2.1	Blutgewinnung.....	28
4.2.2	Versuchsdurchführung.....	28
4.2.3	Labordiagnostik .....	29
4.2.4	Datenverarbeitung der Hämolyse-Messungen.....	31
4.2.5	Normierter Hämolyse-Index .....	31
4.2.6	Statistikverfahren .....	32
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
<b>5.1</b>	<b>Fluiddynamik-Versuche am Modell der linearen Blutpumpe .....</b>	<b>33</b>
<b>5.2</b>	<b>Hämolyse-Versuche.....</b>	<b>43</b>
5.2.1	Hämatokrit .....	43
5.2.2	Erythrozyten .....	44
5.2.3	Thrombozyten.....	46
5.2.4	Leukozyten .....	47
5.2.5	Freies Hämoglobin.....	48
5.2.6	Semiquantitativer Hämolyse-Index (H).....	49
5.2.7	Normierter Hämolyse-Index (NIH) .....	51
5.2.8	Laktatdehydrogenase .....	53
5.2.9	Statistische Gegenüberstellung von fHb und semiquantitativem Hämolyse-Index (H)..	55
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>57</b>
<b>6.1</b>	<b>Fluiddynamik.....</b>	<b>57</b>
6.1.1	Beurteilung des fluiddynamischen Testkreislaufes .....	57
6.1.2	Ergebnisse zur Leistungsdynamik .....	58

<b>6.2</b>	<b>Hämolyse .....</b>	<b>61</b>
6.2.1	Beurteilung des Hämolyse-Testkreislaufes .....	61
6.2.2	Verwendetes Schweineblut.....	62
6.2.3	Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten .....	63
6.2.4	Laktatdehydrogenase .....	64
6.2.5	Korrelation von fHb und semiquantitativem Hämolyse-Index .....	65
6.2.6	Vergleich der Hämolyse von linearer Blutpumpe und Medos-Ventrikel sowie Entwicklungsmöglichkeiten der linearen Blutpumpe.....	65
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>Publikationsliste.....</b>	<b>78</b>

# 1 Einleitung

Grundlage dieser Arbeit ist die Untersuchung eines neuartigen Konzepts für ein Kunstherz oder ein Herzunterstützungssystem.

Dr. med. Marius Grossmann (Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen) gewann 2004 mit seinem patentierten Konzept zur Herzunterstützung den Innovationswettbewerb zur Förderung der Medizintechnik vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (Förderkennzeichen 01EZ0406). In diesem Rahmen wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr.- Ing. Joachim Landrath (Institut für Elektrische Antriebe, FH Hannover) und Prof. Dr.- Ing. Dipl. Phys. Wolfgang Jüttner (Institut für Informatik, FH Wolfsburg/Wolfenbüttel) ein erstes Labormodell mit Karbon-Oberfläche zur weiteren Untersuchung realisiert (Grossmann 2004).

Diese Blutpumpe soll aufgrund des neuartigen Prinzips und der verwendeten Materialien das Blut schonend fördern. Zudem soll der elektromagnetische Antrieb nach dem Linearmotorprinzip neue vorteilhafte Regulationsmöglichkeiten generieren.

Aufgabe dieser Arbeit ist es nun, messtechnisch zu evaluieren, ob die Pumpe in der Lage ist, in-vitro Druck- und Volumenstrom für einen suffizienten Körperkreislauf aufrechtzuerhalten. Außerdem wird das Ausmaß der blutschädigenden Wirkung des Labormodells untersucht. Daraus wird ersichtlich, ob das lineare Pumpprinzip grundsätzlich für den Einsatz am Organismus geeignet ist.

Die messtechnische Analyse der hydraulischen Leistungsgrenzen des Labormodells erfolgt in einem hierfür konzipierten Kreislaufstand (s.S. 18). Zunächst wird bei geringer Nachlast der erzeugte Volumenstrom bei verschiedenen Leistungsaufnahmen (Stromstärken) ermittelt. In einer weiteren Versuchsreihe werden Druck- und Flussbeziehungen bei stufenweise erhöhter Nachlast und variabler Leistungsaufnahme gemessen und dargestellt.

Zur Untersuchung der blutschädigenden Wirkung der linearen Blutpumpe wird die neuentwickelte Blutpumpe mit einer klinisch etablierten Pumpe, dem Medos-VAD-System, verglichen, um eine relative Bewertung der Ergebnisse zu erhalten. In zwei gleichen künstlichen Kreisläufen wird parallel über sechs Stunden der Normierte Hämolyse-Index (NIH) ermittelt (Oku et al. 1988). Hierfür wird ein Versuchsaufbau konzipiert, der eine möglichst geringe Blutschädigung hat. Als Referenzpumpe wird das Medos-VAD-System gewählt, da es eine pulsatile Fördercharakteristik ähnlich der linearen Blutpumpe hat und die erzeugte Hämolyse als klinisch vertretbar eingeschätzt wird (Konertz et al. 1997).



## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Herzunterstützungssysteme

Seit der ersten erfolgreichen Kreislaufunterstützung der linken Herzkammer im Jahre 1968 durch DeBakey ist die Entwicklung auf dem Gebiet der Herzunterstützungssysteme stark vorangeschritten (DeBakey 1971). Heute werden die Systeme zur Assistenz von Herz und Lunge vor allem in der Herzchirurgie eingesetzt. Die Herzunterstützungssysteme werden in vier Kategorien eingeteilt:

1. Systeme zur kurzfristigen Kreislaufassistenz: z.B. Herz-Lungen-Maschine (HLM)
2. Systeme zur mittelfristigen Kreislaufassistenz: z.B. extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)
3. Systeme zur langfristigen Kreislaufassistenz: Ventricular Assist Device (VAD)
4. Systeme zum totalen Herzersatz: Total Artificial Hearts (TAH).

Das in der eigenen Studie verwendete Labormodell der linearen Blutpumpe ist den VAD-Systemen zuzuordnen. Solche Herzunterstützungssysteme werden je nach Einsatzgebiet und Zweckbestimmung zur Erholung des Herzmuskels „*bridge to recovery*“ bzw. „*bridge to decision*“ und bei schwerer Herzinsuffizienz „*bridge to transplant*“ verwendet (Christiansen et al. 2008). Eine dauerhafte Therapie „*destination therapy*“ ist aufgrund der vielfältigen Komplikationen, z.B. thrombembolische Ereignisse und Infektionen, besonders im Langzeitverlauf, bislang nur selten möglich (McCarthy und Smith 2002, Baughman und Jarcho 2007, Spillner et al. 2009).

Die derzeit weltweit eingesetzten VAD-Systeme werden im Wesentlichen in folgende Gruppen unterteilt. Sie unterscheiden sich in der Pumpcharakteristik (pulsatil und nicht-pulsatil), der Implantierbarkeit der Systemkomponenten und ihrer Indikation. Allen gemeinsam sind eine Steuerkonsole mit Energieversorgung und der Pumpkörper:

Eine Gruppe bilden die nicht pulsatil arbeitenden Systeme, bei denen als Blutpumpe eine Axialpumpe, eine Zentrifugalpumpe oder eine Schraubenpumpe eingesetzt wird. Sie können intra- oder parakorporal eingesetzt werden.

Die zweite Gruppe bilden die pulsatil arbeitenden Systeme, bei denen die Blutpumpe immer parakorporal getragen wird.

Die dritte Gruppe bilden die pulsatil arbeitenden Systeme, die ausschließlich zur Unterstützung der linken Herzkammer bestimmt sind. Hierbei wird die Blutpumpe nach den gegebenen anatomischen Voraussetzungen des Patienten intrathorakal oder intraabdominell implantiert. Die Steuerkonsole sowie die Energieversorgung befinden sich außerhalb des Körpers.

Eine weitere Einteilung erfolgt nach dem Pumpprinzip. Die sich derzeit auf dem Markt befindlichen Herzunterstützungssysteme funktionieren hauptsächlich nach dem Verdrängungsprinzip oder dem Rotationsprinzip (Spillner et al. 2009). In dieser Arbeit wird die neuentwickelte lineare Blutpumpe bezüglich ihrer blutschädigenden Wirkung mit einer Membranpumpe (Medos-VAD-Pumpkammer) verglichen, die nach dem Verdrängungsprinzip funktioniert. Die neuartige lineare Blutpumpe ist ihrem Funktionsprinzip nach auch den Verdrängerpumpen zuzuordnen.

### **2.1.1 Membranpumpen**

Herkömmliche Membranpumpen sind in ihrer Konstruktion der Morphologie und Funktion des menschlichen Herzens entlehnt. Man ordnet sie dem Verdrängungsprinzip (formschlüssig) zu (Waldenberger et al. 1995).

Wichtige Charakteristika von klinisch einsetzbaren Blutpumpen sind Implantierbarkeit und Blutkompatibilität, um Infektionen und Komplikationen zu vermeiden (Siegenthaler et al. 2003). Dies gilt vor allem, wenn sie als totaler Herzersatz in Betracht kommen sollen. Membranpumpen sind durch ihre Größe ausreichend leistungsfähig, einen totalen Herzersatz zu ermöglichen, weshalb hierfür auch in erster Linie das Verdrängungsprinzip verwendet wird (Potapov et al. 2008).

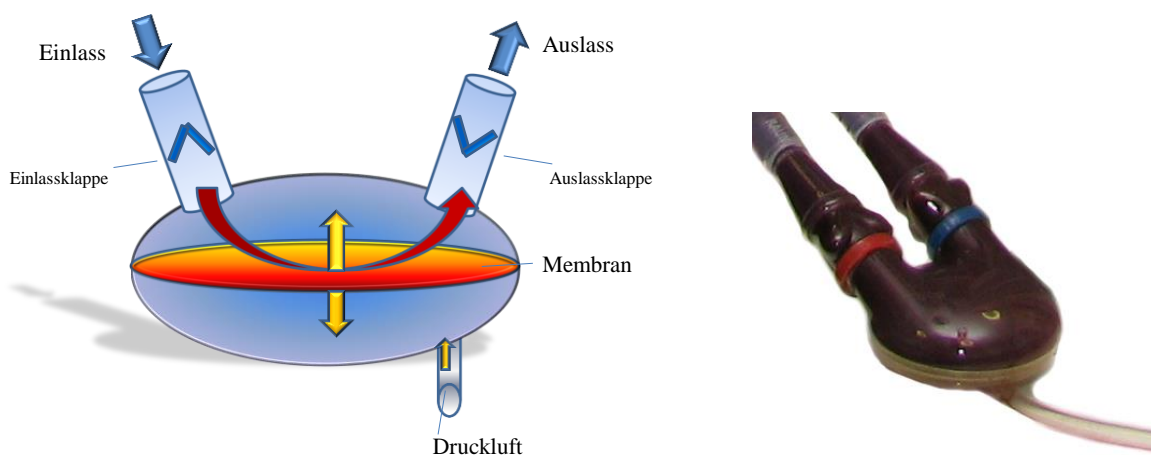
Sowohl Pumpeinheit als auch deren Steuereinheit können momentan das Ziel einer langfristigen Implantierbarkeit nicht erfüllen. Gleichzeitig können die Auswirkungen von Blutkompatibilität, Antithrombogenität und Betriebssicherheit nur in begrenztem Umfang kontrolliert werden (Spillner et al. 2009).

#### **Medos-VAD-Pumpkammer**

Das in dieser Arbeit verwendete System (Medos-VAD-Pumpkammer, s.Abb. 1) zur vergleichenden Untersuchung der Blutschädigung ist den Membranpumpen zuzuordnen. Die Medos-VAD-Pumpkammer ist ein pneumatisch betriebenes, parakorporales, pulsationelles

Herzunterstützungssystem und funktioniert nach dem Verdrängungsprinzip (Waldenberger et al. 1995).

Es kann zur Unterstützung einer oder auch beider Herzkammern über entsprechende Kanülen eingesetzt werden. Der pulsatile Volumenfluss entsteht durch Vergrößerung bzw. Verkleinerung des Arbeitsraumvolumens. Durch den Einsatz dreisegeiger Polyurethan-Klappen an der Ein- und Auslassseite wird der Blutfluss gerichtet. Blut- und Pneumatikseite sind durch eine Doppelmembran getrennt. Die Membran überträgt die kinetische Energie auf das Blut. Die Reibung zwischen den Membranen wird durch dazwischen befindliches Silikonöl vermindert. Die durch die Form vorgegebene Strömung soll eine möglichst vollständige Auswaschung der Pumpkammer begünstigen. Diese Strömungsführung ist notwendig, um der Bildung von Blutgerinnseln vorzubeugen. Bleibt ein Teil des Volumens zum Ende der Systole in der Kammer, besteht ein hohes Risiko für Thrombenbildung durch ungünstige Strömungsverhältnisse (Benk et al. 2011, Kirklin et al. 2008). Eine Grundvoraussetzung hierfür ist, dass das Schlagvolumen möglichst vollständig ausgenutzt wird, die Pumpkammer also vollständig gefüllt und entleert wird („Full-Fill/Full-Empty-Prinzip“). Dieses Funktionsprinzip hat auf die Regulationsmöglichkeiten solcher Pumpen einen erheblichen Einfluss, denn unabhängig von Vor- oder Nachlast muss die eingestellte Konfiguration eine möglichst vollständige Auswaschung der Pumpkammer gewährleisten.



**Abbildung 1**

*Links: Schema des Funktionsprinzips Medos-VAD-Pumpkammer.*

*Rechts: blutbefüllte Medos-VAD-Pumpkammer.*

Am Einlass und am Auslass des Medos-Ventrikels verhindert jeweils eine Klappe das Zurückströmen des Blutes während des Auswurfes. Die Membran bewegt sich nach oben, wenn die Druckluft von unten durch den Kompressor nachströmt und verdrängt das vor sich liegende Blutvolumen in Richtung Auslass. Wenn die Druckluft nachlässt, bewegt die Membran sich wieder nach unten und der Medos-Ventrikel füllt sich mit Blut. Dann beginnt der nächste Zyklus.

## 2.1.2 Rotationspumpen

Rotationspumpen stellen zurzeit die häufigste Bauform dar und werden zumeist in der parakorporalen Zirkulation für kurz- bzw. mittelfristige Anwendungen eingesetzt (Christiansen et al. 2008). In einer Zentrifugalpumpe (kraftschlüssig) überträgt ein angetriebener Rotationskörper seine Energie über Reibungs- und Zähigkeitskräfte auf die einströmende Flüssigkeit und versetzt diese in eine Drehbewegung. Die dabei entstehenden Zentrifugalkräfte beschleunigen die Flüssigkeit in Richtung Auslass und ergeben Flussraten zwischen 2 – 7 l/min bei einem Druckaufbau von ca. 100 mmHg (Siegenthaler et al. 2003).

Rotationspumpen fördern abhängig von der Geschwindigkeit des Rotationskörpers sowie seiner Größe. Der generierte Fluss folgt dem Druckgradienten zwischen Ein- und Auslass, somit kann das geförderte Volumen abhängig von der Differenz von Vor- und Nachlast geregelt werden. Dies erschwert die Erfassung einer optimalen Förderleistung bei Rotationspumpen (Nosè 1992). Daraus folgt außerdem, dass sich mit zunehmender Miniaturisierung die Leistungsfähigkeit rotierender Systeme durch den reduzierten Durchmesser verringert, da die Rotationsgeschwindigkeit nicht beliebig steigerbar ist. Die hohen Geschwindigkeiten sind als gewichtiges Problem anzusehen, da sie zu einer starken Bluttraumatisierung führen. Bislang ist es nicht möglich, kleine rotierende Pumpen für einen totalen Herzersatz zu verwenden (Terracciano et al. 2010).

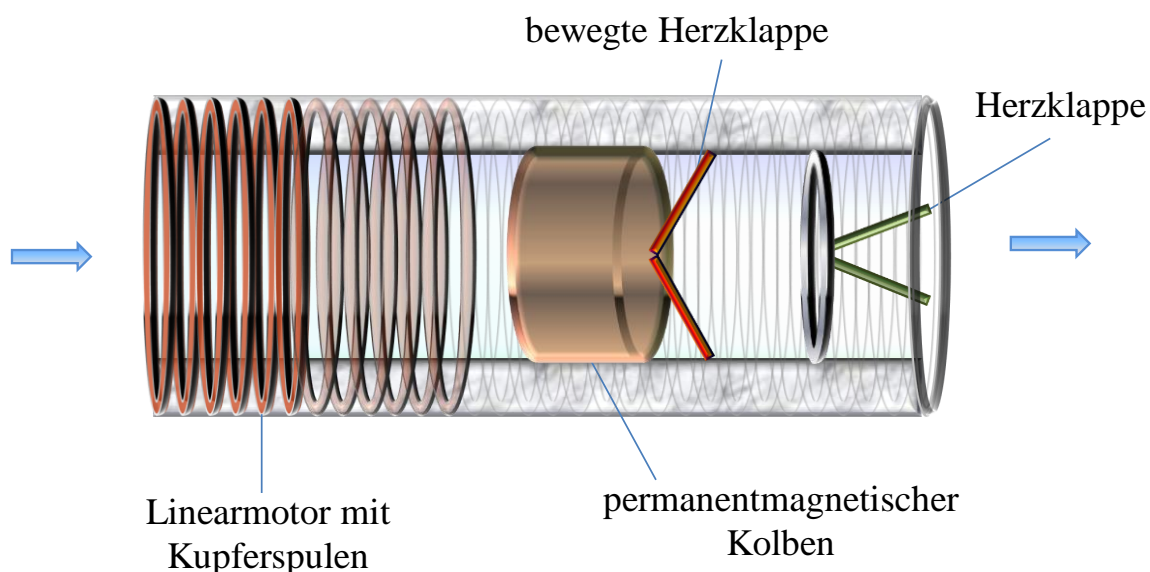
Ein weiterer Nachteil bei intrakorporal implantierten Systemen stellt die Hautdurchleitung zur Energieversorgung dar, die eine potentielle Infektionsquelle ist. Die Infektion ist mit hoher Mortalität und Morbidität verbunden (Holman et al. 2003).

### 2.1.3 Lineare Blutpumpe (Labormodell)

Die lineare Blutpumpe ist dem Pumpprinzip nach den Verdrängerpumpen (formschlüssig) zuzuordnen und besitzt eine pulsatile Fördercharakteristik.

Bei dem linearen Pumpprinzip überträgt ein elektromagnetisch angetriebener Kolben in einem Karbonrohr seine Kraft in Richtung der Längsachse auf das Blut und verdrängt das vor ihm liegende Volumen (s.Abb. 2).

Der Abstand zwischen Rohr und Kolben ist so gewählt, dass der Kolben sich axial bewegen lässt, dennoch aber zur Rohrwandung abdichtet. Der Kolben ist wie das führende Rohr mit Karbon ummantelt, so dass alle blutführenden Teile aus Karbon sind. Am Auslass des Rohrs ist eine künstliche Herzklappe aus Karbon verankert. Eine zweite Herzklappe aus Karbon befindet sich in dem beweglichen Kolben, der gleichzeitig ein Permanentmagnet ist. Beide Klappen funktionieren als Rückschlagventil und richten so den Volumenstrom. Beide Klappen funktionieren als Rückschlagventil und richten so den Volumenstrom.

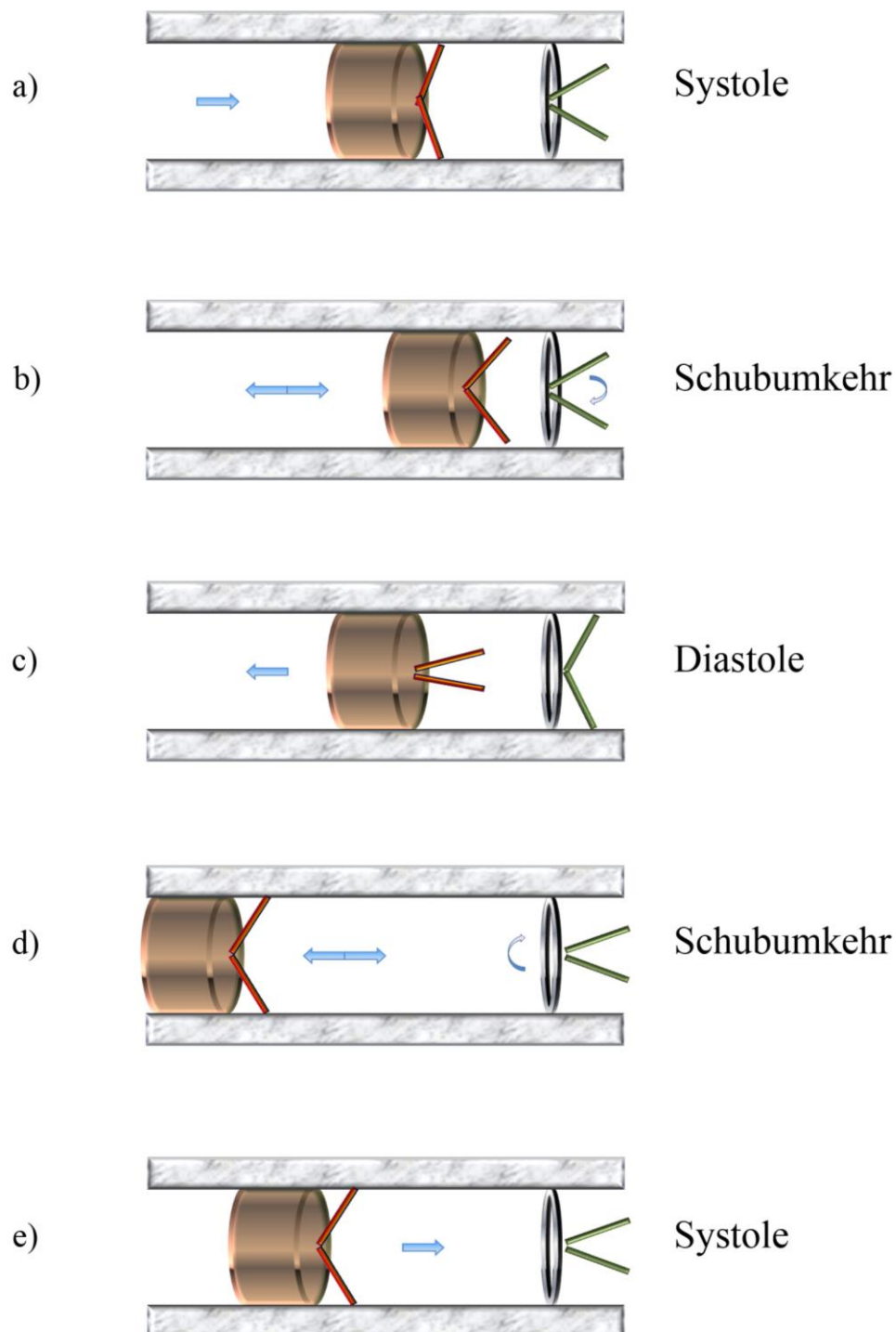


**Abbildung 2** (s. auch Abb. 6)  
Schemazeichnung der linearen Blutpumpe.

Als Antrieb des Kolbens dient ein Linearmotor und zur Regelung eine Mikroprozessorsteuerung. Über einen Leitrechner und eine Programmoberfläche wird die lineare Blutpumpe angesteuert. Der Linearmotor besteht im Wesentlichen aus den gewickelten Kupferspulen, die das Magnetfeld erzeugen, und dem permanent erregten Kolben. Ein äußeres Metallrohr dient dazu, das Magnetfeld zwischen Kolben und Kupferspulen zu schließen. Die zwischen den Kupferspulen installierten Hall-Sensoren

ermöglichen eine kontinuierliche Messung der exakten Position des Kolbens. Durch die genaue Positionsbestimmung des Kolbens und durch die Regulation der antreibenden magnetischen Kraft durch eine stärkere oder schwächere Leistungsaufnahme sind verschiedene Bewegungsprofile des Kolbens einstellbar. Es ist somit möglich, sowohl die Kraftentwicklung unabhängig von dem resultierenden Fluss zu regeln, als auch einen von Vor- bzw. Nachlast unabhängigen Volumenstrom zu erzeugen. Dies bedeutet auch, dass volumen- oder druckkontrolliert geregelt werden kann. Damit besitzt die Linearpumpe gleichzeitig funktionelle Eigenschaften, die dem Verdrängungsprinzip oder dem Rotationsprinzip zuzuordnen sind. Das physiologische Verhalten des Herzens bei unterschiedlichen Druck- oder Volumenstrombedürfnissen (z.B. Frank-Starling-Mechanismus) kann über die regulatorische Eigenschaft der Linearpumpe nachgeahmt werden.

Ein weiterer Vorteil liegt in der starren Bauweise ohne Membranen, die es ermöglicht, die Blutkontaktoberfläche vollständig aus biokompatiblen und gleichzeitig strapazierfähigem Material, wie Karbon, zu konstruieren. Die axiale Durchströmung lässt eine wenig blutschädigende Wirkung des Prinzips vermuten. Möglicherweise stellt aber insbesondere der Spalt zwischen Kolben und Rohrwand ein erhöhtes Risiko für eine Blutschädigung dar.



**Abbildung 3**

*Funktionsprinzip (modifiziert nach Grossmann et al. 2010):*

Während des Pumpzyklus wird die bewegliche Klappe im Kolben auf die feststehende Klappe am Auslass zubewegt (Abb. 3a). Dabei ist die sich bewegende Klappe im Kolben geschlossen, die feststehende Klappe geöffnet. Das zu fördernde Blut wird so aktiv in Pumprichtung bewegt. Gleichzeitig fließt passiv das Blut über den Einlass nach. Wechselt der Kolben die Bewegungsrichtung am Auslass (Abb. 3b), kommt es durch Änderung des Druckgradienten zum Verschließen der feststehenden Klappe, während sich die bewegliche Klappe öffnet. Der Kolben bewegt sich entgegen der Flussrichtung der Blutsäule durch das Rohr zurück (Abb. 3c). Am unteren Wendepunkt (Abb. 3d), dem Einlass, kommt es wiederum durch sich ändernde Druckverhältnisse zum Verschließen der beweglichen Klappe und die feststehende Klappe öffnet sich bei einem weiteren Pumpvorgang.

## 2.2 Blut und seine zellulären Bestandteile

Das in den Blutgefäßen zirkulierende Blut spielt eine essentielle Rolle in der Lebenserhaltung des menschlichen Organismus. Es besteht zu 45 % aus zellulären Bestandteilen und zu 55 % aus Blutplasma. Erythrozyten bilden mit 99 % den Hauptanteil der korpuskulären Fraktion und stehen in dieser Arbeit im Vordergrund, denn sie sind mit ihren intrazellulären Bestandteilen Hämoglobin (Hb) und Laktatdehydrogenase (LDH) ein wichtiger Marker für die Untersuchung der Blutschädigung. Die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) bilden den übrigen Teil, werden aber hier nicht weiter untersucht. Das Plasma besteht hauptsächlich aus Wasser und darin gelösten Substanzen, wie Albumin, Immunglobulinen, Gerinnungsfaktoren, Glukose und weiteren Proteinen (Thomas 1998 c).

Als Testmedium soll für die Messungen der Blutzellschädigung Schweineblut verwendet werden. Die Ähnlichkeit des menschlichen Blutes in Hämatokrit (Hkt), Hb-Gehalt und Erythrozytendurchmesser ist relativ groß im Vergleich mit den Eigenschaften von Schweineblut (s.Tab. 1). Außerdem sind entsprechend große Mengen an Schweineblut aus Schlachthöfen leicht verfügbar.

	Erythrozytenzahl ( $\times 10^{12}/l$ )	Hämatokrit (%)	Hämoglobin (g/l)
Mensch	4,1 – 5,9	0,35 – 0,48	123 – 175
Schwein	6,63 – 7,11	0,33 – 0,47	125 – 129

**Tabelle 1**

*Vergleichswerte zwischen Mensch und Schwein bezüglich der Erythrozyten (nach Thomas 1998 b und Miller et al. 1961).*

### Erythrozyten

Erythrozyten zeichnen sich durch ihre besondere Verformbarkeit aus, da sie im Verhältnis zu ihrem Volumen (ca.  $90 \mu\text{m}^3$ ) einen Membranflächenüberschuss (Membranfläche  $135 \mu\text{m}^2$ ) besitzen. Das submembranöse Zytoskelett und die geringe Biegesteifigkeit ermöglichen starke Formänderungen. Hier bestimmt im Wesentlichen die Länge der Eiweißketten Spektrin und Aktin die Elastizität (Li et al. 2007). Elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten zeigen, dass das helixartig gewundene Spektrin eine hohe Dehnfähigkeit besitzt (Tamari et al. 1997). Im künstlichen Kreislauf werden die elastischen Oberflächenmembranen der Erythrozyten den physikalischen Kräften von Strömungen und Kontaktflächen



ausgesetzt. Sind die schädigenden Kräfte zu hoch, werden die Zellinhalte, wie die Elektrolyte Natrium und Kalium und im Wesentlichen Hb, die LDH, Glutamatpyruvattransaminase (GPT) und Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) freigesetzt (Williams 1973).

### **Thrombozyten**

Thrombozyten sind wie Erythrozyten kernlos und besitzen eine Scheibchenform. Sie sind für die Blutstillung bei Verletzungen der Gefäße verantwortlich und bilden mit einem Durchmesser von etwa 2-3,5  $\mu\text{m}$  und einer Dicke von 0,5-0,75  $\mu\text{m}$  die kleinste Gruppe der Blutkörperchen.

Durch äußere Einflüsse in Blutpumpen, wie Scherkräfte, künstliche Oberflächen oder auch Hämolyse, können die Thrombozyten aktiviert werden und thrombembolische Ereignisse verursachen. Die Lyse der Thrombozyten ist mit zunehmender Expositionszeit gegenüber den Scherkräften linear und steigt mit zunehmender Schubspannung exponentiell dritter Ordnung an (Wurzinger 1979). Demnach reagieren sie gegen Schubspannung noch empfindlicher als Erythrozyten und werden vor allem durch den Kontakt mit Fremdoberflächen oder mit den durch Hämolyse freigesetzten Substanzen aktiviert (Kawahito et al. 1997). Der Grenzwert für eine Aktivierung der Blutplättchen wird für eine einwirkende Scherkraft von 30  $\text{dyn/cm}^2$  beschrieben (Razdan et al. 1994).

Allerdings sind heutzutage die Auswirkungen von verschiedenen Betriebseinstellungen in Herzunterstützungssystemen, die regionalen Fluss-Charakteristika und das daraus folgende Risiko für thrombogene Ereignisse nicht ausreichend verstanden (Goldstein et al. 2005, Heilmann et al. 2009).

### **Leukozyten**

Leukozyten sind für die Immunabwehr des Körpers zuständig. Sie sind untereinander sehr unterschiedlich und haben im Blut eine Anzahl von:  $8 \times 10^3 \text{ 1/mm}^3$ , die sich zu 60-70 % aus den Granulozyten, zu 20-30 % aus den Lymphozyten und zu 2-6 % aus den Monozyten zusammensetzen. Ihnen gemeinsam ist die Fähigkeit zur Chemotaxis und zur Migration.

Noon et al. (1990) konnten zeigen, dass Blutpumpen durch mechanische Schädigung eine verminderte Phagozytosefähigkeit, Chemotaxis sowie geringeres Migrationsverhalten der weißen Blutzellen bewirken. Im Vergleich ist die Vulnerabilität von Leukozyten höher, als die der Erythrozyten oder Thrombozyten (Takami et al. 1997).

## 2.3 Hämolyse

Unter Hämolyse versteht man die Zerstörung von Erythrozyten durch Auflösung (griechisch Lysis) ihrer Zellmembran mit Austritt von Hämoglobin (Williams 1973).

Unter in-vitro-Bedingungen ist das Blut verschiedenen traumatisierenden Faktoren ausgesetzt. Folgende Ursachen sind für die Schädigung verantwortlich (Weed und Reed 1966, Leverett et al. 1972, Takahashi und Williams 1983):

1. Mechanisch (strömungsinduziert)
2. Osmotisch
3. Chemisch
4. Thermisch
5. Oberflächenbeschaffenheit.

Entscheidende Faktoren zur Untersuchung der blutschädigenden Wirkung von Pumpen sind die mechanische Hämolyse und die Aktivierung des Gerinnungssystems mit resultierender Thrombusbildung. Hierfür kommen neben dem mechanischen Trauma auch Kontakte mit künstlichen Oberflächen, direkter Blut- und Luftkontakt, Blutherkunft und -alter, Temperaturunterschiede und Antikoagulanzenwirkung als Auslöser in Frage (Calzavara et al. 1993; Paul et al. 2003, Yasuda et al. 2000).

In der vorliegenden Arbeit wird lediglich den mechanischen Einflüssen nachgegangen, die Hämolyse verursachen und die von einer Traumatisierung durch die Pumpe verursacht werden.

### 2.3.1 Mechanische Hämolyse

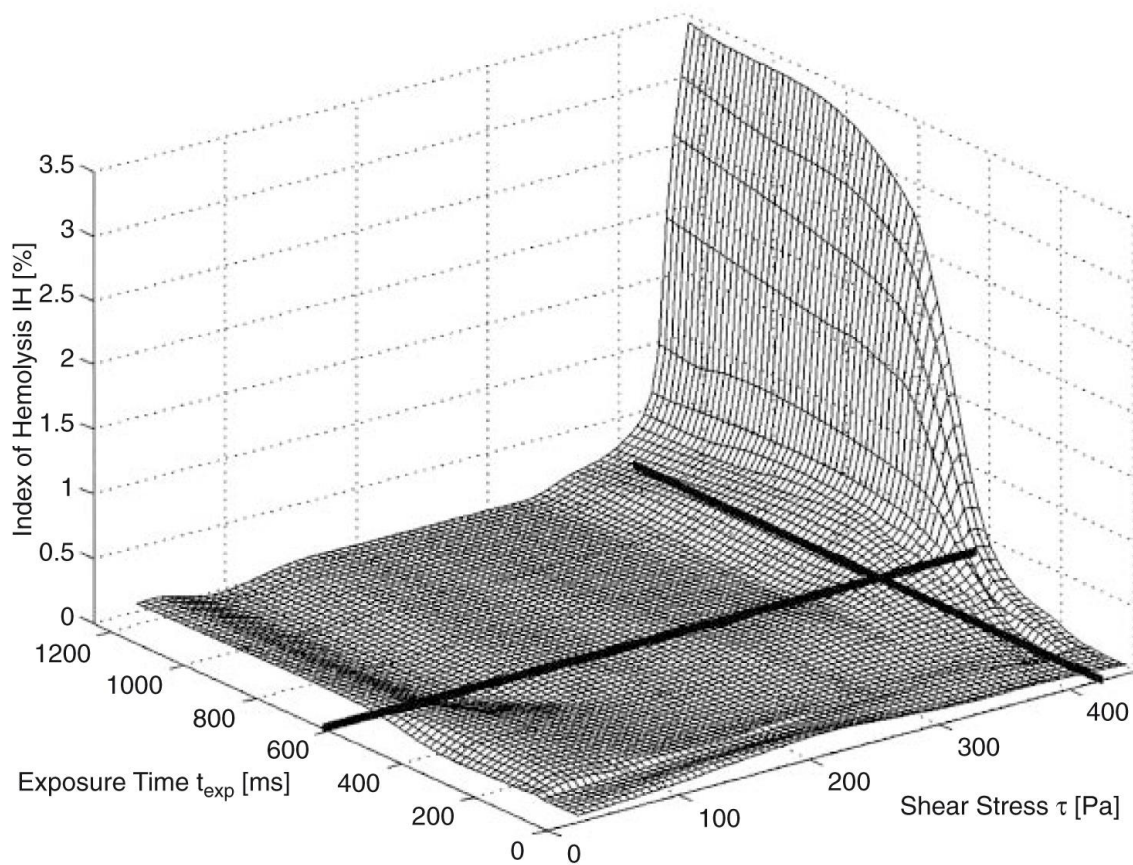
Eine mechanische Hämolyse kann durch mehrere Mechanismen, wie Schubspannungen, Scherkräfte und Strömungseinflüsse ausgelöst werden. Außerdem kann Kavitation bei Blutpumpen Hämolyse verursachen. Hierbei werden beim schnellen Schließen der künstlichen Herzklappen kleinste Gasblasen gebildet, die bei ihrer Kollabierung so hohe Drücke entstehen lassen, dass das umgebende Blut geschädigt werden kann (Steegers et al. 1999).

Die Strömungsverhältnisse im Körper oder in künstlichen Systemen üben verschiedene Kräfte auf die bewegten Zellen aus.

Entsteht eine turbulente Strömung, führen die korpuskulären Blutbestandteile starke Querbewegungen aus. Dadurch stoßen Korpuskel niedriger Geschwindigkeiten auf Bestandteile mit höheren Geschwindigkeiten, was eine stärkere Reibung, größere Scherkräfte und damit eine höhere Schubspannung mit konsekutiver Blutschädigung zur Folge hat. Dies ist von dem Gefäßdurchmesser und den Fließeigenschaften des Blutes abhängig. Je enger das Gefäß oder umso größer die Viskosität, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit von turbulenter Wirbelbildung in der Strömung. Die Scherkräfte können die Zellmembran schädigen oder zerreißen, indem sie in unterschiedlicher Richtung auf die Blutzellen einwirken und sie dadurch strecken.

Leverett et al. (1972) konnten in früheren Untersuchungen zeigen, dass die Zellschädigung unter dem Einfluss der Schubspannung zeitabhängig ist, d.h. je höher die aufgebrachte Schubspannung, desto kürzer ist die zur Schädigung benötigte Zeit. Wurzinger et al. (1986) konnten später zeigen, dass die Anzahl der zerstörten Zellen mit zunehmender Expositionszeit linear und mit zunehmender Schubspannung exponentiell im Quadrat ansteigt. Eine aktuellere Untersuchung von Paul et al. (2003) zeigt aber, dass die Hämolyse erst dann exponentiell ansteigt, wenn sowohl eine kritische Schubspannung als auch eine kritische Expositionszeit überschritten werden (s.Abb. 4). Die gleichbleibende niedrige Hämolyse unterhalb der kritischen Grenzen begründen die Autoren damit, dass das verwendete Couette-Viskosimeter eine durch Oberflächenkontakt oder Temperatur verursachte Hämolyse verhindert.

Erreichen die auf die Erythrozyten wirkenden Kräfte also eine kritische Belastungsgrenze ( $\tau \geq 425 \text{ Pa}$ ;  $t_{\text{exp}} \geq 620 \text{ ms}$ ), überdehnt sich die Membran und reißt (Paul et al. 2003). Es kommt dabei neben einer vollständigen Hämolyse auch zu veränderten Formen der Erythrozyten, sogenannten Schistozyten oder Sphärozyten, oder subletalen Schädigungen der Membran (Bernstein et al. 1967 b, Sandza et al. 1974). Die subletal geschädigten Zellen besitzen veränderte Membraneigenschaften, wie eine geringere Verformbarkeit, verringerte osmotische Resistenz, Veränderung der Kationen-Permeabilität und Abnahme der Acetylcholinesterase-Aktivität (Fischer et al. 1979, Nanjappa et al. 1973). Außerdem kann Hämoglobin austreten und ATP kann durch die veränderte Membran ins Plasma diffundieren und durch Umwandlung in ADP eine Thrombozytenaggregation bewirken (Groß 1984).



**Abbildung 4**

*3D-Darstellung des Hämolyseindex in Abhängigkeit von Schubspannung und Belastungszeit (nach Paul et al. 2003).*

Physikalische Einflüsse durch z.B. ungünstige Kantenabriss, künstliche Herzklappen, Konnektoren, Drosseln, Messinstrumente, Schläuche und Luftfallen treten in vitro, in künstlichen Modellkreisläufen oder extrakorporalen Kreisläufen verstärkt auf und begünstigen das Entstehen von Turbulenzen mit ihrer blutschädigenden Wirkung (Leverett et al. 1972).

### 2.3.2 Osmotische Hämolyse

Eine weitere Ursache für eine frühzeitige Hämolyse ist das aufgrund von osmotischen Effekten ausgelöste Anschwellen der Erythrozyten in einer hypotonen Lösung. Dabei führt der Gradient des unterschiedlichen Salzgehaltes im intrazellulären und extrazellulären Raum zu einem Einstrom von Flüssigkeit in die Zelle (Didelon et al. 2000). Eine Erhöhung des Zellvolumens und eine Oberflächenzunahme ab 19 % schädigen die Zelle (Bernstein et al. 1967 a, Katachalsky 1960).

### **2.3.3 Chemische Hämolyse**

Erythrozyten sind im ständigen Stoffaustausch mit dem umgebenen Blutplasma. Hierbei kann eine Schädigung durch chemische Reaktionen hervorgerufen werden.

Oberflächenaktive Substanzen oder sogenannte Hämolytine können eine chemische Hämolyse bewirken. Eiweißfällende oder fettlösende Stoffe führen im Allgemeinen zu einer direkten Schädigung der Membran, während zum Beispiel Glukosemangel zu einer ungünstigen Veränderung der Membraneigenschaft führen kann (Lambert 1976).

### **2.3.4 Thermische Hämolyse**

Die mechanischen Eigenschaften der Zellmembran sind auch von der Temperatur abhängig. Eine Erhöhung der Temperatur auf über 45 °C führt zu einer verstärkten Fluidität und damit zu einer Destabilisierung der Zellmembranen. Außerdem können die Erythrozyten ihre Zellfunktionen nicht aufrechterhalten und werden subletal geschädigt (Indeglia et al. 1967). Leverett et al. (1972) zeigten, dass bei einer Bluttemperatur von mehr als 49 °C eine Fragmentierung und Hämolyse von Erythrozyten zu beobachten ist.

### **2.3.5 Oberflächenbeschaffenheit**

Heutzutage werden in künstlichen Kreisläufen unterschiedlichste Materialien eingesetzt, die möglichst blutverträglich oder biokompatibel sind. Biokompatibilität beschreibt die Verträglichkeit zwischen einem technischen und einem biologischen System (Courtney et al. 1993).

Im Modellkreislauf kommt das Blut in Kontakt mit Fremdoberflächen. Hierbei kann es sich um toxische Substanzen aus dem Material handeln. So kann der Kontakt die Membran direkt oder subletal schädigen (physikochemische Schädigung). Die jeweiligen Materialeigenschaften können zu einer Hämolyse, gesteigerter Thrombogenese, Leukozytenadhäsion und Proteinadsorption führen. Die unterschiedlichen Einflüsse überlagern sich in ihrer Gesamtauswirkung auf das Blut.

In Abhängigkeit von der Höhe des Schubspannungsniveaus (s.S. 11) überwiegt die scherbedingte oder die materialbedingte Membran- bzw. Zellschädigung. Das bedeutet, dass bei schwacher Strömung der längere Kontakt mit der Fremdoberfläche und bei starker Strömung die Scherkräfte überwiegen (Groß 1984; Calzavara et al. 1993).

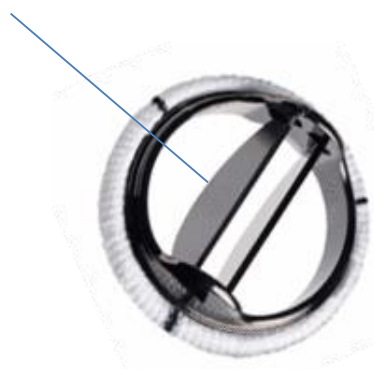
## 3 Materialien

### 3.1 Linearpumpe und Betriebseinheit

Das gesamte System besteht aus dem eigentlichen Pumpkörper mit seinem linearen Antrieb, einer Leistungs- und Regeleinheit sowie einem Steuerrechner zur Programmierung und Visualisierung. Über die Programmoberfläche LabVIEW (s.S. 17) wird die lineare Blutpumpe gesteuert. Die eingestellten Parameter ermöglichen verschiedene Bewegungsprofile des Kolbens durch kontinuierliche Messung der Kolbengeschwindigkeit und Veränderung der antreibenden magnetischen Kraftentwicklung.

Das Labormodell der Pumpe besteht aus einem Rohr, das aus reinem Kohlenstoff (Glaskarbon) gefertigt ist. Bei einem Schlagvolumen von 80 ml ist dieses Rohr 12 cm lang und misst im Durchmesser 5 cm außen und 3,8 cm innen. An einem Ende ist eine mechanische Herzklappe (19'er ATS medical 16 mm, s.Abb. 5) fest verankert. Sie besteht aus zwei Klappensegeln. Eine zweite Herzklappe gleicher Bauart ist fest mit einem umlaufenden und ebenfalls karbonbeschichteten Permanentmagnetring versehen. Dieser Ring mit integrierter Klappe lässt sich in Längsrichtung vor und zurück schieben. Sein äußerer Durchmesser ist jedoch so gewählt, dass er zur Rohrwand hin abdichtet. Am Ein- und Auslass sind Schlauchanschlussstücke (1/2") aus Polyetheretherketon (PEEK) aufgeschraubt. Das Blut wird durch eine fest mit dem Pumpenrohr verbundene Kanüle, deren freies Ende z.B. in dem linken Vorhof des Herzens liegt, der Pumpe zugeführt. Auf der anderen Seite wird auf dieselbe Weise das Blut, z.B. in die Hauptschlagader, zurückgeführt (Petkovic, 2007).

bewegliche Flügel aus Karbon



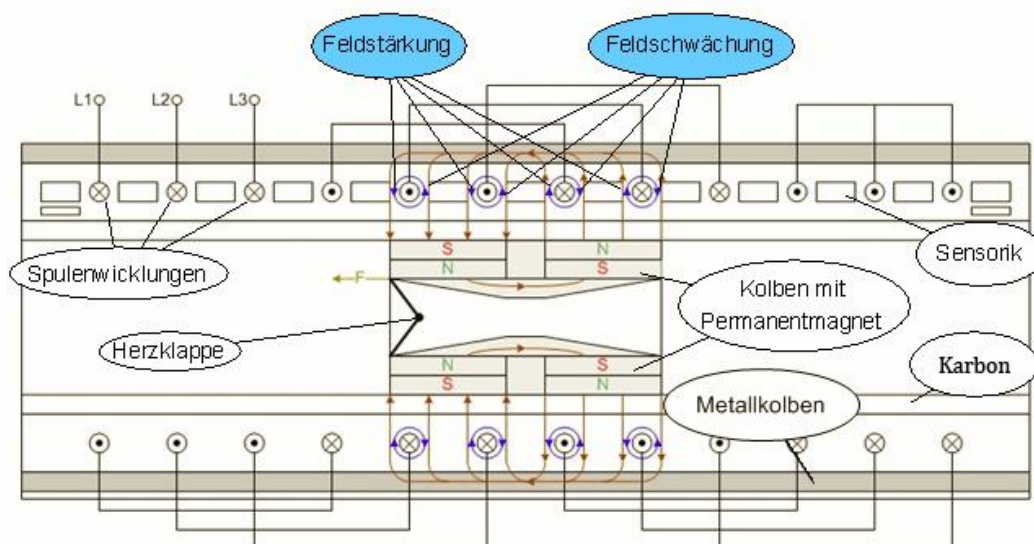
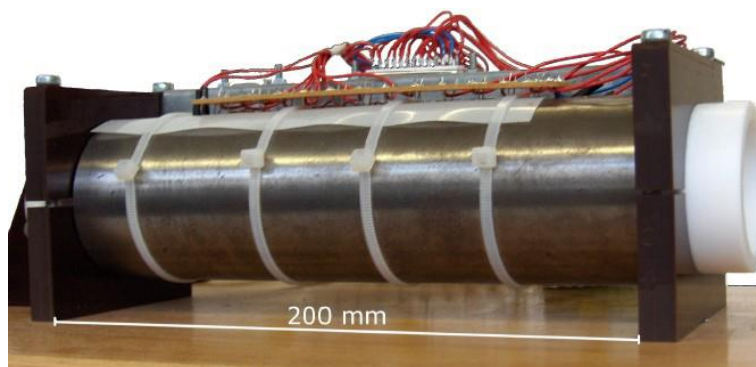
**Abbildung 5**

*Flügelklappe, 19'er ATS medical.*

Die abgebildete zweiflügelige künstliche Herzklappe aus Karbon ist in dem Labormodell zweimal eingebaut. Sie befindet sich in dem beweglichen Kolben und am Auslass der linearen Blutpumpe.

### 3.1.1 Linearmotor und Sensorik

Der Linearmotor befindet sich in einem Stahlrohr. Der nicht bewegte Teil (Stator) besteht aus einem Eisenrohr, das als Rückschluss für den magnetischen Fluss dient. Innerhalb des Eisenrohres befinden sich Kupferwicklungen. Die Wicklungen selber wurden auf den Wicklungsträger aufgebracht, der innen mit Karbon beschichtet ist. Im Inneren des Rohres befindet sich der bewegliche, ebenso mit Karbon beschichtete Kolben. Der Kolben besteht im Inneren aus PEEK und ist mit einzelnen Permanentmagneten (Typ Vacodym 475) ummantelt. Diese wurden gegenpolig so angeordnet, dass auf der Außenseite des Stahlrohres eine Nord-Süd-Nord-Süd-Feldanordnung entsteht. Zwischen den Wicklungen befinden sich 13 Hallsensoren (Firma Honeywell MICRO SWITCH Sensing; Typ Miniature Ratiometric Linear) zur sensorischen Positionserfassung (s. Abb. 6 unten).



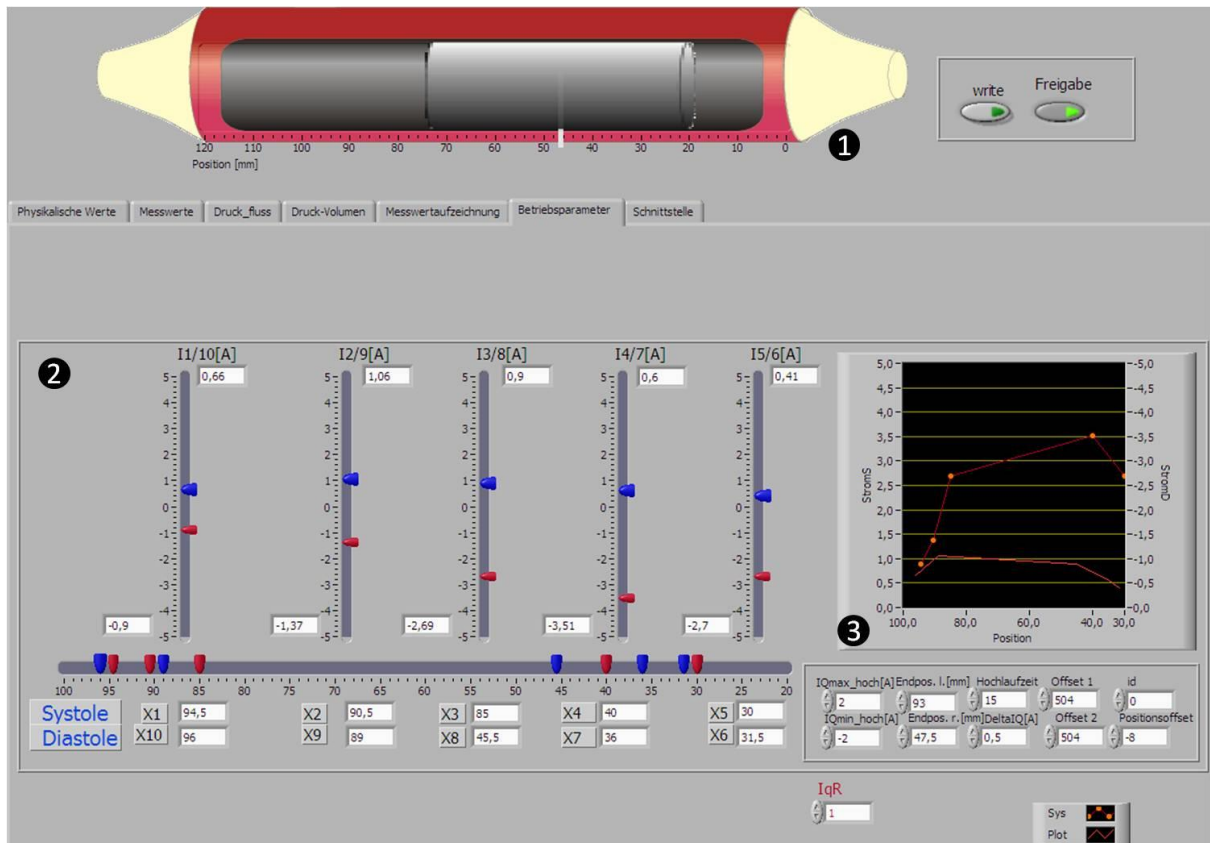
**Abbildung 6 (s. auch Abb.2)**

Oben: Funktionsmodell des Linearmotors (modifiziert nach Eickmann 2006, S4).

Unten: Motorprinzip der Linearpumpe (modifiziert nach Wermke 2007, S.7).

### 3.1.2 LabVIEW

LabVIEW (Laboratory Virtual Instrumentation Engineering Workbench) ist ein grafisches Programmiersystem von National Instruments für Steuerungs-, Mess-, Regel- und Automatisierungstechnik. Das Programm ermöglicht die Steuerung der linearen Blutpumpe und wird auch zur Erfassung, Analysierung und Darstellung der Messungen benutzt.



**Abbildung 7**

*LabVIEW-Oberfläche zur Steuerung und Messwerverfassung.*

Die Bedienungs Oberfläche von LabVIEW zeigt die aktuelle Position des Kolbens (1) an. (2) zeigt die maximalen (blau) und minimalen (rot) Stromamplituden-Einstellungen über dem Fahrweg des Kolbens. Das Diagramm (3) zeigt die Position des Kolbens in Bezug zur Stromstärke in Systole und Diastole.



## 3.2 Medos-VAD-System

Das Medos-VAD-System der Firma Medos Medizintechnik GmbH aus Stolberg besteht aus Pumpkammer und Antriebskonsole.

Die Medos-VAD-Pumpkammer (s.Abb. 1) ist ein pneumatisch betriebenes, parakorporales, pulsatile Herzunterstützungssystem und gehört zu den Membranpumpen (s.S. 3). Alle blutführenden Bestandteile bestehen aus thermoplastischem Polyurethan, die Konnektoren aus Polycarbonat.

Das Medos-VAD-System hat drei linksventrikuläre Volumengrößen (10, 25 und 60 ml maximales Schlagvolumen) und drei rechtsventrikuläre Volumengrößen (9, 22, 5 und 54 ml) und kann effektiv bis zu 180 Schläge pro Minute leisten.

In den Vergleichsversuchen zur Hämolyse wird der Ventrikel mit einem maximalen Schlagvolumen von 60 ml verwendet und auf ein Fördervolumen von 3,2 l/min eingestellt. Daraus folgt eine Schlag-Frequenz, bei vollständiger Auswaschung des Ventrikels, von 53 Schlägen pro Minute.

Die Antriebskonsole ist fest auf einem Gerätewagen installiert und besteht aus der Steuereinheit und einer Versorgungseinheit. Die Steuereinheit gewährleistet den Betrieb und reguliert das Fördervolumen über die Pumpfrequenz. Die Versorgungseinheit beinhaltet einen Akku zur Stromversorgung und einen Kompressor für den pneumatischen Betrieb des Ventrikels.



**Abbildung 8**

*Antriebs- und Steuerkonsole des Medos-VAD-Systems.*

Die Vergleichspumpe des Medos-VAD-Systems wird mit der oben abgebildeten Antriebs- und Steuerkonsole der Universitätsmedizin Göttingen angetrieben und gesteuert.

### 3.3 Druck- und Flussmessung

Die Druckmessung erfolgt über das Plugsystem TAM-A Typ 705/1 der Firma Hugo Sachs Elektronik und die klinisch weit verbreiteten elektrischen Einmaldruckaufnehmer. Eine flexible Membran wandelt den Druck proportional in eine Kraft um und induziert eine Widerstandsänderung in einem piezoelektrischen Sensor, aus dem die Druckänderungen ableitbar sind.

Die Flussmessung erfolgt ultraschallgestützt über den Transsonic Flowsensor und das Modul „*Transit Time Flow Meter*“ (TTFM) Typ 700 der Firma Hugo Sachs Elektronik. Dieses Modul beinhaltet eine integrierte Anzeige des mittleren Flusses und eine analoge Anzeige zur Darstellung von Fluss, Signalqualität und dem Skalierungsfaktor. Der Flusssensor erfasst die Menge Flüssigkeit, die pro Zeiteinheit (ml/min) durch den Kreislauf fließt.

### 3.4 Testkreisläufe

#### 3.4.1 Fluidodynamischer Testkreislauf

Für die Evaluation der fluidodynamischen Leistung der Linearpumpe wurde der folgende Kreislauf konzipiert (s.Abb. 9).

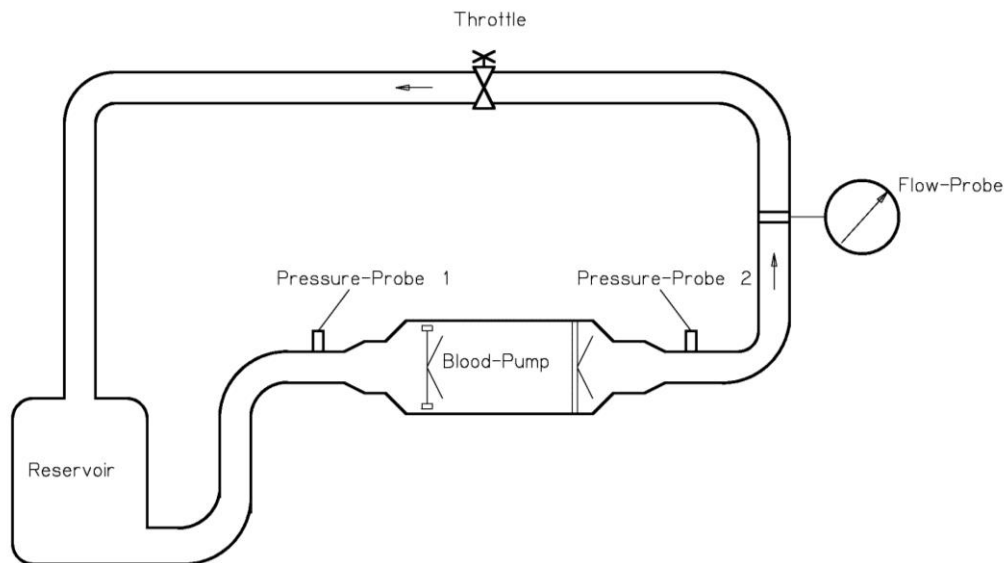
Dieser besteht im Wesentlichen aus folgenden Komponenten:

1. Reservoir
2. Schlauchquetsche zur Nachlast-Simulation
3. Schlauchsystem für das Fluid
4. destilliertes Wasser als Füllmedium
5. Druck- und Flussmessung.

Die verwendeten Silikon-Schläuche haben eine Gesamtlänge von 1,20 m. Der Innendurchmesser der Schläuche beträgt 1,27 cm und die Wandstärke 1,5 mm. In dem Kreislauf sind zwei Verbindungsstücke aus Polyvinylchlorid (PVC) für die Druckabnehmer und zwei Anschlussstücke aus PVC für den Reservoirbeutel vorhanden.

Die Pumpe fördert gegen eine variable Schlauchquetsche, durch die unterschiedliche Druckdifferenzen bis zu maximal 260 mmHg aufgebaut werden. Der aufgebaute Druck wird

vor und hinter der Quetsche mit je einem elektrischen Druckaufnehmer gemessen. Der Volumenstrom wird mit einem Ultraschallflussmesser (Transsonic, s.S. 19) gemessen.



### Abbildung 9

*Schema des Versuchskreislaufes zur Untersuchung der Dynamik.*

Die Druckmessung („Pressure-Probe“) erfolgt vor und hinter der Blutpumpe („Blood-Pump“). Die Flussmessung („Flow-Probe“) erfolgt kurz nach dem Auslass, noch bevor die Schlauchquetsche („Throttle“) das Lumen einengt.

### 3.4.2 Hämolyse-Testkreislauf

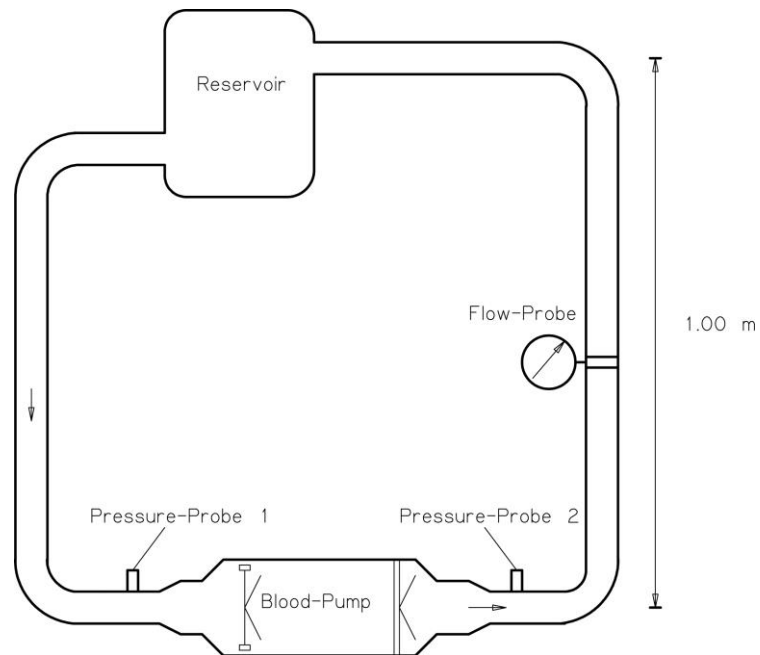
Für die Validierung der Hämolyse-Parameter der Linearpumpe und der zu vergleichenden Medos-VAD-Pumpkammer wurden zwei ähnliche Testkreisläufe entwickelt, um eine gute Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit möglich zu machen.

Diese bestehen im Wesentlichen aus folgenden Komponenten:

1. Reservoir in 1m Höhe zur Simulation der Nachlast und Vorlast
2. Schlauchsystem für das Blut
3. Schweineblut als Füllmedium
4. Druck- und Flussmessung.

Die verwendeten Silikon-Schläuche im Versuchskreislauf (s.Abb. 10 und 11) haben eine Gesamtlänge von 1,40 m. Der Innendurchmesser der Schläuche beträgt 1,27 cm und die Wandstärke 1,5 mm. In jedem Kreislauf sind zwei Verbindungsstücke aus PVC für die Druckaufnehmer und Blutabnahme sowie zwei Anschlussstücke aus PVC für den Reservoirbeutel integriert.

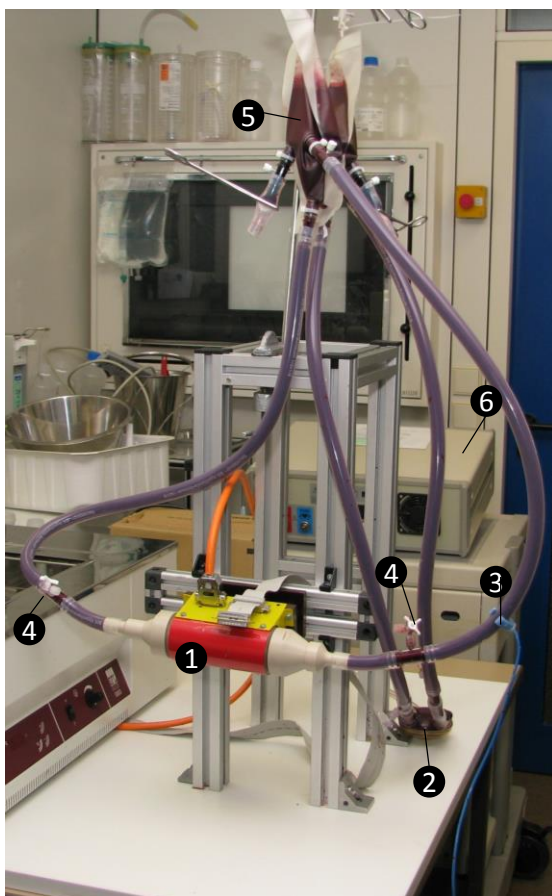
Der Volumenstrom wird mit einem Ultraschallflussmesser (Transsonic) gemessen. Blutfluss und Druck werden kontinuierlich überprüft.



**Abbildung 10**

*Schema Versuchskreislauf zur Untersuchung der Hämolyse.*

Die Druckmessung („Pressure-Probe“) erfolgt vor und hinter der Blutpumpe („Blood-Pump“). Die Flussmessung („Flow-Probe“) erfolgt kurz nach dem Auslass. Das Reservoir wird in 1 m Höhe aufgehängt.



- ① lineare Blutpumpe
- ② Medos-Ventrikel
- ③ Flussmessung
- ④ Druckmessung
- ⑤ Reservoir
- ⑥ Medos-Steuerkonsole

**Abbildung 11**

*Versuchsstand zum Hämolyse-Vergleich von linearer Blutpumpe und dem Medos-Ventrikel.*

### 3.5 Verwendetes Blut

Das Blut wird von Schweinen auf einem Schlachthof in Heiligenstadt gewonnen. Zur besseren Vergleichbarkeit und Standardisierung werden ausschließlich weibliche Tiere verwendet, die zwischen fünf und acht Monaten alt sind. Charakteristika der Spendertiere sind in Tabelle 2 aufgeführt.

<b>Spendertier</b>	
Tierart/Rasse	Schwein / Hybrid
Alter	5-8 Monate
Geschlecht	weiblich
Gewonnenes Blutvolumen	ca. 3 l
Zusätze	CPDA

**Tabelle 2**

*Charakteristika der Spendertiere.*

### 3.6 Antikoagulanzen

Zur Gerinnungshemmung und Blutstabilisierung werden dem Blut bei Gewinnung und Befüllung der Modellkreisläufe Antikoagulanzen zugemischt. Zur Oberflächenbenetzung der Modellkreisläufe wird, wie im klinischen Alltag, Heparin verwendet. Dem Blut wird direkt bei der Gewinnung eine Lösung aus Citrat, Phosphat, Dextrose und Adenin (CPDA) zugemischt.

#### **Heparin**

Heparin ist ein Polymer aus Glucosaminoglykanen, das pro Struktureinheit mehrere Moleküle Schwefelsäure enthält. Der gerinnungshemmende Wirkmechanismus ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen (Choay 1989, Lindahl und Höök 1978):

1. Hemmung der Wirkung von Thrombin auf Fibrinogen durch die Bindung an Antithrombin III.
2. Hemmung der Wirkung von Thrombokinase und dadurch bedingt der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin.
3. Hemmung der Thrombozytenagglomeration und der Gerinnselretraktion.

4. Inhibierende Wirkung auf die Blutgerinnungsfaktoren XII, Xa, IXa, und VIIa.
5. Aktivierung der Lipoproteinlipase.

### **CPDA**

CPDA ist eine Blutstabilisatorlösung und besteht aus Citrat, Phosphat, Dextrose und Adenin. Das zugegebene Citrat vermittelt die Gerinnungshemmung als Chelatbildner des Kalziums, während das Natrium-Dihydrogenphosphat zur pH-Stabilisierung dient. Die Überlebensdauer der Erythrozyten wird durch die Bereitstellung von Adenin und Dextrose mittels der ATP 2,3-DGH verlängert (Sibrowski und Cassens 1998).

Die Blutstabilisatorlösung CPDA wird einen Tag vor dem angesetzten Versuch in dem Versuchslabor der Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie in einem Erlenmeyer-Kolben angemischt und bei 4 °C im Kühlschrank zwischengelagert.

Ein Liter CPDA Lösung enthält:

- |            |                            |
|------------|----------------------------|
| 1. 1 l     | Aqua ad injectionem        |
| 2. 3,27 g  | Citronensäure              |
| 3. 26,3 g  | 3-Natriumcitrat            |
| 4. 2,51 g  | Natrium-Dihydrogenphosphat |
| 5. 31,9 g  | Glucose                    |
| 6. 0,275 g | Adenin.                    |

Paul et al. (2003) konnten feststellen, dass die Verwendung von CPDA eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber mechanischer Belastung verursacht. Der leicht saure pH-Wert, durch CPDA bedingt, bewirkt eine Formänderung der Erythrozyten zu sogenannten Stomatozyten. Diese im Mikroskop als zentrale, schlitzförmige Aufhellung sichtbare Membranänderung ist anfälliger gegenüber Scherkräften (Paul et al. 2003).

## 4 Methoden

### 4.1 Fluiddynamik-Versuche

Ziel der Untersuchungen ist die Bestimmung der hydrodynamischen Leistungsgrenzen der linearen Blutpumpe bei maximaler und variabler Leistungsaufnahme in dem oben beschriebenen Testkreislauf.

#### 4.1.1 Versuchsdurchführung

Es werden zwölf Versuchsreihen durchgeführt, um die Förderleistung (Stromzeitvolumen) der Pumpe bei steigender Nachlast zu ermitteln. Die Nachlast, die die Förderleistung beeinträchtigt, wird durch eine stufenlos regulierbare Schlauchquetsche ermöglicht.

Da die Schlauchquetsche stufenlos ist, wurde eine Formel (s.S. 26) entwickelt, um in jeder Versuchsreihe in definierten Abständen dieselbe Nachlast einzustellen. Die Formel stellt einen direkten Zusammenhang zwischen Schlauch-Öffnungsfläche und dem Abstand der Quetsch-Backen her. Mit einer Schieblehre wird der Quetschbacken-Abstand auf ein Zehntel-Millimeter genau bestimmt.

$$A_{\text{ges}} = \left(\frac{d_1}{2}\right)^2 \cdot \pi + d_1 \cdot \left(\frac{12,7 \cdot \pi - \pi \cdot d_1}{2}\right) [\text{mm}^2]$$

Gleichung 1

(s.S. 26)

Zu Beginn des Versuches wird der Testkreislauf befüllt und an der höchsten Stelle entlüftet. Die Messungen erfolgen mit destilliertem Wasser, da lediglich die Kraftübertragung und nicht der Einfluss der Viskosität untersucht wird. Nach Inbetriebnahme der linearen Blutpumpe und Einstellung der Versuchsbedingungen (Nachlast und Fluss) werden die Messwerte aufgezeichnet.

Die erste Versuchsreihe zur Ermittlung der maximalen Förderleistung wird bei offener Schlauchquetsche (Abstand = 18,05 mm) durchgeführt. In den darauf folgenden Versuchen wird die Schlauchquetsche in sechs weitere definierte Abstände eingestellt (s.Tab. 3).

	Genäherte Schlauch- Querschnittsfläche $A_{ges}$	Abstand Quetschbacken
1	10 mm <sup>2</sup>	6,9 mm
2	30 mm <sup>2</sup>	7,9 mm
3	50 mm <sup>2</sup>	9 mm
4	70 mm <sup>2</sup>	10,8 mm
5	90 mm <sup>2</sup>	12,05 mm
6	110 mm <sup>2</sup>	14,0 mm
7	130 mm <sup>2</sup>	18,05 mm

**Tabelle 3**

*Beziehung zwischen Schlauch-Querschnittsfläche und Abstand der Quetschbacken.*

#### **4.1.2 Messwert-Erhebung**

Zur Messwert-Erhebung dienen die Ultraschallflussmessung (Transsonic, s.S. 19) und die Druckabnehmer am Ein- und Auslass. Über die Konsole Typ 700 der Firma Hugo Sachs Elektronik werden die Messwerte kontinuierlich gemessen und als Rohdaten auf dem Steuerrechner gespeichert. Da die Messungen kontinuierlich erfolgen, werden die Werte jeweils über die Dauer von fünf Pumpzyklen genommen und gemittelt. Als Programmoberfläche dient LabVIEW (s.S. 17).

#### **4.1.3 Auswertung der fluiddynamischen Messwerte**

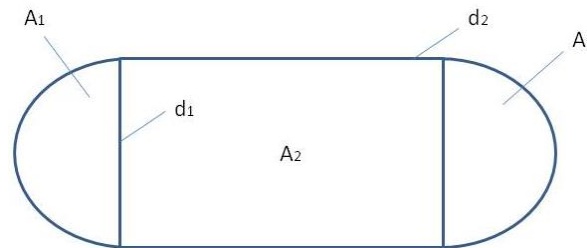
Die tabellarische Erfassung der Messergebnisse und die daraus resultierenden Diagramme werden mit dem Kalkulationsprogramm Excel (Office-Paket, Version 2007, Microsoft Corporation, Deutschland) erstellt.

Die Messwerte sind jeweils über fünf Pumpzyklen gemessen. Daraus werden die Mittelwerte errechnet.



#### 4.1.4 Formel zur Berechnung des Schlauchquerschnitt-Quetschbacken-Abstandes

Für die dynamische Evaluation der maximalen Leistungsgrenzen der linearen Blutpumpe wird im künstlichen Kreislauf eine Schlauchquetsche verwendet. Aufgrund der stufenlosen Regulierbarkeit wird eine Formel benötigt, um reproduzierbare Einstellungen für jeden einzelnen definierten Messpunkt zu ermöglichen. Hierbei ist es wichtig, dass auch der Schlauchquerschnitt klar definiert ist, indem man einen bestimmten Abstand ( $d$ ) der Quetschbacken einstellt.



**Abbildung 12**

*Modell zur mathematischen Näherung der Schlauch-Querschnittsfläche.*

Zur näheren Berechnung der gesamten Querschnittsfläche addiert man die beiden Halbkreise mit der Fläche  $A_1$  und das Rechteck  $A_2$ . Hierbei ist zu beachten, dass bei kleiner werdendem Durchmesser  $d_1$  sich der Umfang verringert und somit auch die Kreis- und Rechtecksfläche.

Zur Einstellung der Schlauchquetsche benötigt es eine Formel, die einen direkten Zusammenhang zwischen dem Durchmesser  $d_1$  und der gesamten Querschnittsfläche herstellt. Dies ergibt sich wie folgt:

$$A_{\text{ges}} = 2 \cdot A_1 + A_2$$

Gleichung 2

Zur Berechnung der Kreisfläche gilt:

$$A_1 = \pi \cdot r^2 \text{ [mm}^2\text{]}$$

Gleichung 3

$$2 \cdot A_1 = \pi \cdot \left(\frac{d_1}{2}\right)^2 \text{ [mm}^2\text{]}$$

Gleichung 4

Zur Berechnung der Rechtecksfläche gilt:

$$A_2 = d_1 \cdot d_2 \text{ [mm}^2\text{]}$$

Gleichung 5

Zur Berechnung des Umfanges gilt:

$$2 \cdot U_{\text{Halbkreis}} = U_1 \text{ [mm]}$$

Gleichung 6

$$U_1 = 2 \cdot \pi \cdot \left(\frac{d_1}{2}\right) = \pi \cdot d_1 \text{ [mm]}$$

$$U_{\text{ges}} = U_1 + 2 \cdot d_2 [\text{mm}]$$

Gleichung 7

Kombiniert man beide Formeln erhält man:

$$d_2 = \frac{U_{\text{ges}} - \pi \cdot d_1}{2} [\text{mm}]$$

Gleichung 8

Gleichung 9

Der maximale Umfang ist bei dem verwendeten 1/2 Zoll Schlauch:

$$d_{1/2 \text{ Zoll}} = 12,7 [\text{mm}]$$

$$U_{\text{ges}} = 12,7 \cdot \pi [\text{mm}]$$

Gleichung 10

Nun lässt sich die Fläche in Abhängigkeit des Durchmessers  $d_1$  darstellen:

$$A_{\text{ges}} = 2 \cdot A_1 + A_2$$

Gleichung 2

$$A_{\text{ges}} = \left(\frac{d_1}{2}\right)^2 \cdot \pi + d_1 \cdot \left(\frac{U_{\text{ges}} - \pi \cdot d_1}{2}\right) [\text{mm}^2]$$

Gleichung 11

$$A_{\text{ges}} = \left(\frac{d_1}{2}\right)^2 \cdot \pi + d_1 \cdot \left(\frac{12,7 \cdot \pi - \pi \cdot d_1}{2}\right) [\text{mm}^2]$$

Gleichung 1

## 4.2 Hämolyse-Versuche

Ziel der Hämolyse-Versuche ist es zu evaluieren, welches Ausmaß die blutschädigende Wirkung der linearen Blutpumpe im Vergleich zu dem klinisch etablierten Medos-VAD-System hat.

### 4.2.1 Blutgewinnung

Das Blut wird ausschließlich von weiblichen Schweinen gewonnen, die zwischen fünf und acht Monate alt sind, um die Blutwerte an den verschiedenen Versuchstagen möglichst einheitlich zu halten.

Im Schlachthof werden die weiblichen Schweine mittels CO<sub>2</sub> narkotisiert und an den Hinterläufen aufgehängt. Durch Anstich der Vena cava cranialis bluten die Tiere aus. Das herausströmende Blut wird in einem mit CPDA-Lösung (400 ml) gefüllten Edelstahlimer mit ca. fünf Liter Fassungsvermögen aufgefangen und dann zum Transport in vier 1000 ml Polypropylenflaschen gefüllt. Vor der Umfüllung wird das Blut mit einem Stab aus Silikon kontinuierlich umgerührt und durch ein Edelstahlsieb gefiltert, um sowohl Fibrin als auch Gewebereste zu minimieren.

Das Auffangen und Umfüllen des Blutes dauert ca. drei Minuten. Nach einer Transportzeit von ungefähr einer dreiviertel Stunde, vom Schlachthof in Heiligenstadt bis in die Universitätsmedizin Göttingen, wird das Blut in die beiden Kreisläufe gefüllt. Das restliche Blut wird im Kühlschrank bei 7 °C bis zum nächsten Versuch (ca. sechs Stunden) gelagert.

### 4.2.2 Versuchsdurchführung

Vor der Befüllung mit Blut werden jeweils beide Testkreisläufe mit einer heparinisierten Natriumchlorid-Lösung (0,9 % NaCl) (10.000 IE Heparin/750 ml NaCl) aufgefüllt, um die Blutkontaktflächen mit Heparin zu benetzen. Nach Entleerung der NaCl-Lösung werden die Kreisläufe über einen mit Heparin benetzten Trichter mit dem Blut gefüllt und an der höchsten Stelle des Kreislaufs entlüftet.

Nach dem Befüllen werden die Pumpen in Betrieb genommen und sofort aus einem der Kreisläufe sieben Blutproben entnommen und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die daraus gewonnenen fHb- und Hämolyse-Index-Werte zum Zeitpunkt T<sub>0</sub> dienen als Referenzwerte und Maß der bis zur Inbetriebnahme der Pumpen stattgefundenen Hämolyse. Die weiteren Referenz-Proben geben Information über die Auto-Hämolyse, die bis zu dem

jeweiligen Zeitpunkt (T0 - T6) ohne den Einfluss der Blutpumpen stattgefunden hat. Dazu wird stündlich zu den jeweiligen Blutentnahme-Zeitpunkten eine Referenzprobe zentrifugiert, um eine weiter stattfindende Hämolyse zu stoppen, und im Kühlschrank bei 4 °C zwischengelagert.

Während des Versuchs werden über einen Gesamtzeitraum von sechs Stunden aus jedem Kreislauf stündlich Proben entnommen und zur weiteren Analyse in das Labor der Universitätsmedizin Göttingen gebracht.

Zwischen den einzelnen Versuchen werden die Kreisläufe mit heparinisierte NaCl-Lösung durchgespült, um die Blutreste des vorigen Versuchs zu entfernen. Die Blutpumpen werden nach jedem Versuchstag mit Bürsten und destilliertem Wasser gereinigt. Das Silikon-Schlauchsystem wird nach jedem Versuchstag verworfen.

In der Tabelle 4 sind die Eckdaten der Versuchsbedingungen abgebildet. Orientierend am klinischen Gebrauch von Herzunterstützungssystemen werden ein mittlerer Druck von 80 mmHg und ein Minutenvolumen von 3,2 l/min eingestellt.

<b>Versuchsbedingungen</b>	
Transportzeit bis zur Befüllung	ca. 45 Minuten
Blut-Volumen	750 ml
Druck	80 mmHg
Fluss	3,2 l/min
Temperatur	ca. 22 °C
Versuchszeit	360 Minuten
Versuche	n = 7
Probenentnahme	Stündlich T0-T6

**Tabelle 4**

*Eckdaten der Versuchsbedingungen.*

### **4.2.3 Labordiagnostik**

Bei der stündlichen Blutentnahme wird erst 1 ml Blut entnommen und verworfen, um Blutreste aus dem Entnahmestutzen zu entfernen. Dann wird eine 8-ml-Serum-Monovette und

eine 3-ml-EDTA-Blutbildmonovette (Ethylendiamintetraessigsäure) mit dem Blut befüllt. Nach der Entnahme werden die Serum-Monovette und die Referenz-Probe mit 3500 U/min 10 min lang bei 4 °C zentrifugiert. Dann wird ein Seraplas-Filter zur Separierung von Plasma und korpuskulären Blutbestandteilen eingeführt und im Anschluss mit der EDTA-Monovette im Kühlschrank bei 4 °C bis zum Ende des Versuches zwischengelagert.

Die entnommenen Blutproben werden am Ende des Versuches in dem Labor der klinischen Chemie der Universitätsmedizin Göttingen analysiert. Es wird ein Blutbild mit Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit und Hämoglobin erstellt. In einem Aliquot der Blutprobe werden Erythrozyten und Thrombozyten nach dem Widerstandsmessprinzip (Impedanzkanal) gezählt und der Größe nach klassifiziert. Ein weiterer Anteil des abgenommenen Blutes gelangt in die Durchflussküvette, in der Erythrozyten und Thrombozyten zusätzlich optisch gemessen werden. Die Leukozytenanzahl wird in einer optischen Bank mittels Streulicht-/Fluoreszenz-Technologie ermittelt. Der Wert der Laktatdehydrogenase wird aus dem abzentrifugierten Serum photometrisch gewonnen. Die Hämoglobinkonzentration in g/dl wird nach „Hämoglobin-Reagenz“-Zugabe mit Hilfe der Absorptionsphotometrie bei einer Wellenlänge von 544 nm gemessen. Aus der Erythrozytenzahl und dem mittleren Zellvolumen wird der Hämatokrit berechnet.

Die Verwendung und Werterfassung des freien Hämoglobins ist ungenau, da die photometrische Bestimmungsmethode durch Hämolyse und Lipämie (Trübung der Probe durch z.B. erhöhte Triglyceridkonzentration) gestört wird (Lippi et al. 2006). Darum wird, für eine zum freien Hämoglobin äquivalente Verwendung der Werte, der semiquantitative Hämolyse-Index (H) herangezogen.

Die Formel zur Berechnung des Hämolyse-Index ist:

$$H = \frac{1}{A} \cdot [(\Delta Abs_2) - B \cdot (\Delta Abs_3)]$$

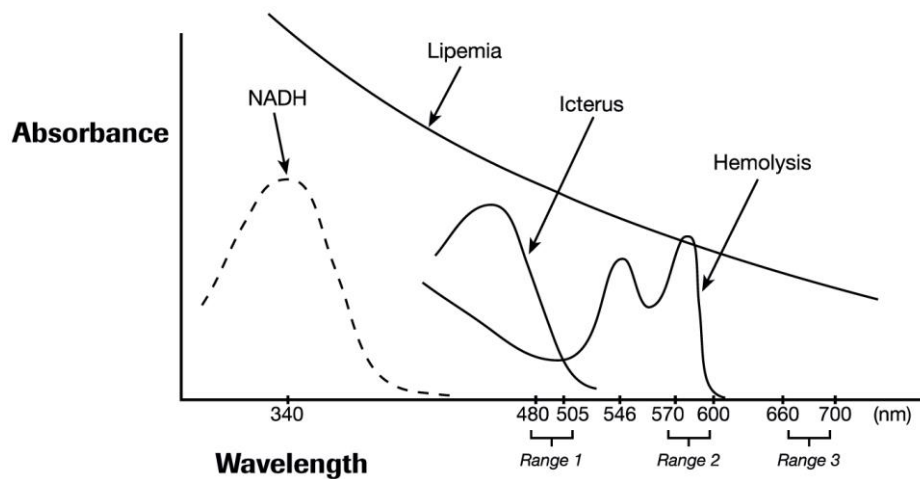
Gleichung 12

H: Hämolyse-Index

A: Normierungsfaktor

B: korrigiert die Hämoglobin-Messung bei Lipämie

$\Delta Abs_{2,3}$ : Absorption der 570 – 600 nm (Range 2) und 660 – 700 nm (Range 3) bichromatische Werte, bzw. in Relation zu den Leer-Extinktionswerten



**Abbildung 13**

*Serum-Index Messung (nach Roche Diagnostics, 2002, S.108).*

Die Abbildung 13 zeigt, dass bei Lipämie und Hämolysebedingungen die Absorptions- und Wellenlängenspektren größer sind.

Beispielsweise spricht ein Hämolyse-Index von 200 für eine fHb-Konzentration von 200 mg/dl.

Die Bestimmung des Hämolyse-Index wird über die Serum-Index Gen.2 Applikation auf einem Roche/Hitachi cobas c System realisiert.

#### 4.2.4 Datenverarbeitung der Hämolyse-Messungen

Die Tabellen und Säulendiagramme werden mit dem Programm Excel (Version Windows 2007) von Microsoft erstellt. Die Boxplots und Streudiagramme werden mit dem Programm Statistica dargestellt. Die statistischen Tests werden mit dem Programm SAS durchgeführt.

#### 4.2.5 Normierter Hämolyse-Index

Zur standardisierten Darstellung der Hämolyse wird der normierte Hämolyse-Index (NIH) verwendet. Die Normierung erlaubt zum einen den Vergleich der verwendeten Blutpumpen untereinander, zum anderen auch den Vergleich mit Werten aus der Literatur. Er ist definiert als die Masse des Hämoglobins in g, die freigesetzt wird, wenn 100 l Blut durch die Versuchsanordnung zirkulieren.

Der normierte Hämolyse-Index berechnet sich nach folgender Formel (Naito et al. 1994, Shimono et al. 1996):

$$\text{NIH} = \Delta\text{fHb} \cdot V \cdot \left(\frac{100 - \text{Hkt}}{100}\right) \cdot \left(\frac{100}{Q \cdot T}\right)$$

Gleichung 13

NIH [g/100l]:	normierter Hämolyse-Index
$\Delta\text{fHb}$ [mg/dl]:	Differenz der freien Hämoglobinkonzentrationen
V [l]:	Füllvolumen
Q [l/min]:	Blutfluss
T [min]:	Zeit

In anderen Arbeiten wird der dimensionslose MIH (Modifizierter Index der Hämolyse) verwendet, der zum weiteren Vergleich zwischen zwei Pumpsystemen benutzt wird (Mueller et al. 1993). Im Unterschied zum NIH ist er dimensionslos und bezieht das Gesamthämoglobin (GHb) mit ein.

$$\text{MIH} = \frac{V \cdot (1 - \text{Hkt}) \cdot \Delta\text{fHb} \cdot 10^3}{Q \cdot T \cdot \text{GHb}}$$

Gleichung 14

#### 4.2.6 Statistikverfahren

Zur statistischen Beurteilung werden die gewonnenen Ergebnisse in dem Statistik-Programm SAS analysiert. Hierfür werden univariate Varianzanalysen (ANOVA) mit zwei Faktoren verwendet. Der erste Faktor ist dabei jeweils eins der beiden Pumpsysteme mit unverbundenen Messungen. Der zweite Faktor stellt den Verlauf über die Zeit dar und besitzt Verbundenheit.

Folgende Aspekte werden aus den gewonnenen Rohdaten untersucht:

1. Verändern sich die Werte innerhalb eines Pump-Systems über den jeweiligen Versuchszeitraum signifikant?
2. Bestehen Wechselwirkungen zwischen den Faktoren Blutpumpe und Änderung über die Zeit bezüglich der unterschiedlichen Verläufe im Vergleich der beiden Systeme?

Eine statistische Signifikanz wird bei einem p-Wert kleiner als 0,05 angenommen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Fluidodynamik-Versuche am Modell der linearen Blutpumpe

Die hydrodynamischen Leistungsgrenzen der linearen Blutpumpe bei maximaler und variabler Leistungsaufnahme werden in sieben verschiedenen Versuchsreihen ermittelt. Dafür wird der auf Seite 20 dargestellte Versuchsaufbau verwendet. In den Versuchsreihen wird mit einer Schlauchquetsche die Schlauchöffnungsfläche an der Auslass-Seite der linearen Blutpumpe in sieben definierten Abständen (s.Tab. 3) verändert und somit die Nachlast (Druck) erhöht.

Zu jedem definierten Abstand wird die Leistungsaufnahme der Pumpe stufenweise erhöht. Die Leistungsaufnahme beginnt bei 2 A und wird in Stufen von 0,5 A bis zu einer maximalen Leistungsaufnahme von 8 A erhöht.

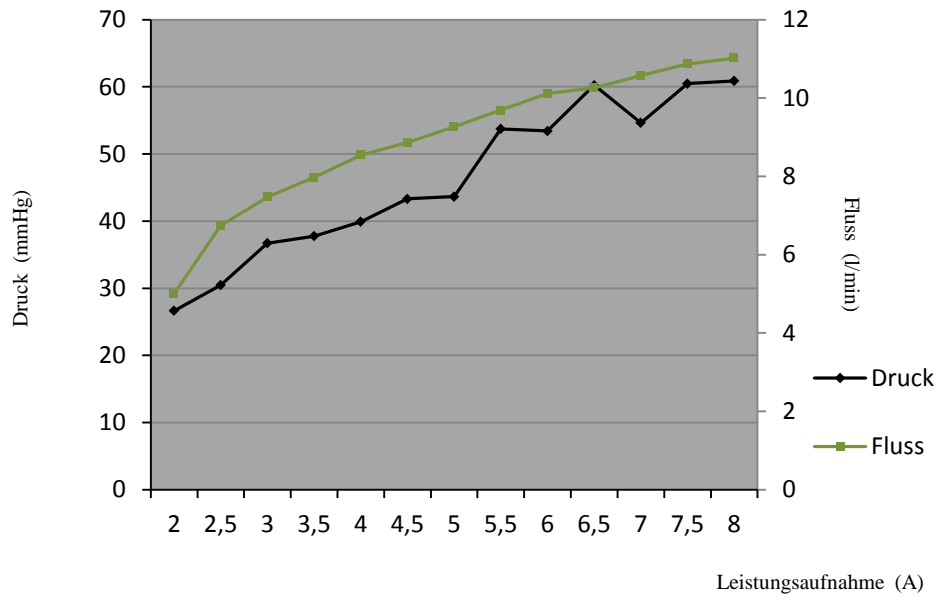
Die gewonnenen Ergebnisse sind als Mittelwerte jeweils aus fünf Pumpzyklen als Diagramme dargestellt (s.Abb. 14 – Abb. 29). Die Messreihen werden einzeln dargestellt und dann in einer zusammenfassenden Darstellung präsentiert. Das erste Diagramm in der Einzeldarstellung stellt die Druck-Fluss-Beziehung abhängig von der Leistungsaufnahme dar. Die linke y-Achse stellt den Druck in mmHg und die rechte den gleichzeitigen Fluss in l/min dar. Auf der x-Achse ist die Leistungsaufnahme von 2 A bis 8 A. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Leistungsaufnahme der Pumpe, dem erzeugten Druck und dem Volumenstrom in allen Messreihen. Nur in der Messreihe 7 fällt der Fluss ab einer Leistungsaufnahme von 7 A leicht ab.

Zur weiteren Auswertung wird der mittlere Druckgradient über der linearen Blutpumpe beschrieben. Dafür wird jeweils der mittlere Eingangsdruck von dem mittleren Ausgangsdruck subtrahiert und abhängig von der Leistungsaufnahme dargestellt.

#### Messreihe 1

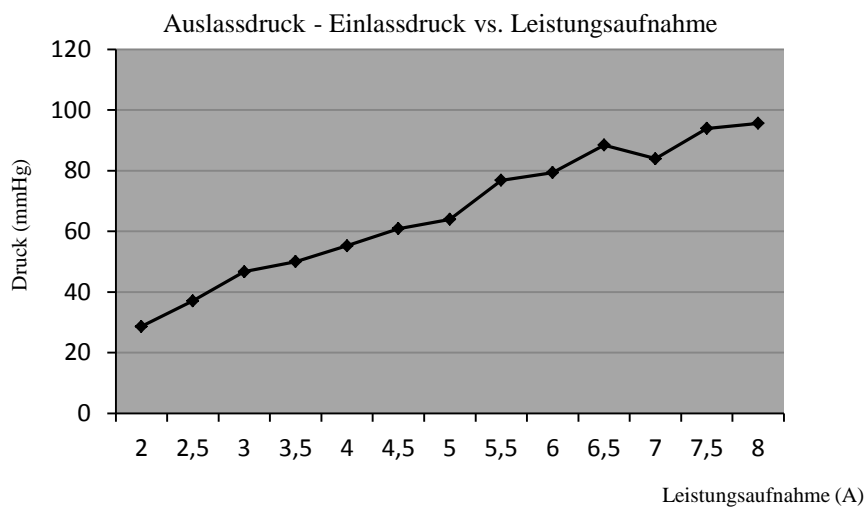
Bei einer variablen Leistungsaufnahme von 2–8 A mit einer Schlauchöffnungsfläche von 127 mm<sup>2</sup> (offene Schlauchquetsche) beträgt die maximale Förderleistung 11 l/min. Der mittlere Auslassdruck beträgt 60,9 mmHg (s.Abb. 14). Der minimale mittlere Druckgradient über der Pumpe bei geringer Leistungsaufnahme von 2 A beträgt 28,6 mmHg und steigt direkt proportional zur Leistungsaufnahme bei 8 A auf 95,6 mmHg an (s.Abb. 15). Damit ist der mittlere Druckgradient über der Pumpe im Maximum um 34,7 mmHg höher als der mittlere Auslassdruck.





**Abbildung 14**

*Darstellung der Druck-Fluss-Beziehung bei offener Schlauchquetsche der Messreihe 1.*



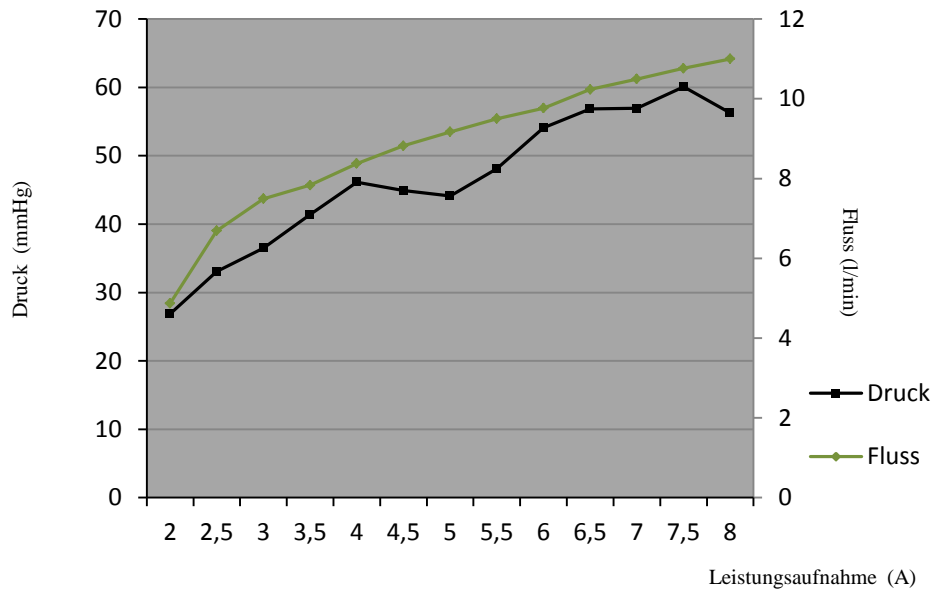
**Abbildung 15**

*Darstellung des mittleren Druckgradienten über der linearen Blutpumpe bei offener Schlauchquetsche der Messreihe 1.*

## Messreihe 2

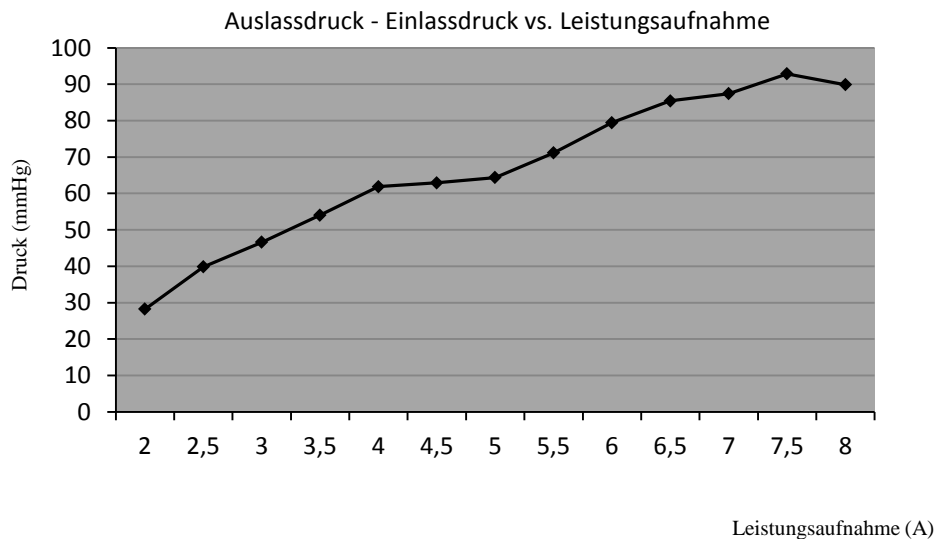
Die genäherte Schlauchöffnungsfläche beträgt  $110 \text{ mm}^2$  mit dem Einsatz der Schlauchquetsche. Bei einer variablen Leistungsaufnahme von 2–8 A beträgt die maximale Förderleistung 11 l/min bei einem mittleren Auslassdruck von 56,2 mmHg (s. Abb. 16). Der minimale mittlere Druckgradient über der Pumpe bei einer geringen Leistungsaufnahme von

2 A beträgt 28,2 mmHg und steigt direkt proportional zur Leistungsaufnahme bei 8 A auf 89,9 mmHg an (s.Abb. 17). Damit ist der mittlere Druckgradient über der Pumpe im Maximum um 33,6 mmHg höher als der mittlere Auslassdruck.



**Abbildung 16**

*Darstellung der Druck-Fluss-Beziehung.*

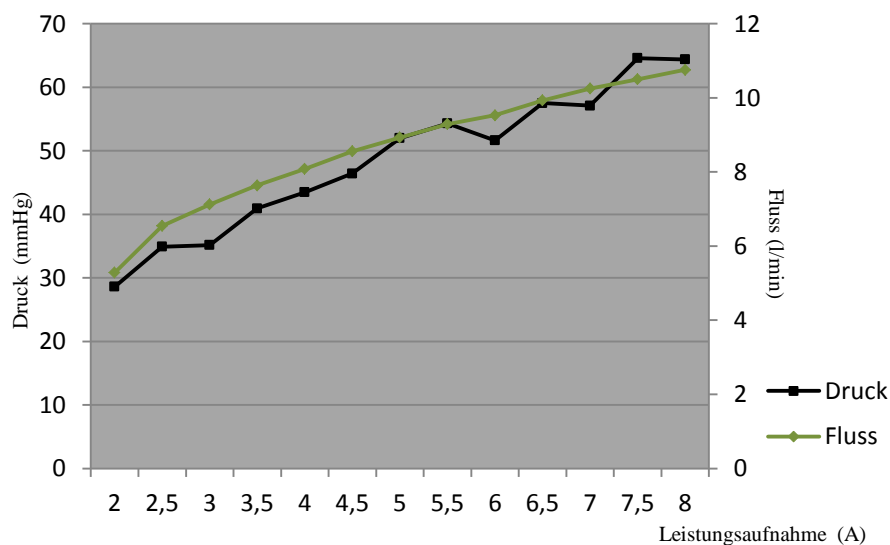


**Abbildung 17**

*Darstellung des mittleren Druckgradienten über der linearen Blutpumpe.*

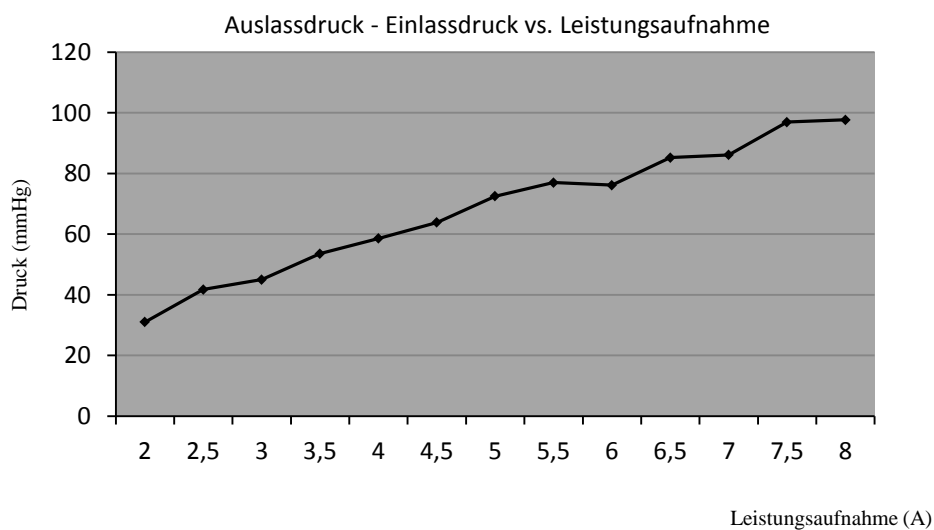
### Messreihe 3

In der 3. Messreihe beträgt die genäherte Schlauchöffnungsfläche  $90 \text{ mm}^2$ . Bei einer variablen Leistungsaufnahme von 2–8 A beträgt die maximale Förderleistung  $10,7 \text{ l/min}$ . Der Auslassdruck ist im Mittel  $64,4 \text{ mmHg}$  (s.Abb. 18). Der minimale mittlere Druckgradient über der Pumpe bei geringer Leistungsaufnahme von 2 A beträgt  $31 \text{ mmHg}$  und steigt direkt proportional zur Leistungsaufnahme bei 8 A auf  $97,6 \text{ mmHg}$  an (s.Abb. 19). Damit ist der mittlere Druckgradient über der Pumpe im Maximum um  $31,3 \text{ mmHg}$  höher als der mittlere Auslassdruck.



**Abbildung 18**

*Darstellung der Druck-Fluss-Beziehung.*

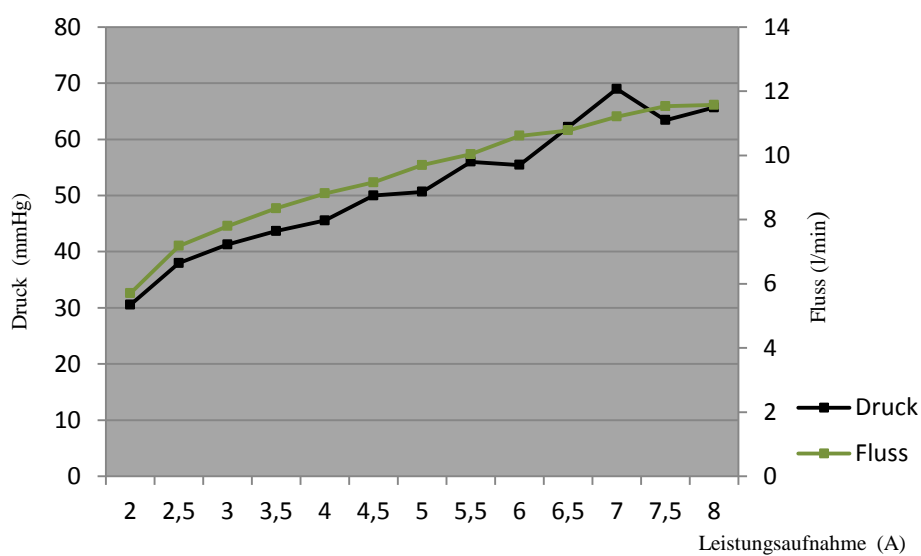


**Abbildung 19**

*Darstellung des mittleren Druckgradienten über der linearen Blutpumpe.*

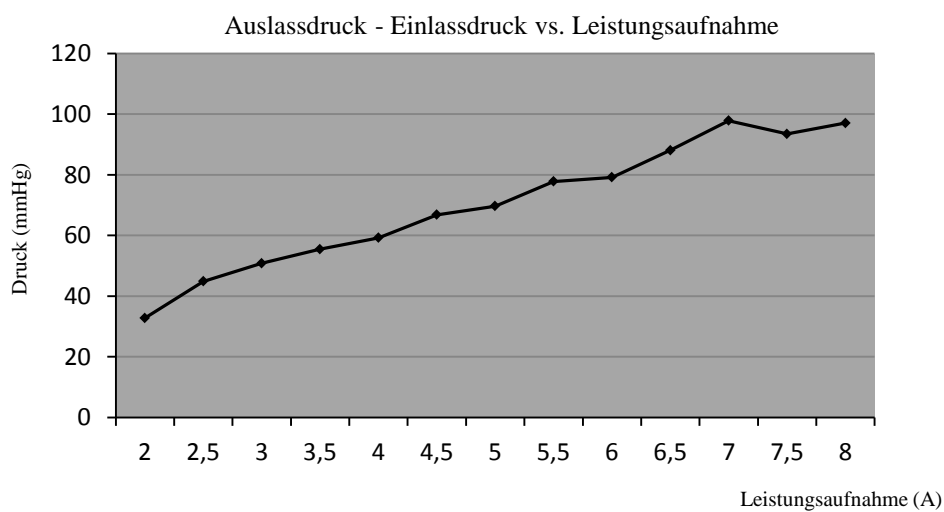
## Messreihe 4

Die genäherte Schlauchöffnungsfläche beträgt in der Messreihe 4  $70\text{mm}^2$ . Die variable Leistungsaufnahme von 2–8 A hat eine maximale Förderleistung von bis zu  $11,6\text{ l/min}$  bei einem mittleren Auslassdruck von  $65,7\text{ mmHg}$  (s.Abb. 20). Der minimale mittlere Druckgradient über der Pumpe bei geringer Leistungsaufnahme von 2 A beträgt  $32,7\text{ mmHg}$  und steigt direkt proportional zur Leistungsaufnahme bei 8 A auf  $97\text{ mmHg}$  an (s.Abb. 21). Damit ist der mittlere Druckgradient über der Pumpe im Maximum um  $31,3\text{ mmHg}$  höher als der mittlere Auslassdruck.



**Abbildung 20**

*Darstellung der Druck-Fluss-Beziehung.*

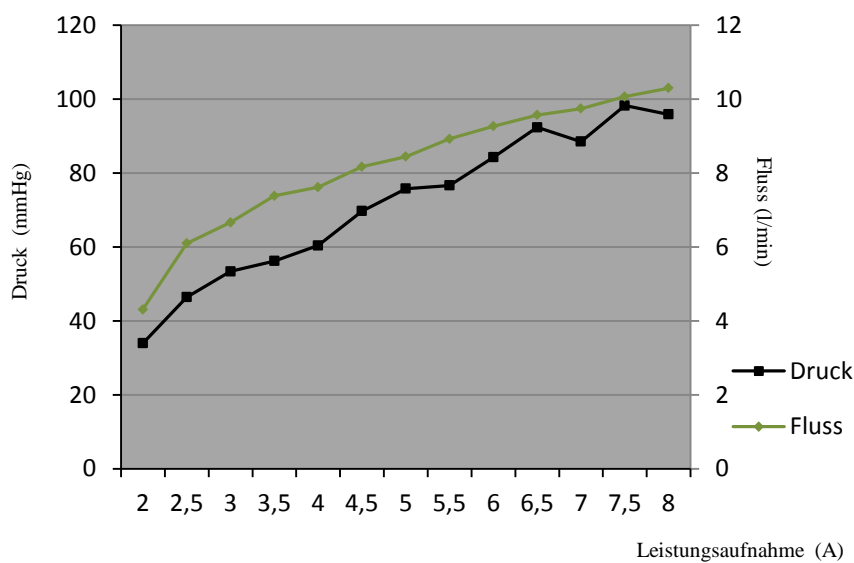


**Abbildung 21**

*Darstellung des mittleren Druckgradienten über der linearen Blutpumpe.*

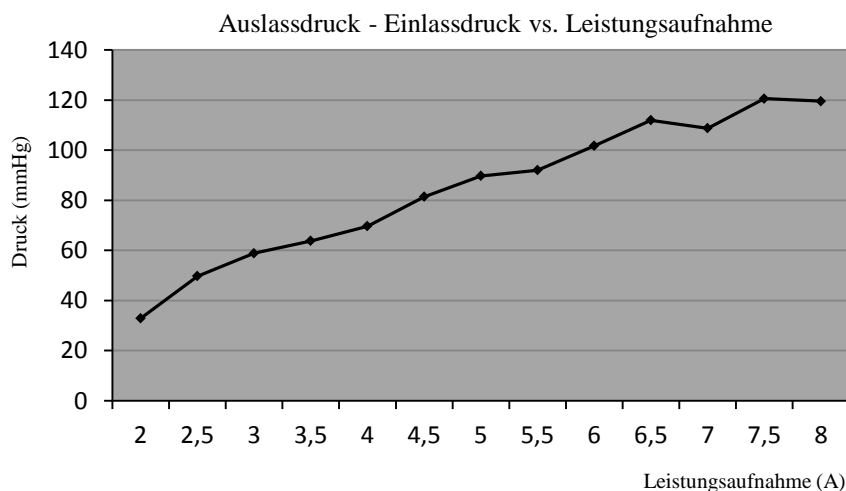
## Messreihe 5

In der 5. Messreihe beträgt die genäherte Schlauchöffnungsfläche noch  $50 \text{ mm}^2$ . Bei einer variablen Leistungsaufnahme von 2–8 A beträgt die maximale Förderleistung  $10,3 \text{ l/min}$ . Der mittlere Auslassdruck ist  $60,9 \text{ mmHg}$  (s.Abb. 22). Der minimale mittlere Druckgradient über der Pumpe bei geringer Leistungsaufnahme von 2 A beträgt  $32,9 \text{ mmHg}$  und steigt direkt proportional zur Leistungsaufnahme bei 8 A auf  $119,6 \text{ mmHg}$  an (s.Abb. 23). Damit ist der mittlere Druckgradient über der Pumpe im Maximum um  $23,7 \text{ mmHg}$  höher als der mittlere Auslassdruck.



**Abbildung 22**

*Darstellung der Druck-Fluss-Beziehung.*

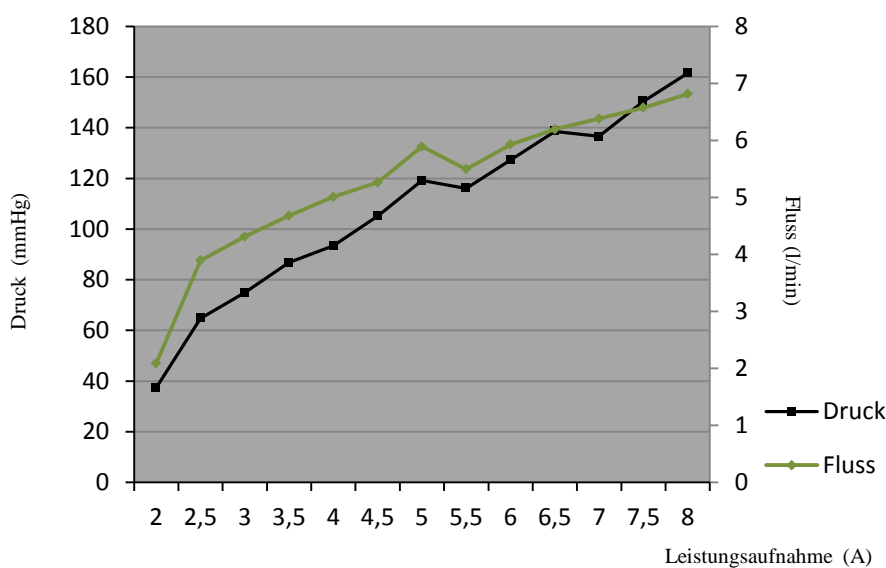


**Abbildung 23**

*Darstellung des mittleren Druckgradienten über der linearen Blutpumpe.*

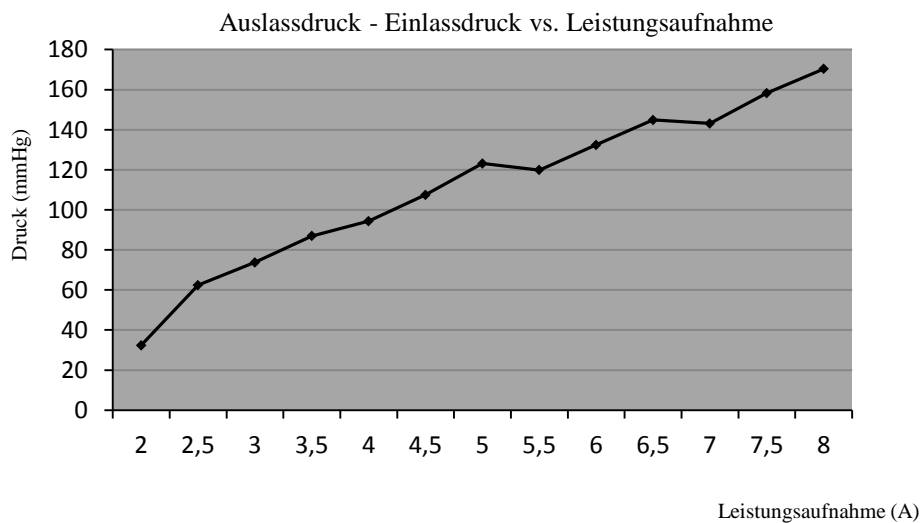
## Messreihe 6

Bei einer variablen Leistungsaufnahme von 2–8 A mit dem Einsatz der Schlauchquetsche beträgt die genäherte Schlauchöffnungsfläche  $30 \text{ mm}^2$ . Es wird eine maximale Förderleistung von  $6,8 \text{ l/min}$  bei einem mittleren Auslassdruck von  $161,6 \text{ mmHg}$  gemessen (s.Abb. 24). Der minimale mittlere Druckgradient über der Pumpe bei geringer Leistungsaufnahme von 2 A beträgt  $32,3 \text{ mmHg}$  und steigt direkt proportional zur Leistungsaufnahme bei 8 A auf  $170,4 \text{ mmHg}$  an (s.Abb. 25). Damit ist der mittlere Druckgradient über der Pumpe im Maximum um  $8,8 \text{ mmHg}$  höher als der mittlere Auslassdruck.



**Abbildung 24**

Darstellung der Druck-Fluss-Beziehung.

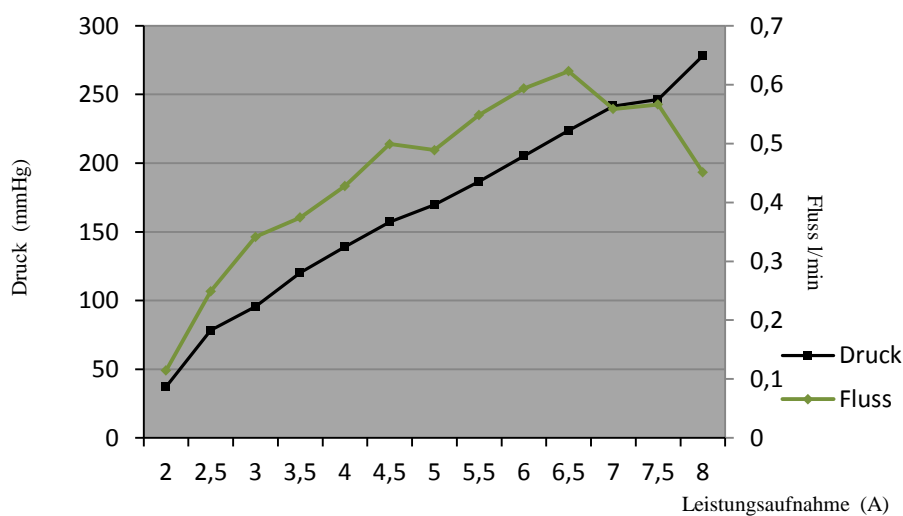


**Abbildung 25**

Darstellung des mittleren Druckgradienten über der linearen Blutpumpe.

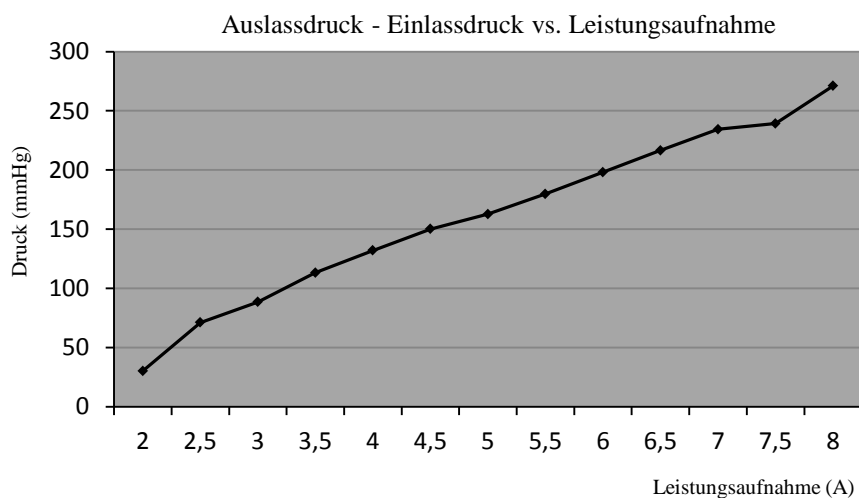
## Messreihe 7

Bei einer variablen Leistungsaufnahme von 2–8 A mit dem Einsatz der Schlauchquetsche ist die genäherte Schlauchöffnungsfläche nur noch  $10 \text{ mm}^2$ . Es wird eine maximale Förderleistung von  $0,45 \text{ l/min}$  bei einem mittleren Auslassdruck von  $278,1 \text{ mmHg}$  gemessen (s.Abb. 26). Der minimale mittlere Druckgradient über der Pumpe bei geringer Leistungsaufnahme von  $2 \text{ A}$  beträgt  $30,2 \text{ mmHg}$  und steigt direkt proportional zur Leistungsaufnahme bei  $8 \text{ A}$  auf  $271 \text{ mmHg}$  an (s.Abb. 27). Damit ist der mittlere Druckgradient über der Pumpe im Maximum um  $7 \text{ mmHg}$  niedriger als der mittlere Auslassdruck.



**Abbildung 26**

Darstellung der Druck-Fluss-Beziehung.



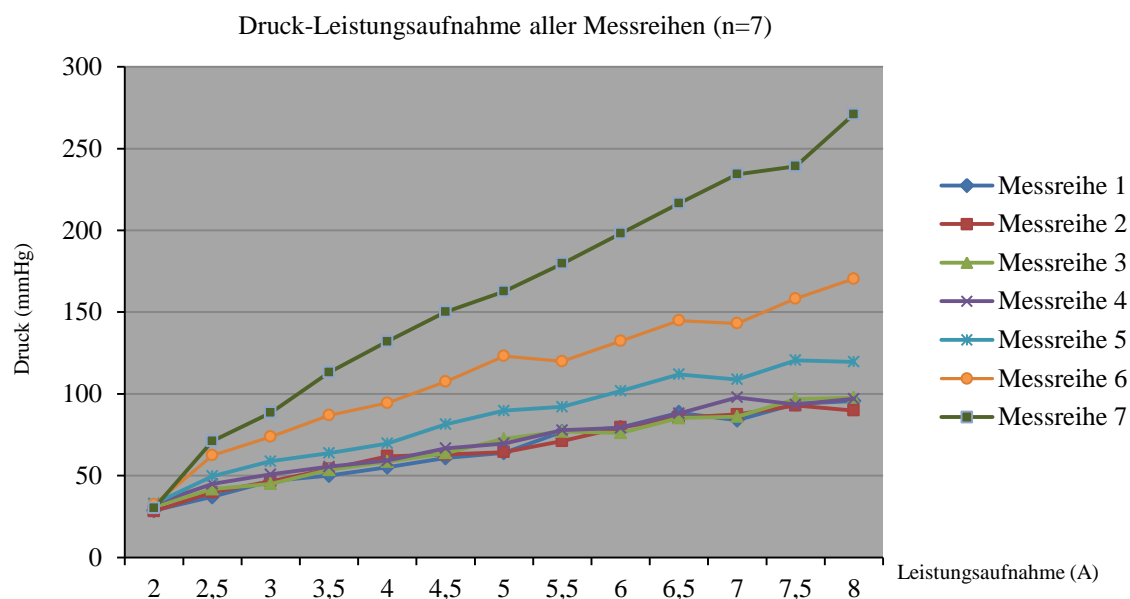
**Abbildung 27**

Darstellung des mittleren Druckgradienten über der linearen Blutpumpe.

## Zusammenfassende Darstellung der Messreihen 1 – 7

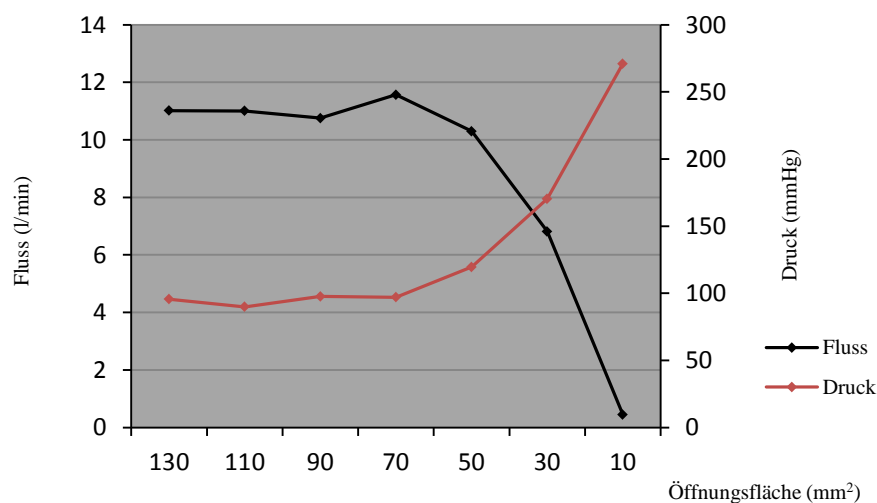
In Abbildung 28 sind die Druck-Leistungsaufnahme-Beziehungen der einzelnen Messreihen zusammengefasst abgebildet. Die Messreihen 1–4 bewegen sich auf einem ähnlichen Druckniveau. Erst ab Messreihe 5 steigt der Druck deutlich an.

In Abbildung 29 ist zu sehen, dass bei einem mittleren Druck über der Pumpe (Auslassdruck – Einlassdruck) von 170 mmHg immer noch ein Fluss von über 7 l/min gewährleistet ist. Für die Darstellung werden die Druck- und Flusswerte bei maximaler Leistungsaufnahme benutzt.



**Abbildung 28**

Zusammenfassende Darstellung der Druck-Leistungsaufnahme-Beziehung aller Messreihen.



**Abbildung 29**

Zusammenfassende Darstellung der Druck-Fluss-Beziehung bei maximaler Leistungsaufnahme und bei abnehmender Schlauchöffnungsfläche.



Die Tabelle 5 zeigt die maximalen Druckspitzen am Auslass und die minimalen negativen Drücke am Einlass. Der Druck am Auslass nimmt abhängig von der Leistungsaufnahme und der Hebung der Nachlast durch die Schlauchdrossel zu.

Der minimale Auslassdruck liegt bei 214,5 mmHg und der maximale Auslassdruck bei 672,9 mmHg. Der minimale Druck am Einlass hingegen verhält sich indirekt proportional dazu. Mit Zunahme der Leistungsaufnahme wird der Druck immer kleiner. Mit zunehmender Schlauchquetschung wird der Druck positiver. Der Druck sinkt in der Messreihe 1-4 bei maximaler Leistungsaufnahme stark ab. In der Messreihe 7 wird er nicht mehr negativ.

Messreihen	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Stufe in A	max. Auslassdruck in mmHg							min. Einlassdruck in mmHg						
2	337	320	326,1	330,4	313,5	226,6	214,5	-13	-14	-14	-13	-9	0	5
2,5	218	216	215,5	216,9	225,1	226,1	259,9	-19	-21	-21	-20	-14	-1	5
3	254	245	253,6	252,7	254,1	255,1	296,1	-27	-30	-30	-28	-19	-4	4
3,5	281	271	276,8	277,3	287,4	287,9	339,6	-32	-36	-35	-33	-24	-7	4
4	311	301	302,9	300	316,9	320,8	383,6	-39	-45	-42	-42	-31	-9	3
4,5	339	329	327,5	329,5	344,4	352,7	415,5	-48	-50	-50	-48	-35	-11	3
5	372	359	360,9	359,4	374,9	373,4	456,5	-56	-60	-58	-55	-41	-14	3
5,5	388	387	386	387	404,8	412,1	492,3	-67	-69	-67	-66	-48	-16	3
6	405	413	415,5	416,9	434,3	442,5	535,3	-78	-77	-76	-73	-53	-20	2
6,5	429	437	441,5	440,6	463,8	461,8	564,3	-87	-86	-85	-81	-61	-22	2
7	455	458	465,7	466,7	492,8	502,4	601,9	-96	-95	-95	-89	-67	-26	1
7,5	481	478	486	488,9	514	520,8	640,6	-103	-102	-104	-99	-75	-30	1
8	500	501	504,8	510,1	540,1	543,5	672,9	-111	-112	-109	-104	-80	-33	0

**Tabelle 5**

*Tabellarische Darstellung der Druckverhältnisse auf Auslass- und Einlassseite über die abnehmende Schlauchöffnung und die zunehmende Leistungsaufnahme.*

## 5.2 Hämolyse-Versuche

Die lineare Blutpumpe wird in sieben parallelen Versuchen mit einer klinisch etablierten Pumpe, dem Medos-Ventrikel, hinsichtlich ihrer blutschädigenden Wirkung verglichen. Dazu werden in der Regel das fHb, die LDH, der Hkt und die korpuskulären Bestandteile (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) bestimmt. Im Weiteren wird der NIH aus dem fHb und dem Hkt auf 100 Liter gefördertes Blutvolumen berechnet (s. S. 31). Der NIH wird zum Vergleich der blutschädigenden Wirkung der Blutpumpen herangezogen. Neue Untersuchungen konnten aber zeigen, dass die gewonnenen Werte bei Hämolyse und Lipämie fehlerhaft sind und der H-Wert anstatt des fHb-Wertes heranzuziehen ist (Lippi et. al 2006). Da das gewonnene Schweineblut stark hämolytisch und lipämisch ist, wird der semiquantitative Hämolyse-Index bestimmt (s. S. 29) und der NIH dementsprechend modifiziert. Die gewonnenen Werte von fHb und dem semiquantitativen Hämolyse-Index werden in Kap. 5.2.9 (s. S. 55) gegenübergestellt und statistisch untersucht.

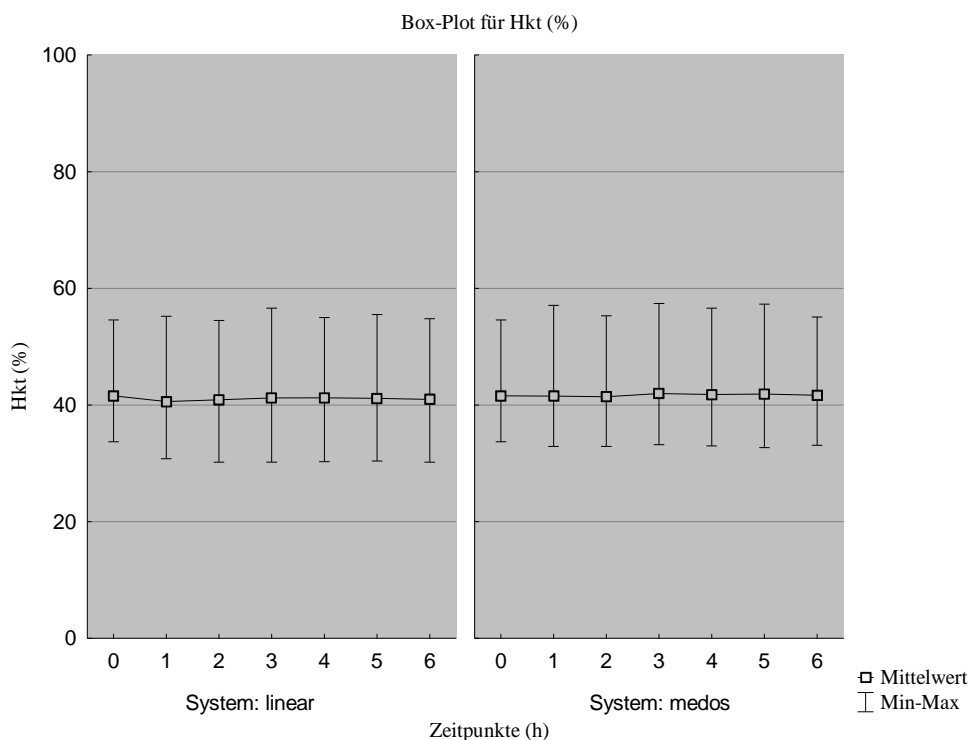
### 5.2.1 Hämatokrit

Für die Charakterisierung des Verhältnisses von zellulären Bestandteilen zum Gesamtvolumen im zeitlichen Verlauf wird der Hämatokrit stündlich bestimmt. Außerdem wird er zur Berechnung des NIH benötigt. Die mittleren Hämatokritwerte und Standardabweichungen bleiben über den gesamten Versuchszeitraum annähernd konstant und sind in Tabelle 6 und Abbildung 30 abgebildet. Bei dem Vergleich der beiden Pumpen ergibt sich mit einem p-Wert von 0,32 kein statistisch auffälliger Unterschied. Der Verlauf der Hämatokritwerte für das lineare System mit einem p-Wert von 0,263 und für das Medos-System mit einem p-Wert von 0,458 zeigt ebenfalls keine statistische Signifikanz über den Versuchszeitraum.

	Mittelwerte des Hämatokrits inkl. Standardabweichung (%)						
Zeitpunkte	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
System: linear	41,6±8,1	40,6±8,9	40,9±8,9	41,2±9,2	41,2±9,0	42,9±8,7	41±8,8
System: medos	41,6±8,1	41,5±9,1	41,4±8,4	42±9	41,8±8,7	43,4±9,0	41,6±8,4

**Tabelle 6**

*Mittelwerte des Hkt (%) inklusive der Standardabweichung über den Versuchszeitraum T0 – T6 (n=7).*



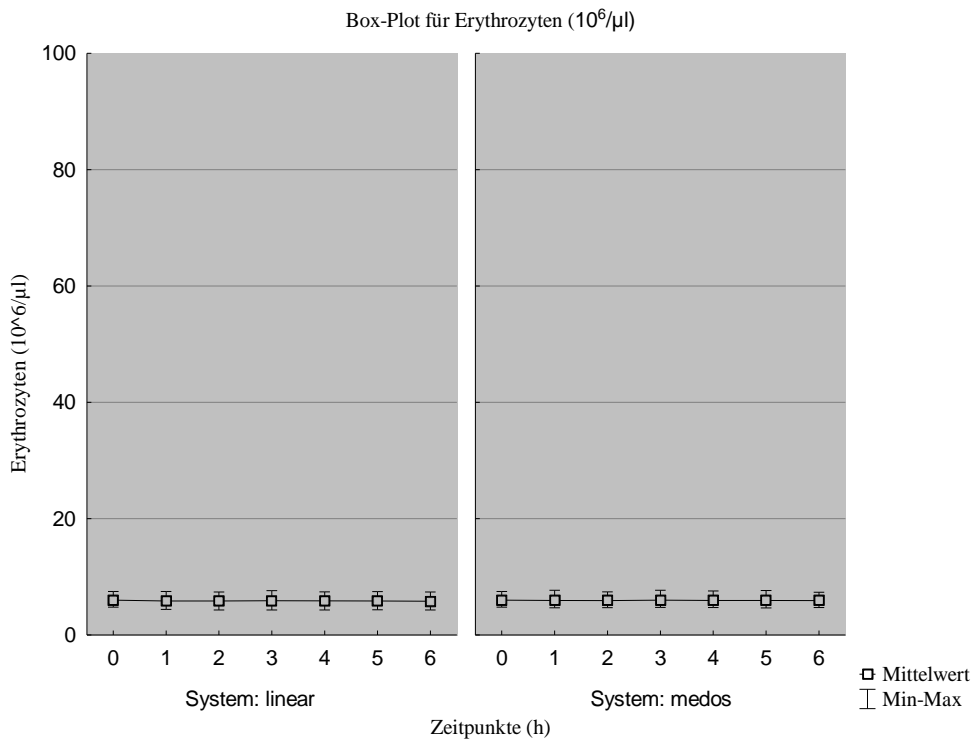
### Abbildung 30

*Verlauf des Hkt (%) im Plasma von T0 bis T6.*

Das linke Diagramm zeigt die Werte über den Versuchszeitraum von sechs Stunden im System Linearpumpe. Das rechte Diagramm zeigt die Werte im System Medospumpe.

## 5.2.2 Erythrozyten

Die Erythrozyten bilden den größten Zellanteil des Blutes und sind mit ihren intrazellulären Bestandteilen fHb und LDH besonders wichtig zur Beurteilung der Hämolyse. In der Abbildung 31 ist die mittlere Konzentration der Erythrozyten abgebildet. Sie bleibt über die gesamte Versuchsdauer annähernd konstant. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Erythrozytenkonzentrationen sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Standardabweichungen sind über den Zeitraum der sieben Versuche und den sechs Stunden nahezu gleichbleibend. Bei dem Vergleich der beiden Pumpen mit einem p-Wert von 0,47 ergibt sich kein statistisch bedeutender Unterschied. Der Verlauf der Erythrozyten-Konzentration für das lineare System mit einem p-Wert von 0,105 und für das Medos-System mit einem p-Wert von 0,307 zeigt keine statistische Signifikanz über den Versuchszeitraum.

**Abbildung 31**

*Mittlerer Anstieg der Erythrozytenkonzentration ( $10^6/\mu\text{l}$ ) im Plasma von T0 bis T6.*

Das linke Diagramm zeigt die Werte über den Versuchszeitraum von sechs Stunden im System Linearpumpe.

Das rechte Diagramm zeigt die Werte im System Medospumpe.

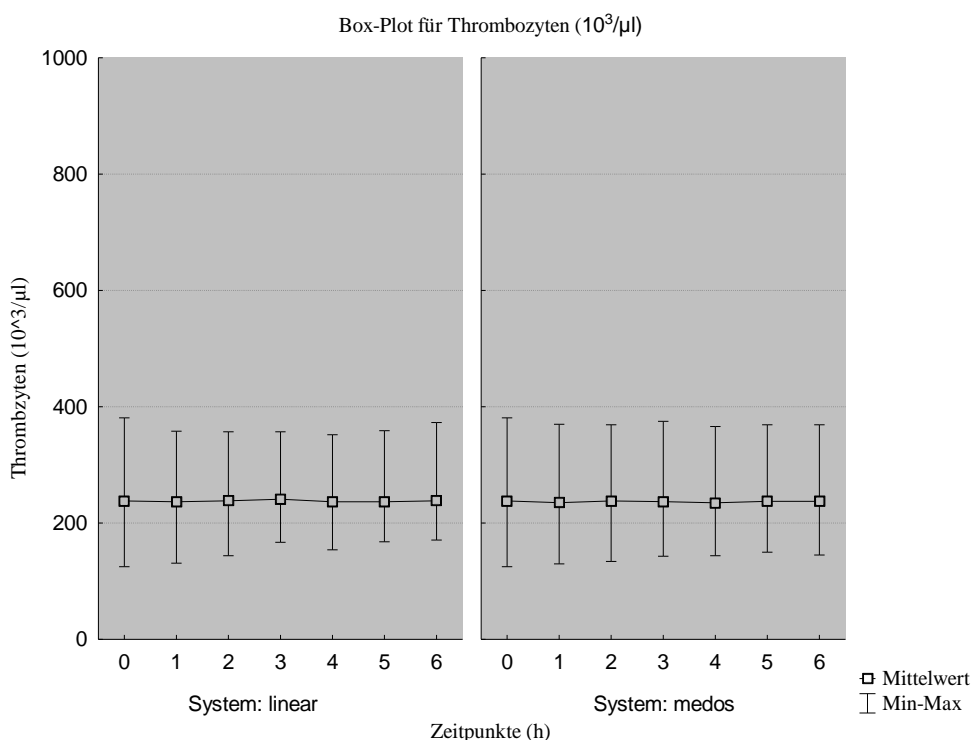
Mittelwerte der Erythrozyten ( $10^6/\mu\text{l}$ ) inkl. Standardabweichung (%)							
Zeitpunkt	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
System: linear	5,99±1,11	5,85±1,18	5,86±1,19	5,89±1,21	5,87±1,19	6,11±1,15	5,82±1,15
System: medos	5,99±1,11	5,96±1,18	5,92±1,09	5,99±1,17	5,96±1,12	6,16±1,17	5,91±1,09

**Tabelle 7**

*Mittelwerte und Standardabweichungen der Erythrozyten ( $10^6/\mu\text{l}$ ) über den Versuchszeitraum T0 – T6.*

### 5.2.3 Thrombozyten

In der Abbildung 32 ist die mittlere Konzentration der Thrombozyten abgebildet. Sie bleibt über die gesamte Versuchsdauer annähernd konstant. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozytenkonzentrationen sind in der Tabelle 8 dargestellt. Bei dem Vergleich der beiden Pumpen mit einem p-Wert von 0,97 ergibt sich kein statistisch auffälliger Unterschied. Der Verlauf der Thrombozytenkonzentration für das lineare System mit einem p-Wert von 0,967 und für das Medos-System mit einem p-Wert von 0,998 zeigt keine statistische Signifikanz über den Versuchszeitraum.



**Abbildung 32**

*Mittlerer Verlauf der Thrombozytenkonzentration im Plasma von T0 bis T6.*

Das linke Diagramm zeigt die Werte über den Versuchszeitraum von sechs Stunden im System Linearpumpe.

Das rechte Diagramm zeigt die Werte im System Medospumpe.

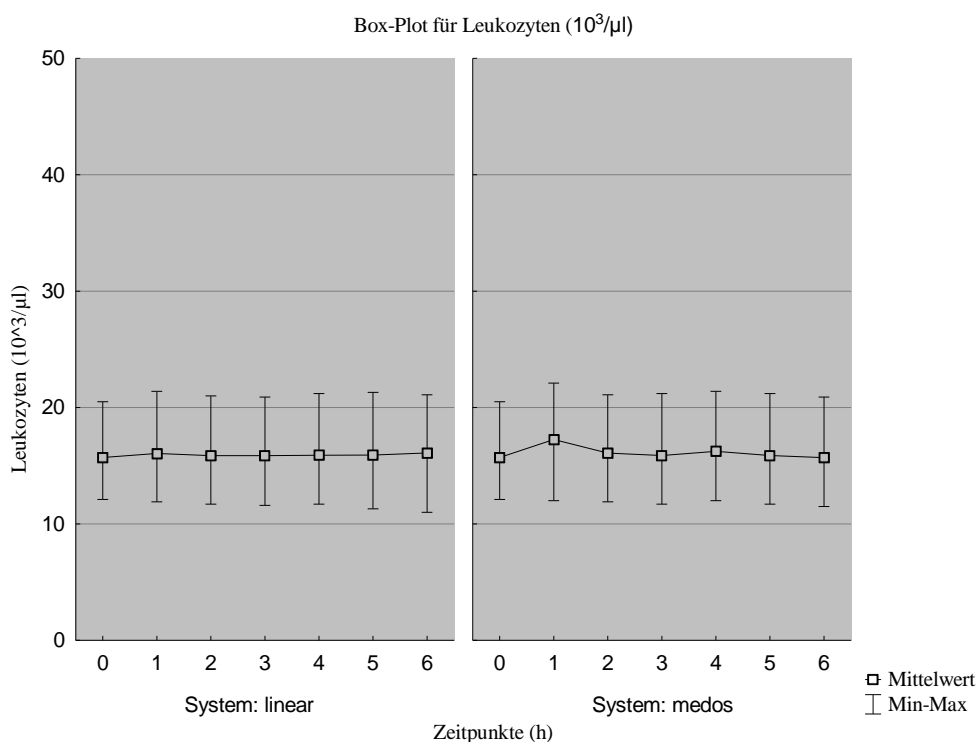
Mittelwerte der Thrombozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ) inkl. Standardabweichung (%)							
Zeitpunkt	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
System: linear	238±95,7	237±88,2	238±83	241±79,7	237±81,7	248±81,3	237±84
System: medos	238±95,7	235±90,3	238±91,8	237±96	235±89,2	248±89,4	237±93

**Tabelle 8**

*Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ) über den Versuchszeitraum T0 – T6.*

## 5.2.4 Leukozyten

Die mittlere Konzentration der Leukozyten ist in der Abbildung 33 abgebildet. Sie bleibt in beiden Systemen über die gesamte Versuchsdauer weitestgehend konstant. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Leukozytenkonzentrationen sind in Tabelle 9 dargestellt. Bei dem Vergleich der beiden Pumpen mit einem p-Wert von 0,62 ergibt sich kein statistisch auffälliger Unterschied. Der Verlauf der Leukozytenkonzentration für das lineare System mit einem p-Wert von 0,674 und für das Medos-System mit einem p-Wert von 0,529 zeigt keine statistische Signifikanz über den Versuchszeitraum.



**Abbildung 33**

*Mittlerer Anstieg der Leukozytenkonzentration im Plasma von T0 bis T6.*

Das linke Diagramm zeigt die Werte über den Versuchszeitraum von sechs Stunden im System Linearpumpe. Das rechte Diagramm zeigt die Werte im System Medospumpe.

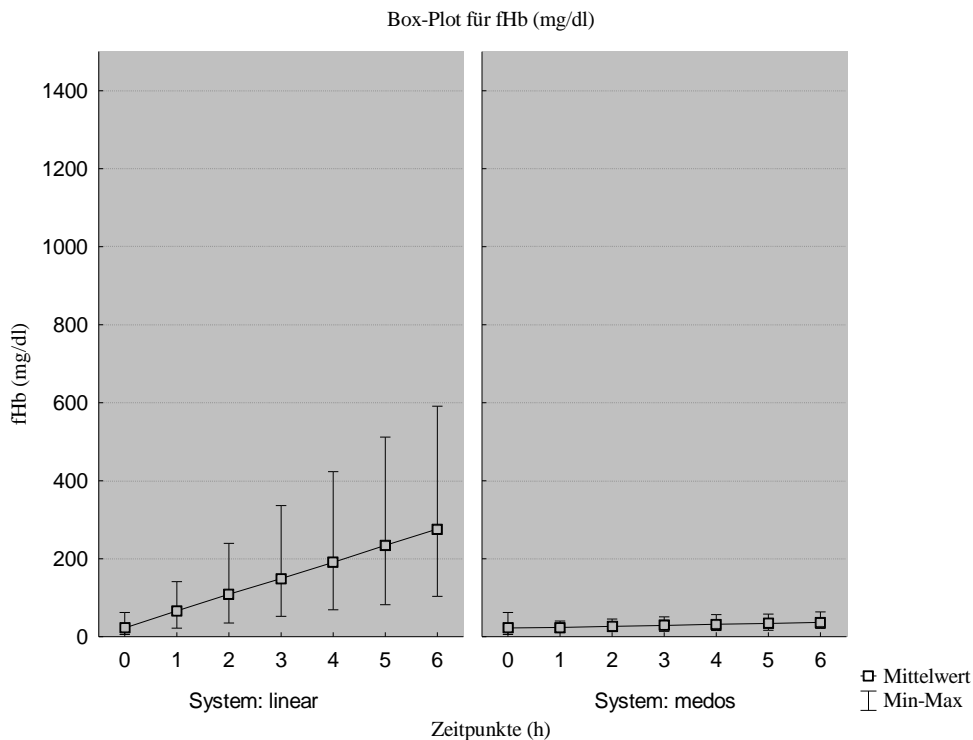
Mittelwerte der Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ) inkl. Standardabweichung (%)							
Zeitpunkt	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
System: linear	15,7±3,4	16,1±3,9	15,9±3,8	15,9±3,9	15,9±3,9	15,62±4,2	16,06±4
System: medos	15,7±3,4	17,3±4,0	16,1±3,8	15,9±4	16,2±3,9	15,8±3,9	15,7±3,9

**Tabelle 9**

*Mittelwerte und Standardabweichungen der Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ) über den Versuchszeitraum T0 – T6.*

### 5.2.5 Freies Hämoglobin

Zu Beginn des Versuchs zum Zeitpunkt null liegen die fHb-Mittelwerte (n=7) für die lineare Blutpumpe und für den Medos-Ventrikel bei 22,54 mg/dl. Die Werte am Ende des Versuchs zeigen einen deutlichen Unterschied des fHb-Anstiegs zwischen den beiden Pumpen. Der Endwert des fHb der neuentwickelten linearen Blutpumpe liegt im Mittel nach sechs Stunden bei 276,22 mg/dl und bei dem Medos-Ventrikel bei 37 mg/dl. Es fällt auf, dass die Streuung der Werte im linearen System deutlich höher ist als im Medos-System. Die vergleichende Darstellung der fHb-Werte ist in Abbildung 34 zu sehen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der fHb-Konzentrationen sind in Tabelle 10 dargestellt. Der unterschiedlich ansteigende Verlauf ist im Vergleich der beiden Pumpen mit einem p-Wert von 0,03 statistisch signifikant. Der Anstieg für das lineare System ist mit einem p-Wert von 0,021 und für das Medos-System mit einem p-Wert von 0,012 statistisch signifikant.



**Abbildung 34**

*Mittlerer Anstieg des freien Hämoglobins im Plasma von T0 bis T6.*

Das linke Diagramm zeigt die Werte über den Versuchszeitraum von sechs Stunden im System Linearpumpe.

Das rechte Diagramm zeigt die Werte im System Medospumpe.

Mittelwerte des fHb inkl. Standardabweichung (%)							
Zeitpunkt	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
System: linear	22,5±19,3	66,36±50,6	109,2±86,3	149,2±118,8	190,8±151,9	242,7±185,4	271,9±215,1
System: medos	22,5±19,3	24±11,8	26,6±12,3	28,9±13,2	32,2±14,8	35,8±14,9	36,7±14,5

**Tabelle 10**

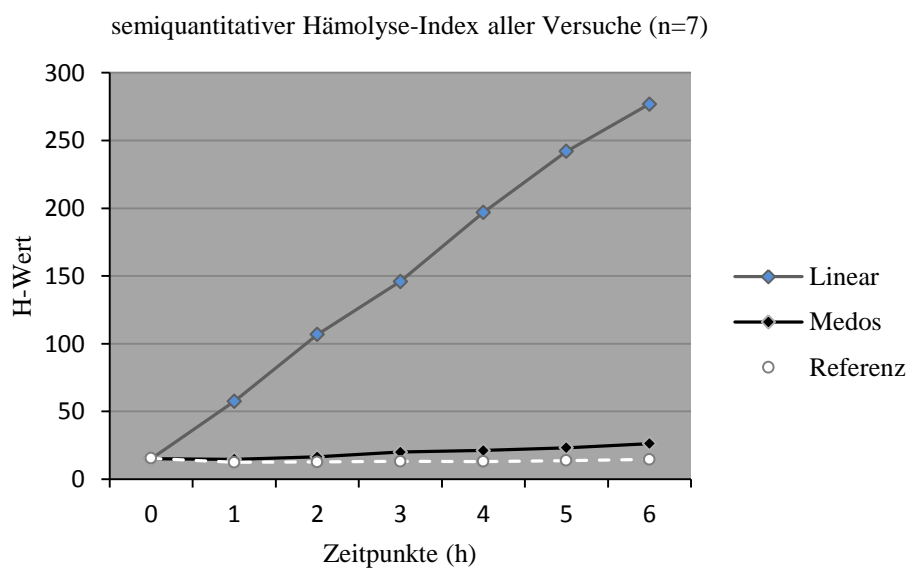
*Mittlerer Anstieg des fHb(mg/dl) im Plasma von T0 bis T6 inklusive der Standardabweichung.*

### 5.2.6 Semiquantitativer Hämolyse-Index (H)

Der entscheidende Parameter zur Untersuchung der Blutschädigung durch die Blutpumpen ist der dimensionslose H-Wert. Es werden die zwei Blutpumpen mit je  $n=7$  untersucht.

Die vergleichende Darstellung der H-Werte ist in Abbildung 35 zu sehen. Zu Beginn des Versuchs zur Stunde 0 liegen die H-Mittelwerte für die lineare Blutpumpe und den Medos-Ventrikel bei 22,7. Die Werte am Ende des Versuchs zeigen einen eindeutigen Unterschied des H-Anstiegs zwischen den beiden Pumpen. Der Endwert des H-Wertes der neuentwickelten linearen Blutpumpe liegt im Mittel nach sechs Stunden bei 276,9 und bei dem Medos-Ventrikel bei 26,3. Die Abbildung 36 zeigt nochmal den mittleren Anstieg des Indexes von Minimum bis zum Maximum. Es fällt auf, dass die Streuung der Werte im linearen System deutlich höher ist als im Medos-System. Der unterschiedlich ansteigende Verlauf ist im Vergleich der beiden Pumpen mit einem p-Wert von 0,031 statistisch signifikant. Der Anstieg für das lineare System ist mit einem p-Wert von 0,028 und für das Medos-System mit einem p-Wert von 0,013 statistisch signifikant.

Die Boxplots in Abbildung 37 zeigen beim Vergleich der Mediane, dass die Mittelwerte der linearen Blutpumpe höher liegen als die des Medos-Ventrikels und linear ansteigen.

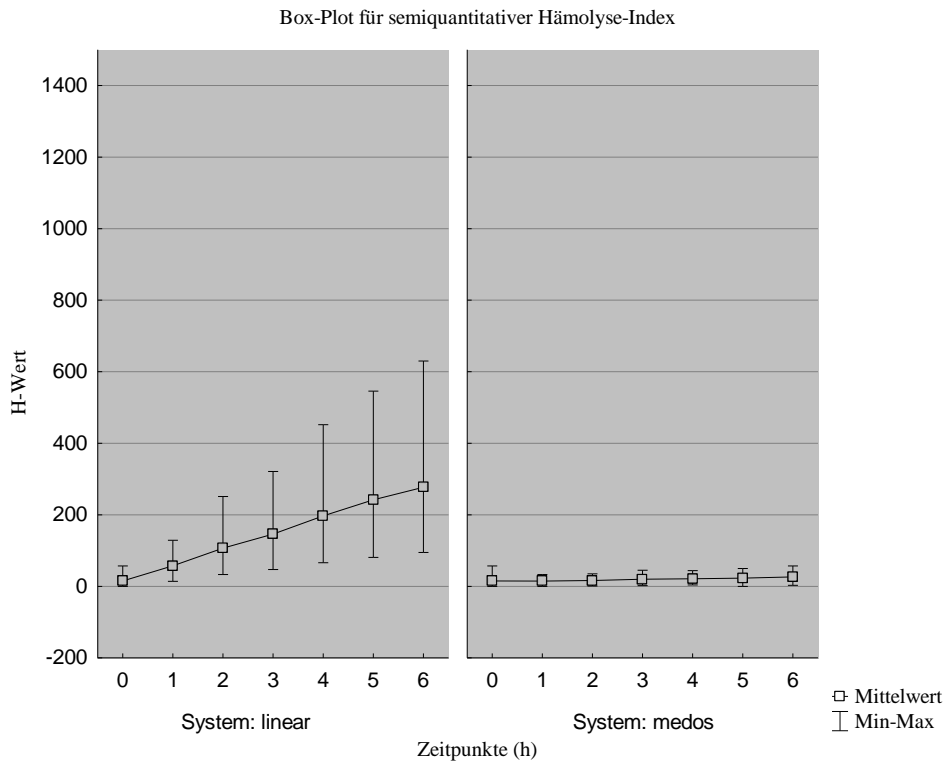


**Abbildung 35**

*Mittlerer Anstieg des Hämolyse-Indexes im Plasma von T0 bis T6 der linearen Blutpumpe, dem Medos-Ventrikel und den Referenzproben.*

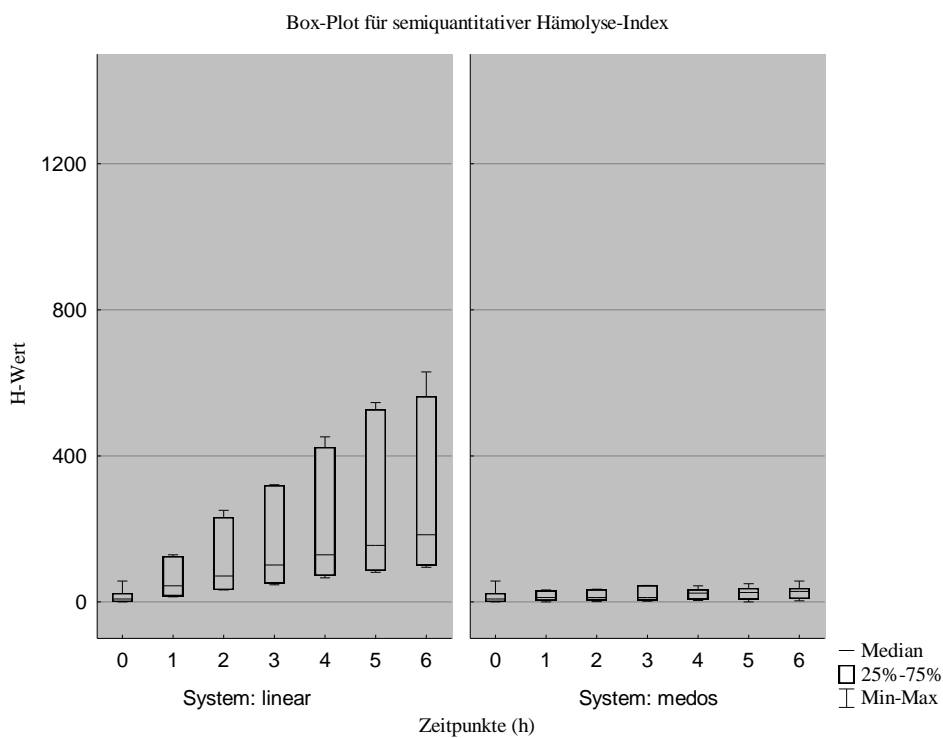
Die Referenzproben werden vor Beginn des Versuchs abgenommen und beiseite gestellt, um die Autohämolyse (ohne die Einwirkung des Kreislaufs bzw. der Blutpumpen) zu messen.



**Abbildung 36**

*Mittlerer Anstieg des Hämolyse-Indexes im Plasma von T0 bis T6.*

Das linke Diagramm zeigt die Werte über den Versuchszeitraum von sechs Stunden im System der Linearpumpe. Das rechte Diagramm zeigt die Werte im System der Medospumpe.

**Abbildung 37**

*Box-Plot des semiquantitativen Hämolyse-Indexes im Plasma von T0 bis T6.*

Das linke Diagramm zeigt die Werte mit ihrem Median über den Versuchszeitraum von sechs Stunden im System der Linearpumpe. Das rechte Diagramm zeigt die Werte im System der Medospumpe.

In Tabelle 11 ist der ansteigende Verlauf der mittleren H-Werte beider Systeme zu sehen unter Berücksichtigung der zu jedem Zeitpunkt (T0–T1) erhobenen Referenzwerte aus den Referenzproben. Die Proben waren der blutschädigenden Wirkung der Blutpumpen und des Versuchskreislaufes nicht ausgesetzt. Die dargestellten Ergebnisse zeigen den Anstieg des H-Wertes abzüglich der über den Zeitraum von sechs Stunden stattgefundenen Autohämolyse. Der H-Endwert nach sechs Stunden liegt damit bei der linearen Blutpumpe und dem Medos-Ventrikel um 14,57 niedriger als ohne die Berücksichtigung der Autohämolyse.

	Mittelwerte H (H - H-Referenzwerte ) für n=7						
Zeitpunkt	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
System: linear	-0,29	45	94,14	132,86	183,86	228,29	262,29
System: medos	-0,29	2,29	2,71	6,86	8,14	9,43	11,71
Referenz	15,43	12,43	12,71	13,14	13	13,71	14,57

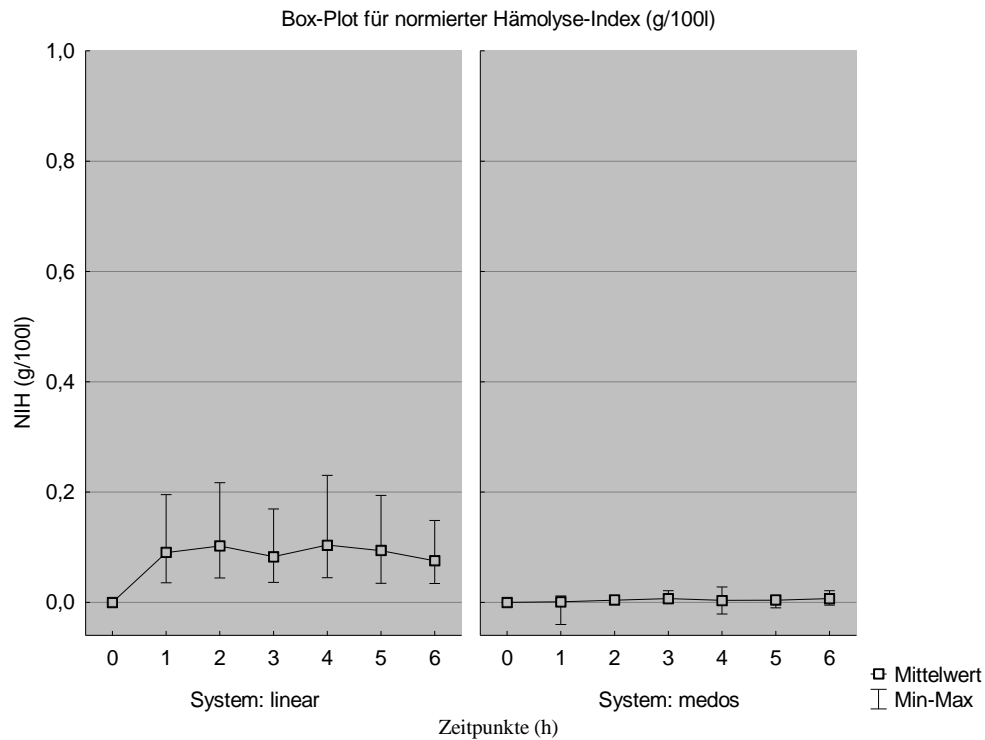
**Tabelle 11**

*Aufgelistet sind die H-Mittelwerte unter Berücksichtigung der Referenzproben über den gesamten Versuchszeitraum (T0 - T6) für n=7.*

### 5.2.7 Normierter Hämolyse-Index (NIH)

Der NIH wird zur standardisierten Darstellung der Hämolyse berechnet (s.S. 31). Der errechnete Wert bezieht sich auf 100 Liter gefördertes Blutvolumen und den Hämatokrit. Diese Normierung lässt einen Vergleich der blutschädigenden Wirkung von Blutpumpen im internationalen Rahmen zu (Naito et al. 1994).

Das folgende Diagramm (Abbildung 38) stellt den Verlauf des NIH der beiden untersuchten Pumpen gegenüber. Es fällt auf, dass auch hier die Streuung der Werte im linearen System deutlich höher ist als im Medos-System. Der NIH der linearen Blutpumpe ist höher als der des Medos-Ventrikels, bleibt aber im Verlauf über sechs Stunden konstant. Der unterschiedlich ansteigende Verlauf ist im Vergleich der beiden Pumpen mit einem p-Wert von 0,025 statistisch signifikant. Der Anstieg für das lineare System ist mit einem p-Wert von 0,018 statistisch signifikant und für das Medos-System mit einem p-Wert von 0,93 nicht signifikant.

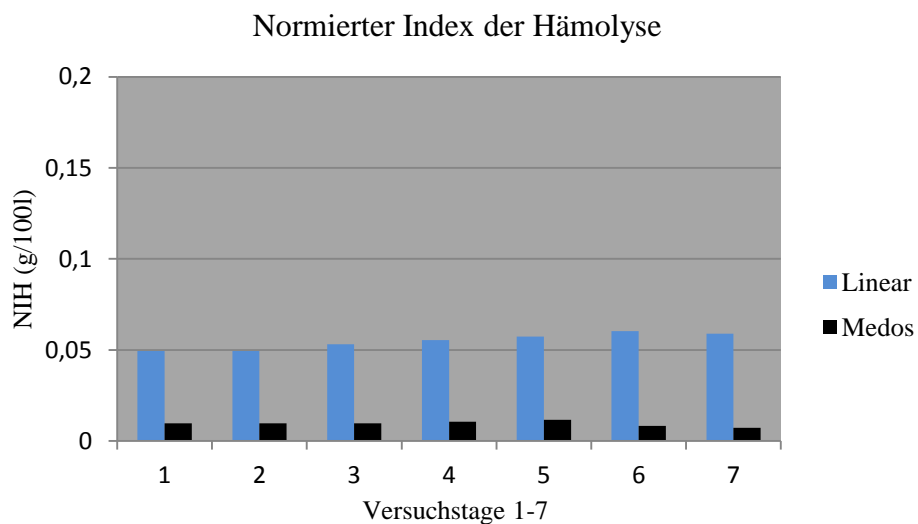


**Abbildung 38**

*NIH über die einzelnen Versuchstage (n=7).*

Das linke Diagramm zeigt die Werte über den Versuchszeitraum von sechs Stunden im System der Linearpumpe. Das rechte Diagramm zeigt die Werte im System der Medospumpe.

Die Abbildung 39 zeigt die Mittelwerte der Ergebnisse von sieben Versuchen an den einzelnen Versuchstagen.

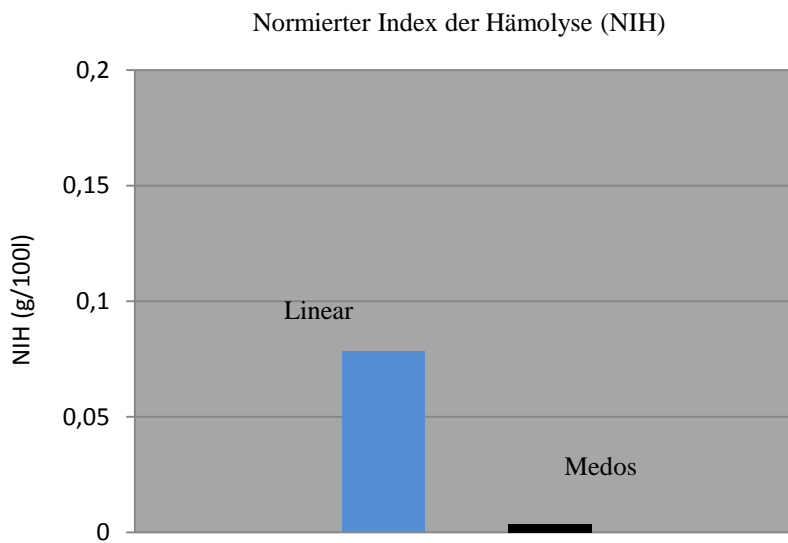


**Abbildung 39**

*Mittelwerte des NIH der einzelnen Versuchstage (n=7).*

Die Abbildung 40 zeigt die Gesamtmittelwerte der Ergebnisse von sieben Versuchen. Die mittlere blutschädigende Wirkung der linearen Blutpumpe unterscheidet sich bei der

Linearpumpe mit 0,078 g/100 l zu 0,0037 g/100 l im Medos-Ventrikel. Die Hämolyse im Linearsystem liegt damit um den Faktor 22 höher als im Medossystem.



**Abbildung 40**

Mittelwerte des normierten Hämolyseindex (NIH) für die gesamten Versuche (n=7).

Der dimensionslose modifizierte Index der Hämolyse (MIH) wird in der Literatur zusätzlich verwendet. Er wird hier angegeben, um einen weiteren Vergleich mit in der Literatur vorkommenden Ergebnissen zur Hämolyse zuzulassen. In der Tabelle 12 sind die gemittelten Werte zu den einzelnen Versuchstagen zu entnehmen.

Mittelwerte des MIH							
Versuche	1	2	3	4	5	6	7
System: Linear	4	4,6	3,4	3,2	9,1	8,9	8,5
System: Medos	0,8	0,4	0,3	0,1	0,2	0,01	0,3

**Tabelle 12**

Der dimensionslose MIH, als Alternative zum NIH, zum Vergleich mit anderen Arbeiten.

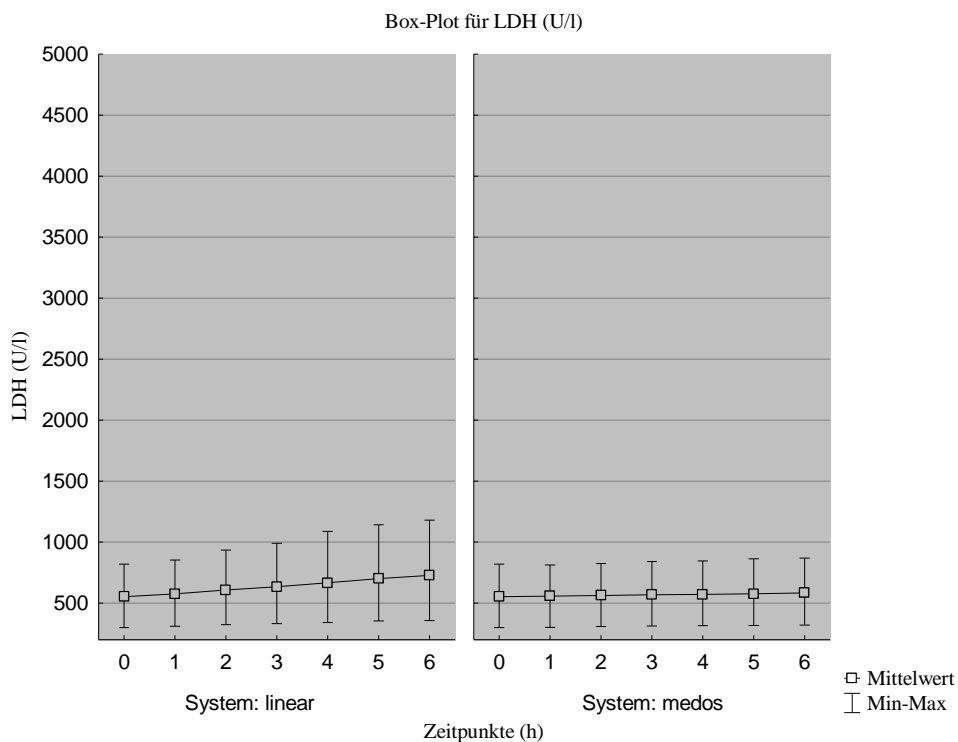
Der gemittelte MIH für die einzelnen Systeme über alle Versuche errechnet sich für die lineare Blutpumpe auf 5,9 und für den Medos-Ventrikel auf 0,3.

### 5.2.8 Laktatdehydrogenase

Die LDH ist ein intrazelluläres Enzym der Energiegewinnung in den Erythrozyten und wird zur Quantifizierung der Zellschädigung im klinischen Alltag benutzt (Thomas 1998 a). Der Erythrozyt kommt in dem Modellkreislauf als hauptsächliche Quelle in Frage. Deshalb wird das Enzym über den gesamten Versuchsverlauf stündlich über einen Zeitraum von sechs Stunden bestimmt. Der Verlauf der mittleren LDH-Aktivität ist in Abbildung 41 dargestellt.

Die gemessenen Ausgangswerte der LDH liegen in der ersten Messreihe bei 299 U/l und in der zweiten bei 303 U/l. In den Versuchen 3-6 sind die Ausgangswerte der LDH am höchsten. Im Versuch drei liegt die LDH mit 633 U/l doppelt so hoch wie in den vorherigen zwei Versuchen. Der Ausgangswert der LDH im Versuch vier liegt bei 632 U/l. Im Versuch fünf beginnt die LDH bei 775 U/l und im sechsten Versuch bei 820 U/l. In Versuch sieben ist der Ausgangswert der LDH bei 405 U/l.

Zu Beginn des Versuchs liegt die mittlere LDH-Aktivität bei 552,42 U/l. Bei beiden Systemen steigt die LDH-Aktivität im Versuchsverlauf an. Im System der linearen Blutpumpe allerdings stärker als im Medos-System. Zum letzten Zeitpunkt T6 im linearen System beträgt die mittlere LDH 727 U/l und im Medos-System 583 U/l. Der unterschiedlich ansteigende Verlauf der mittleren LDH-Aktivität ist im Vergleich der beiden Pumpen mit einem p-Wert von 0,028 statistisch signifikant. Der Anstieg für das lineare System ist mit einem p-Wert von 0,023 und für das Medos-System mit einem p-Wert von 0,013 statistisch signifikant.



#### Abbildung 41

*Mittlerer Anstieg der LDH (U/l) im Plasma von T0 bis T6.*

Das linke Diagramm zeigt die Werte im System Linearpumpe. Das rechte Diagramm zeigt die Werte im System Medospumpe.

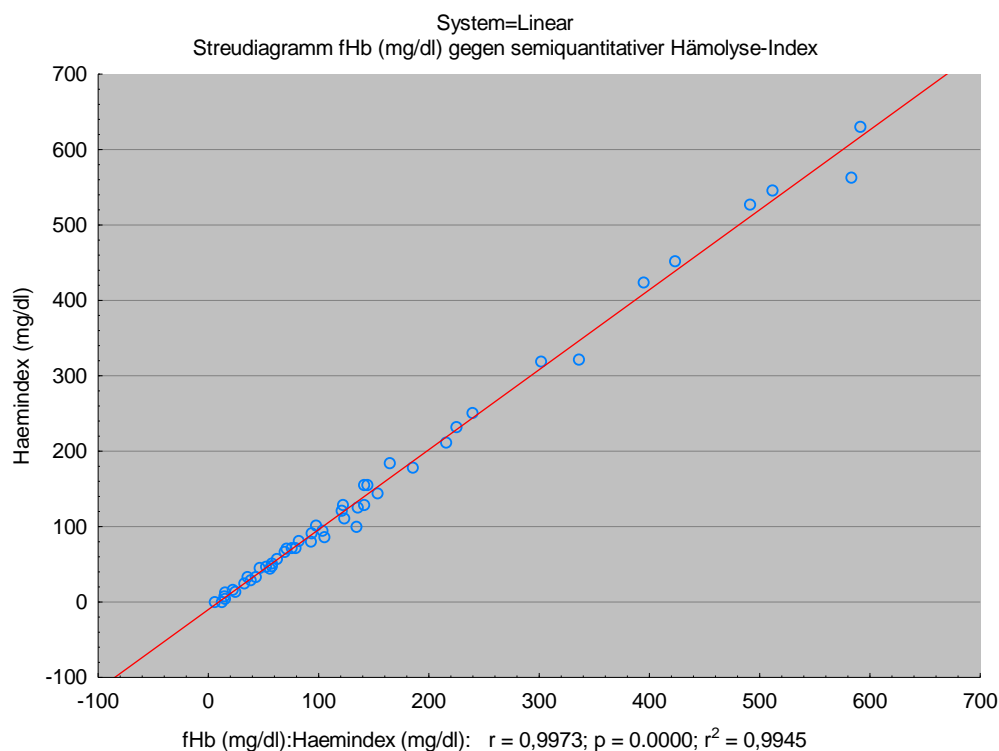
### 5.2.9 Statistische Gegenüberstellung von fHb und semiquantitativem Hämolyse-Index (H)

In den folgenden Streudiagrammen werden fHb und H-Wert für die beiden einzelnen Systeme und im Vergleich gegenübergestellt. Dadurch soll ersichtlich werden, dass die Verwendung des H-Wertes valide ist, da er mit dem fHb-Wert eng korreliert.

Abbildung 42 zeigt die Abhängigkeit der beiden Werte im System der Linearpumpe. Zu sehen ist, dass eine starke lineare Korrelation zwischen den fHb-Werten und den H-Werten besteht. Der Korrelationskoeffizient  $r^2$  liegt bei 0,9945.

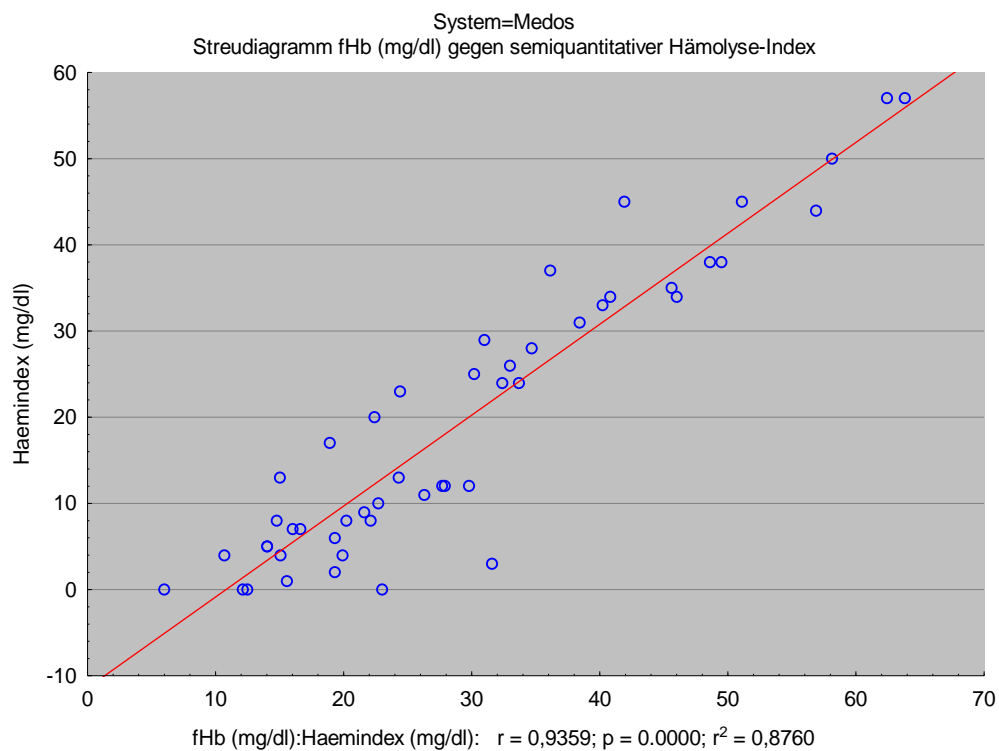
Abbildung 43 zeigt die Abhängigkeit der beiden Werte im System Medos. Zu sehen ist, dass auch hier eine starke lineare Korrelation zwischen den fHb-Werten und den H-Werten besteht. Der Korrelationskoeffizient  $r^2$  liegt bei 0,8760.

Abbildung 44 zeigt die Abhängigkeit der beiden Werte unter Einbeziehung beider Vergleichssysteme. Auch hier ist zu sehen, dass eine starke lineare Korrelation zwischen den fHb-Werten und den H-Werten besteht. Der Korrelationskoeffizient  $r^2$  liegt bei 0,9949.

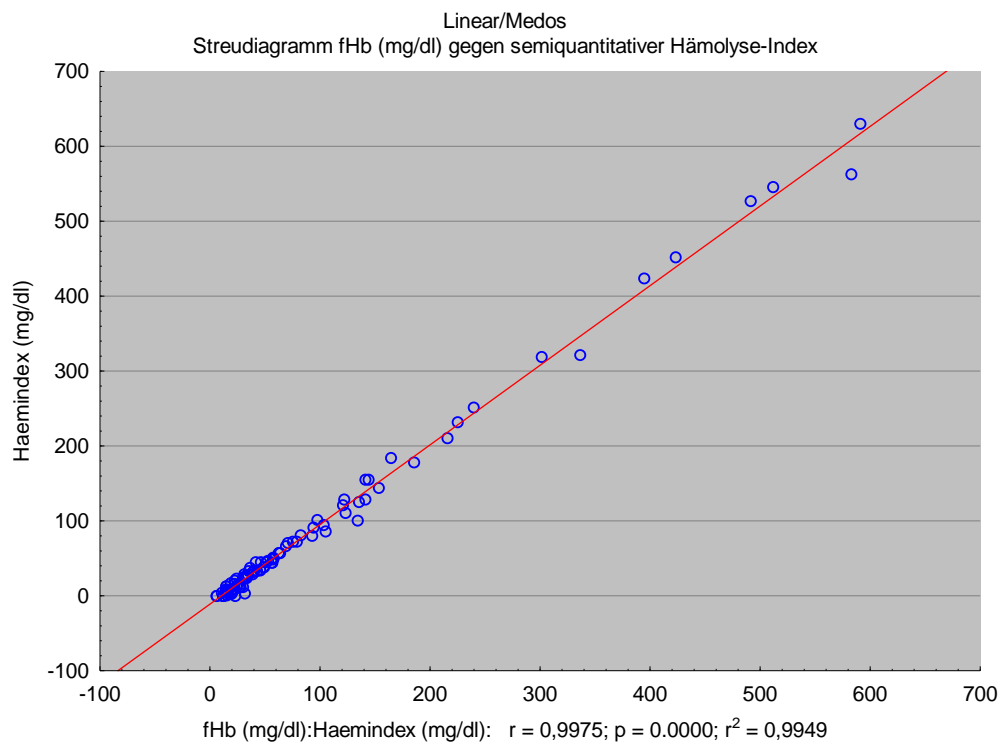


**Abbildung 42**

*Streudiagramm fHb (mg/dl) gegen den semiquantitativen Hämolyse-Index für den gesamten Versuch im linearen System.*

**Abbildung 43**

*Streudiagramm fHb (mg/dl) gegen den semiquantitativen Hämolyse-Index für den gesamten Versuch im Medos-System.*

**Abbildung 44**

*Streudiagramm fHb (mg/dl) gegen den semiquantitativen Hämolyse-Index für den gesamten Versuch beider Systeme.*

## 6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird das erste Labormodell einer linearen Blutpumpe mit Karbonoberfläche hinsichtlich Leistungsdaten und Blutschädigung untersucht. Ermittelt werden die hydrodynamischen Leistungsgrenzen bei variabler und maximaler Leistungsaufnahme. Außerdem wird die lineare Blutpumpe mit dem etablierten Herzunterstützungssystem Medos-Ventrikel in ihrer blutzellschädigenden Wirkung verglichen. Aus den gewonnenen Daten wird ersichtlich, ob das lineare Pumpprinzip generell für den Einsatz im Organismus geeignet ist.

Die in der Literatur verwendeten Testkreisläufe zur Untersuchung der Leistungsdynamik und blutschädigenden Wirkung sind nicht standardisiert und unterscheiden sich voneinander in Konzeption und Betriebsbedingungen wie Füllvolumen, Volumenstrom, Temperatur, Blutlagerung und Blutzusätzen. Diese Tatsache erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Arbeiten. Es bestehen erhebliche Unterschiede in den verwendeten Materialien, den zum Vergleich herangezogenen Referenzpumpen, der Länge und Dimension des Schlauchsystems und der Betriebsbedingungen.

Im Folgenden wird erst auf die Fluidodynamikergebnisse und dann auf die Ergebnisse der vergleichenden Hämolyse-Versuche eingegangen.

### 6.1 Fluidodynamik

#### 6.1.1 Beurteilung des fluidodynamischen Testkreislaufes

Für die Testung der Fluidodynamik wird ein Modellkreislauf entwickelt, in dem der Einfluss relevanter Versuchsbedingungen untersucht werden kann. Hier können Ein- und Auslassdruck sowie die Förderleistung der linearen Blutpumpe mit Einstellung einer variablen Nachlast gemessen und aufgezeichnet werden. Die Nachlast wird über eine Schlauchdrossel eingestellt. Da das Reservoir auf dem Niveau der Blutpumpe angebracht wird und das dehnungsfähige Reservoir nicht vollständig gefüllt ist, ist davon auszugehen, dass der Fluss durch das Auftreten hydrostatischer Drücke nicht positiv beeinflusst wird. In anders konzipierten Testkreisläufen können die Testergebnisse positiv beeinflusst sein, indem durch das Prinzip der kommunizierenden Röhren bei Verbindung des Nachlast-Gefäßes, z.B. durch einen dünnen Schlauch mit dem Vorlast-Gefäß, die Nachlast vermindert oder sogar aufgehoben wird.



In dem konstruierten Versuchsaufbau wird als Testmedium destilliertes Wasser verwendet, das eine günstige Auswirkung auf den gemessenen Fluss hat. Wasser gilt als eine sogenannte „Newtonsche Flüssigkeit“, da die Viskosität abhängig von der Temperatur und unabhängig von der Schergeschwindigkeit ist. Blut hingegen, als eine Nicht-Newton-Flüssigkeit, ändert seine Viskosität sowohl durch Temperatur, als auch durch die Fließgeschwindigkeit, Scherrate und das Verhältnis von festen zu flüssigen Bestandteilen.

Die Viskosität  $\eta$  ist ein Maß für die Zähigkeit einer Flüssigkeit. Sie wird aus dem Quotienten der Schubspannung  $\tau$  und der Scherrate  $\dot{\gamma}$  gebildet (Schmidt et al. 2000 b):

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

Gleichung 15

Mit steigender Viskosität nimmt der Strömungswiderstand zu und durch eine steigende Temperatur nimmt die Viskosität ab. Wasser hat eine relative Viskosität von 1, während Blut dazu im Verhältnis einen relativen Normwert von 3-5 besitzt (Wernet et al. 1968, Hensel und Bretschneider 1970).

Somit ist davon auszugehen, dass bei der Verwendung von Blut durch Zunahme der Viskosität und damit auch des Strömungswiderstandes der effektive Fluss etwas absinkt. Dieser Aspekt wird in dieser Studie aber nicht weiter untersucht.

### 6.1.2 Ergebnisse zur Leistungsdynamik

Die Ergebnisse zur Leistungsdynamik der linearen Blutpumpe bei maximaler und variabler Leistungsaufnahme werden in sieben verschiedenen aufeinanderfolgenden Versuchsreihen ermittelt. In den Versuchsreihen wird mit einer Schlauchquetsche die Schlauchöffnungsfläche an der Auslass-Seite der linearen Blutpumpe in sieben definierten Abständen verändert und somit die Nachlast (Druck) erhöht. Zu jedem definierten Abstand wird die Leistungsaufnahme der Pumpe stufenweise erhöht. Die Leistungsaufnahme beginnt bei 2 A und wird in Stufen von 0,5 A bis zu einer maximalen Leistungsaufnahme von 8 A erhöht.

Die als Mittelwerte jeweils aus fünf Pumpzyklen gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der Leistungsaufnahme der Pumpe, dem erzeugten Druck und dem Volumenstrom in allen Messreihen besteht. Nur in der Messreihe 7 bei einer Schlauchöffnungsfläche von 10 mm<sup>2</sup> fällt der Volumenstrom bei 8 A leicht ab. Schon bei einer Leistungsaufnahme von 6,5 A scheint das Maximum an Förderleistung für den geringen Innendurchmesser des Schlauches mit 0,69 l/min erreicht zu sein. Die dann weiter gesteigerte

Leistungsaufnahme auf 7 A, 7,5 A oder eben 8 A bringt keine weitere Erhöhung der Förderleistung, sondern äußert sich nur noch im Anstieg des mittleren Drucks auf ein Maximum von 278,1 mmHg, da der Leitungswiderstand durch die nahezu geschlossene Schlauchquetsche sehr hoch ist.

Im Weiteren zeigt sich bei der zusammenfassenden Darstellung (s.Abb. 29), dass die Pumpe bis zu einer Nachlast von 120 mmHg einen Fluss von 10 l/min leistet. Erst wenn die Nachlast 120 mmHg überschreitet, sinkt der Volumenstrom stark ab. Bei einer Nachlast von 170 mmHg besteht aber immer noch ein Fluss von 7 l/min.

Wie in der Tabelle 5 auf Seite 42 zu sehen ist, erreicht der Ausgangsdruck ein hohes Maximum in der Systole von bis zu 672,9 mmHg bei höchster Leistungsaufnahme von 8 A. Der Einlassdruck fällt in der Systole in den Messreihen 1–4 aufgrund der Massenträgheit des Wassers ziemlich stark ab. In der Vorwärtsbewegung fährt der Kolben relativ schnell und es entsteht ein starker Sog hinter dem Kolben.

Die niedrigen Einlassdrücke, die durch die kurze Füllzeit in der Diastole der linearen Blutpumpe entstehen, können ungewünschte Ansaugphänomene, wie z.B. turbulente Strömungen oder Kollabierung der Anschlussgefäße, verursachen. Dies kann aber durch die kontinuierliche Messung des benötigten Stromes, der daraus resultierenden Kraft und der Einlassdrücke in der Steuerung der Linearpumpe berücksichtigt werden, indem ein optimiertes Bewegungsprofil programmiert wird, um solche Ansaugphänomene zu vermeiden. In der Messreihe 5 fährt der Kolben langsamer und der Einlassdruck wird weniger negativ. Deutlich langsamer wird der Kolben in der Vorwärtsbewegung in den Messreihen 6 und 7, so dass der Druck in der Messreihe 7 nicht negativ wird. Der Fluss beträgt hier aber nur noch im Maximum 0,62 l/min bei einer Leistungsaufnahme von 6,5 A.

Die Flusswerte fallen, aufgrund der Massenträgheit des Wassers, in keiner Messreihe unter 0 l/min. Dies zeigt, dass es keine stehende Wassersäule während der Pumpvorgänge gibt, und ist als klarer Vorteil zu werten. Beim Einsatz im Organismus könnten sich sonst bei stehender Blutsäule Thromben bilden und konsekutiv embolische Ereignisse verursachen.

Der ausgewachsene menschliche Organismus hat in Ruhe ein Herz-Zeit-Volumen von ca. 5 l/min (Schmidt et al. 2000 a). Das Labormodell der linearen Blutpumpe ist also auch bei sehr hoher Nachlast grundsätzlich in der Lage, ein physiologisches Herz-Zeit-Volumen aktiv aufrechtzuerhalten. Wie die Messungen ergeben, erreicht das Modell im Maximum eine Leistung von über 11 l/min und liegt damit deutlich über den physiologischen Ansprüchen. Somit kann man das System entsprechend verkleinern und einem klinischen Herzminutenvolumen-Bedarf anpassen. Hierbei sind je nach Indikation verschiedene Minutenvolumina erforderlich. Während für die reine Herzunterstützung zur Erholung des

Herzmuskels zwischen 2-3 l/min erforderlich sind, sind bei totalem Herzersatz Minutenvolumina von bis zu 7 l erforderlich. Diese Leistungsanforderung kann die lineare Blutpumpe gewährleisten.

Zur weiteren Optimierung ist es von Nöten, das gesamte Pumpsystem zu verkleinern, um Gewicht zu reduzieren, den Strombedarf zu reduzieren und bessere Bedingungen für eine Implantierbarkeit zu erreichen. Bei einer Miniaturisierung der Pumpe ist trotz der Reduktion der Leistungsfähigkeit zu erwarten, dass die hohen Drücke aufgrund der Kolbenkonstruktion und der direkten linearen Kraftübertragung erhalten bleiben (Grossmann et al. 2010). Dadurch würden zwar die maximal erreichbaren Fördervolumina zurückgehen, wären aber immer noch ausreichend, den Ansprüchen des Organismus zu genügen. Das hier untersuchte Labormodell ist mit einem maximalen Volumenstrom von 11 l/min für den klinischen Gebrauch überdimensioniert. Möglich wäre mit diesem Modell aber eine deutlich größere körperliche Belastung, die ein höheres Herzzeitvolumen benötigt.

## 6.2 Hämolyse

Die blutzellschädigende Wirkung der Blutpumpen wird in sieben Versuchen in zwei gleichen Testkreisläufen parallel getestet. Die mit dem Blut von einem Spenderschwein befüllten Kreisläufe werden über sechs Stunden gleichzeitig betrieben, um möglichst gleiche Bedingungen zu schaffen, damit die Ergebnisse von beiden Pumpen verglichen und bewertet werden können. Zur Messung der stattgefundenen Hämolyse wird in der Regel das fHb bestimmt und der NIH errechnet. Durch die stark hämolytischen und lipämischen Proben wird der fHb-Wert aber verfälscht und so ist die Bestimmung des semi-quantitativen Hämolyse-Index als Ersatz für den fHb-Wert besser geeignet (Lippi et al. 2006). Eine statistische Gegenüberstellung der beiden Werte findet in Kap. 5.2.9 (s.S. 55) statt.

### 6.2.1 Beurteilung des Hämolyse-Testkreislaufes

Bei der Konzipierung stehen die Anforderung an die Charakteristik der Kreisläufe, insbesondere die Standardisierbarkeit und Vergleichbarkeit, eine einfache Handhabung und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, im Vordergrund. Auch bei der Entnahme von Blutproben und dem Messen von Druck und Fluss soll nicht in den Versuchsablauf eingegriffen werden. Daher werden die Blutentnahmestutzen und Druckabnehmer so positioniert, dass der Versuchsablauf nicht unterbrochen werden muss. Außerdem wird darauf geachtet, dass der Versuchsstand eine möglichst enge Eingrenzung auf die blutschädigende Wirkung der Blutpumpen gewährleistet. Entscheidend hierfür ist auch die Verwendung von strömungsgünstigen und blutkompatiblen Komponenten. Eine vollständige Hämokompatibilität der verwendeten Materialien ist dabei zwar nicht möglich, aber der Einsatz von Materialien, die im klinischen Alltag am Patienten in der Herzchirurgie eingesetzt werden, haben günstige hämolysearme Eigenschaften (Courtney et al. 1993). Der Reservoirbeutel, die Silikon-Schläuche und PVC-Konnektoren werden regelmäßig in Herz-Lungen-Maschinen verwendet und sind handelsüblich.

Zur Simulation der Nachlast wird das Reservoir in 1 m Höhe aufgehängt. Damit kann eine Nachlast von 80 mmHg simuliert und gleichzeitig eine Erythrozyten-Sedimentation vermieden werden. Auf eine Schlauchdrossel wie bei der Fluidodynamik wird verzichtet, da diese Hämolyse verursachen kann (Groß 1984).

Das Blut hat durchgehend eine Temperatur von 22 °C angeglichen an die Raumtemperatur. Von einer thermischen Belastung von mehr als 45 °C, die zu einer erhöhten Hämolyse durch Destabilisierung der Erythrozytenmembran führt, ist nicht auszugehen. Bei der linearen

Blutpumpe sind alle Kontaktflächen flüssigkeitsumströmt und somit wird die entstehende Wärme durch Konvektion abtransportiert.

### **6.2.2 Verwendetes Schweineblut**

Zur Testung von Blutpumpen werden von den Arbeitsgruppen in in-vitro-Versuchen verschiedene Blutarten eingesetzt. Hauptsächlich wird Schweine-, Rinder-, Hunde-, Kaninchen- und Humanblut verwendet. Das Blut hat je nach Spezies unterschiedliche Charakteristika und ist untereinander schwer zu vergleichen. Der Einsatz von humanem Blut wird aus Kostengründen, der schlechteren Verfügbarkeit und wegen der bestehenden Infektionsgefahr vermieden.

Hier wird Schweineblut als Testmedium aus mehreren Gründen verwendet. Einerseits ist Schweineblut durch den Schlachthof in ausreichender Menge leichter verfügbar und andererseits ist die Ähnlichkeit des Schweineblutes zum Menschen in Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Hämoglobingehalt und Erythrozytendurchmesser höher als zu anderen Spezies (Rasche 1995). Eine stattgefunden Hämolyse lässt sich somit leichter mit den Humanparametern vergleichen. Untersuchungen bezüglich eingeschränkter Kompatibilität von Blutbestandteilen und Geweben bestätigen die Vergleichbarkeit (Lee et al. 2002). Obwohl von einer starken Aggregationseigenschaft der Schweineerythrozyten gegenüber einer mittelstarken der menschlichen Erythrozyten auszugehen ist, lassen die genannten Ähnlichkeiten eine Übertragbarkeit der Testergebnisse auf das menschliche Blut zu (Gosen 1977, Paul et al. 2003).

Das sensiblere Ansprechen der Schweineerythrozyten auf mechanische Belastung lässt bei Einsatz am Menschen eine niedrigere Hämolyse-Rate vermuten, da das Hämolyse-Verhalten der Schweine-Erythrozyten deutlich hämolyseanfälliger ist, als das der Human-Erythrozyten (Rasche 1995, Wurzinger 1979).

Die Blutgewinnung auf dem Schlachthof und die darauf folgenden Arbeitsschritte, wie das Umfüllen und der Transport, haben eine Blutschädigung zur Folge. Der Luftkontakt, die Fremdoberflächen und mechanische Schädigung durch Umfüllen schädigen das Blut. Durch die kurze Transportzeit und das umgehende Befüllen der Kreisläufe wird versucht, die schädigenden Faktoren so klein wie möglich zu halten. An jedem Versuchstag wird derselbe Ablauf eingehalten. Die nach dem Einfüllen in die Versuchskreisläufe gemessenen Referenzwerte haben einen mittleren H-Wert von 15,4 (s.Tab. 11). Dies ist als eine geringe Blutschädigung im Vorfeld zu bewerten.

Zur Antikoagulation wird Heparin und CPDA verwendet, wobei die hauptsächliche Aufgabe des Heparins in dem Versuch nur der Benetzung der Kreislaufoberflächen dient und CPDA der eigentliche Gerinnungshemmer ist. Die Antikoagulation ausschließlich über Heparin zu bewerkstelligen ist nicht sinnvoll, da die hämolytische Wirkung des Heparins die Messwerte verfälschen kann (Patel et al. 1983). Die Antikoagulation mit CPDA ist effektiv, weil es nachweislich keine Blutgerinnsel oder Thrombozytenaggregate gibt. Weitere Zusätze werden nicht verwendet. Es besteht die Möglichkeit, die Antikoagulation durch den Zusatz von Antibiotika (z.B. Gentamicin) zu erweitern, die eine Hämolyse durch Bakterien verhindern. So konnten Tayama et al. (1997) zeigen, dass die Verwendung von Antibiotika die Hämolyse reduzieren. Förster (2003) gibt sogar eine exponentiell steigende Hämolyse, aufgrund des Bakterienwachstums, nach 300 min an.

Ein alternatives Testmedium zu Blut ist momentan nicht vorhanden. Pohl et al. (1998) konnten zwar zeigen, dass eine Polyacrylamid-Lösung ähnliche Eigenschaften wie Blut besitzt. Es besteht ein ähnliches fluiddynamisches Verhalten (Nicht-Newton-Flüssigkeit) und eine von der Scherkraft abhängige Fragmentierung der Lösung, die mit der Hämolyse von Rinderblut korreliert (Pohl et al. 1998). Es liegen aber keine weiteren Erfahrungen und vergleichbaren Studien zu klinisch relevanten Daten vor. Daher ist es vorerst nicht sinnvoll, dieses Testfluid als Alternative zu benutzen.

### **6.2.3 Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten**

Das Ausmaß der Erythrozytenschädigung ist abhängig von der Fließgeschwindigkeit des Blutes und der einwirkenden Schubspannung sowie der Expositionszeit. Entscheidend ist hierbei, dass bei sehr kurzen Expositionszeiten mit künstlichen Oberflächen auch bei hohen Schubspannungen keine Hämolyse nachweisbar ist (Heuser und Opitz 1980). Paul et al. (2003) konnten eine kritische Belastungsgrenze in Untersuchungen mit einem Couette Viskosimeter ermitteln. Erst ab einer Schubspannung von  $\tau \geq 425$  Pa und einer gleichzeitigen Belastungszeit von  $t_{\text{exp}} \geq 620$  ms steigt die Blutschädigung signifikant an. Die Zellen können durch die physikalischen Kräfte komplett zerstört oder subletal geschädigt werden (vgl. Kap. 2.3.1).

Bei Betrachtung der eigenen Ergebnisse fällt auf, dass sich die Konzentration der Erythrozyten nicht signifikant ändert. Der Anstieg der LDH, des fHbs, bzw. des H-Wertes unterstellt aber eine Schädigung der Erythrozyten. Dies kann auf eine subletale Schädigung zurückzuführen sein, die von einer kompletten Zerstörung der Zellen abgrenzt werden muss.

Hierbei werden die Zellen nicht komplett zerstört, sondern größere Membraneinrisse lassen intrazelluläre Proteine wie das fHb in das Plasma austreten (Groß 1984). Außerdem wird die Verformbarkeit herabgesetzt und die Zellmembran wird für Natrium- und Kaliumionen permeabler (Johnson und Gannon 1990). Eine direkte Abgrenzung zwischen der totalen Zerstörung oder der subletalen Erythrozytenschädigung ist aber schwierig und kann in den vorliegenden Untersuchungen im Einzelnen nicht beantwortet werden, da dies einen erheblichen apparativen Aufwand bedeuten würde, der nicht zur Verfügung steht.

Als Maß der schädigenden Wirkung der verwendeten Blutpumpen wird auch die Veränderung der Leukozytenkonzentration ermittelt. Die Leukozyten ändern sich nicht signifikant in ihrer Konzentration in beiden Systemen, darum ist von einer schonenden Förderung gegenüber diesen Zellen auszugehen. Allerdings kann auch hier eine Schädigung stattgefunden haben. Leukozyten werden durch mechanische Kräfte geschädigt und verändern ihr Verhalten. So können schon niedrige Schubspannungen eine Zunahme der Adhäsionsbereitschaft, eine Abnahme der Chemotaxis und Migration der weißen Blutzellen bewirken (McIntire et al. 1976). Dies müsste im Einzelnen durch weitere apparative Methoden untersucht werden, ist aber nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Als Maß der schädigenden Wirkung der Blutpumpen auf die Thrombozyten, werden ihre Anzahl und die Entstehung von Gerinnseln untersucht. In der vorliegenden Studie ändert sich die Anzahl nicht signifikant und es gibt keine Gerinnsel oder Thromben, die auf eine Aktivierung hindeuten. Andere Studien zeigen eine deutliche Abnahme der Thrombozyten innerhalb der in-vitro-Versuche, dies konnte in der vorliegenden Studie aber nicht festgestellt werden (Vogel 2002). Hierbei ist natürlich zu beachten, dass die Gerinnung durch CPDA verhindert ist und somit die Bewertung limitiert ist.

#### **6.2.4 Laktatdehydrogenase**

Die LDH wird bei Hämolyse aus den Erythrozyten freigesetzt und ist ein zusätzlicher Parameter zur Quantifizierung der Hämolyse. Allerdings ist die Verwendung zur Abschätzung der Hämolyse im künstlichen Kreislauf mit Einschränkung zu verwenden, da die Ausgangswerte der LDH-Aktivität an den einzelnen Versuchstagen unterschiedlich hoch sind. Dies ist womöglich darauf zurückzuführen, dass die LDH ein nicht erythrozytenspezifisches Enzym ist. Die LDH ist ein zytoplasmatisches Enzym und befindet sich in allen Geweben. Geringe Traumata bewirken schon einen starken Anstieg der LDH. Die Konzentration der LDH ist in den Geweben im Vergleich zum Blutplasma bis zu 500-fach höher und führt so bei geringer Schädigung einzelner Zellen schon zu einer Erhöhung der Aktivität im Blut (Thomas

1998 a). Der Anstich der Vena cranialis durch die derbe und dicke Haut des Schweines kann also schon zu einer Aktivitätserhöhung der LDH im Schweineblut führen. Dies würde die starke Abweichung der LDH-Ausgangswerte an den einzelnen Versuchstagen erklären.

Die LDH-Aktivität steigt in beiden Systemen über den Versuchszeitraum linear an (s. Abb. 41) und bedeutet, dass eine Hämolyse in beiden Pumpsystemen stattfindet, im linearen System allerdings stärker als im Medos-System. Dies deckt sich hinsichtlich der Steilheit des Anstiegs der LDH mit den ermittelten Werten des H-Indexes.

### **6.2.5 Korrelation von fHb und semiquantitativem Hämolyse-Index**

Das gewonnene Blut vom Schlachthof ist lipämisch und die stattfindende Hämolyse im Versuch hat Auswirkungen auf die Genauigkeit und Validität des fHb (Lippi et. al 2006). Aus diesem Grund wird zur Beurteilung der Hämolyse der semi-quantitative Hämolyse-Index bestimmt (s.S. 29).

Die statistische Auswertung in Kapitel 5.2.9 (s.S. 55) zeigt eindeutig die starke Korrelation der beiden Werte. Damit ist der H-Wert ohne Einschränkung zu verwenden. Allerdings zeigt die Auswertung auch, dass der fHb-Wert in seinen Endwerten gegenüber dem H-Wert nicht wesentlich abweicht und würde damit bei Verwendung das Ergebnis nicht deutlich verändern.

### **6.2.6 Vergleich der Hämolyse von linearer Blutpumpe und Medos-Ventrikel sowie Entwicklungsmöglichkeiten der linearen Blutpumpe**

Bei der Untersuchung der blutschädigenden Wirkung der linearen Blutpumpe im Vergleich mit dem Medos-Ventrikel wird ersichtlich, dass beide Blutpumpen unter den gleichen Versuchsbedingungen Hämolyse verursachen. Allerdings besitzt die neuentwickelte Blutpumpe im Mittel eine höhere Hämolyserate. Der mittlere NIH der linearen Blutpumpe liegt mit 0,078 g/100l um den Faktor 22 höher als der NIH des Medos-Ventrikels mit 0,0037 g/100l.

Auf der Abbildung 38 (s.S. 52) ist erkennbar, dass die Streuung der mittleren NIH-Werte bei den linearen Versuchen deutlich höher ist, als bei dem Medos-System. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in den Versuchen 5, 6 und 7 die Werte deutlich höher liegen als bei den ersten vier Versuchen. Im Säulendiagramm der Abbildung 39 (s.S. 52) ist die höhere Hämolyserate der Versuche 5, 6 und 7 ersichtlich. Nach dem vierten Versuch musste der innere Kolben gewechselt werden, da Wasser in die innere Hülle eingedrungen war. Dies ist wahrscheinlich auf den zuvor verwendeten Klebstoff zurückzuführen, der das Karbonrohr mit



dem Kolben verbunden hat. Nach diesem Ereignis wurde ein anderer Zwei-Komponentenkleber verwendet, der bessere Klebe-Eigenschaften besitzt. Desweiteren fiel nach dem Wechsel auf, dass der Kolben nicht mehr reibungslos bei der Vor- und Rückwärtsbewegung lief. Das Rohr hatte eine leichte Umwuchtung bekommen, die den Kolben an einer Stelle schleifen ließ. Die Veränderung des Kolbens und des Spaltmaßes zwischen Kolben und Rohr hatte anscheinend eine höhere Hämolyse zur Folge und zeigt die große Bedeutung des Spaltmaßes zwischen Kolben und Rohr. Das Spaltmaß muss also hinsichtlich Hämolyse untersucht werden. Es bleibt offen, ob ein größeres oder kleineres Spaltmaß die Hämolyse und Thrombogenität begünstigt.

Weitere mögliche Ursachen für eine höhere Hämolyse der linearen Blutpumpe gegenüber dem Medos-Ventrikel liegen an dem unterschiedlichen Entwicklungsstand der Strömungsführung. Der Medos-Ventrikel besitzt ein aufwändig strömungsoptimiertes Profil der Ein- und Auslassseite sowie des Ventrikels. Hierfür werden moderne technische Verfahren wie „Computational Fluid Dynamics“ oder „Particle Velocity Imaging“ verwendet (Finocchiaro et al. 2009). Solche Simulationen und Verfahren wurden bei der linearen Blutpumpe noch nicht angewendet. Auch wenn der axiale Durchfluss der linearen Blutpumpe strömungsgünstig ist, gibt es mehrere Bereiche, die einer genauen Strömungs-Analyse bedürfen. Dazu gehören die Ein- und Auslassseite, die Kolbenform, die Abbruchkanten und Oberflächen der verwendeten Karbonrohre sowie die Herzklappen.

Die Ein- und Auslassklappen im Medos-System sind aus biokompatiblen Polyurethan und strömungsoptimiert der dreisegeligen natürlichen Aortenklappe bzw. in der Ausstrombahn dem Aortenbulbus angelehnt. Diese Konstruktion begünstigt eine geringe Blutschädigung (Konertz et al. 1997). In der linearen Blutpumpe hingegen sind zwei doppelflügelige Klappen aus Karbon eingebaut, die weder hinsichtlich ihrer Größe noch ihrer Fließeigenschaften für das neue Pumpprinzip untersucht oder optimiert wurden. Somit ist auch hier von einem weiteren Entwicklungspotential, das Hämolyse reduzieren kann, auszugehen.

Bezüglich der Karbonoberfläche der linearen Blutpumpe ist im Allgemeinen von einer geringen blutschädigenden Wirkung auszugehen, da die Kohlenstoffoberfläche inert ist und somit keine chemischen Verbindungen mit dem Blut eingeht. Hämolyse ist aber auch von Scherkräften abhängig, die durch unebene Oberflächen entstehen und steigt mit dem Oberflächen-Volumen-Verhältnis linear an (Solen et al. 1978, Yasuda et al. 2000). Durch den Herstellungsprozess der verwendeten Karbonrohre ist von nicht sichtbaren Vertiefungen und Erhabenheiten der Oberfläche auszugehen. Es ist technisch möglich, die blutführende Karbonoberfläche der linearen Blutpumpe glatt zu polieren, wurde in dem vorliegenden Labormodell aber noch nicht verwirklicht. So konnten Umezu et al. (1996) in in-vitro-

Untersuchungen nachweisen, dass die Hämolyse durch eine im Verhältnis dreifach glattere Oberfläche um bis zu 80 % gesenkt werden kann. Dies kann also die Hämolyse weiter reduzieren und sollte im nächsten Labormodell der linearen Blutpumpe verwirklicht werden. Der Medos-Ventrikel ist in seinen Regulationseigenschaften hinsichtlich einer günstigen Leistungsdynamik und vollständigen Auswaschung der Pumpkammer („full-empty-Prinzip“) konfiguriert, um Hämolyse und Thrombenbildung zu minimieren. Für die lineare Blutpumpe wurde für die Versuche ein festes Fahrprofil des Kolbens gewählt, das mit einer konstanten Kraft ein vorgegebenes Volumen fördert. Das lineare Konstruktionsprinzip mit seiner Mikroprozessorsteuerung lässt aber durch eine permanente Messung der Kolbengeschwindigkeit und Steuerung der magnetischen Kraftentwicklung verschiedene Regulationsmöglichkeiten zu. Es besteht innerhalb der Steuerungskonsole die Option die Vorwärtsbewegung, die Rückstellgeschwindigkeit des Kolbens, die direkte Kraftentwicklung oder den vom Kolben zurückgelegten Weg zu definieren. Letztendlich ist es dadurch möglich, die Pumpe nur durch die Kraftentwicklung unabhängig von dem resultierenden Fluss zu steuern, als auch einen konstanten von Vor- bzw. Nachlast unabhängigen Volumenstrom zu erzeugen. Die blutschädigenden Auswirkungen einzelner Bewegungsprofile sind im Einzelnen aber noch nicht untersucht. Es ist zu vermuten, dass Änderungen des Bewegungsprofils erhebliche Auswirkungen auf die Blutschädigung haben und somit besteht auch bei den Regulationseigenschaften ein großes Optimierungspotenzial.

Diese Untersuchung der linearen Blutpumpe zeigt, dass die Hämolyserate mit 0,078 g/100l zwar höher liegt, als die des Medos-Ventrikels (0,0037 g/100l; s.S. 53), aber ihrem Entwicklungsstand nach durchaus schonend fördert. In der Literatur bewegen sich vergleichbare NIH-Werte aus Versuchen mit Schweineblut und ähnlichen Betriebsbedingungen auf einem ähnlichen Niveau. So wird der NIH für die pulsatile Membranpumpe der Berlin-Heart AG mit 0,6 g/100l deutlich höher angegeben. Für die Inco-Axial-Pumpe von der Berlin-Heart AG wird ein ähnlich hoher NIH von 0,06 g/100l beschrieben (Vogel 2002). Der in anderen Arbeiten verwendete dimensionslose MIH wird mit Maxima von 12–18 als klinisch tolerierbar angegeben (Mueller et al. 1993). Der MIH für die lineare Blutpumpe liegt mit 5,9 und für den Medos-Ventrikel mit 0,3 eindeutig in diesem Bereich. In einer vergleichbaren Arbeit von Förster (2003) wird der MIH für den Medos-Ventrikel mit 1,4 angegeben und liegt damit über dem hier ermittelten Wert.

Die Vergleichbarkeit des NIH und MIH zu anderen Studien ist sicherlich eingeschränkt zu bewerten, da die Ergebnisse sehr stark von den individuellen Betriebsbedingungen, dem verwendeten Blut, der Anzahl der durchgeführten Versuche und der spezifischen Fragilität der Erythrozyten abhängen. Außerdem werden unterschiedliche Referenzpumpen verwendet.

## 7 Zusammenfassung

Bei der Entwicklung von Herzunterstützungssystemen muss untersucht werden, ob von dem Modell ein definierter Blutfluss gewährleistet werden kann und entsprechende Druckdifferenzen erzeugt werden können. Zudem ist gleichzeitig eine möglichst geringe Komplikationsrate von großer Bedeutung. Die Hauptkomplikationen sind Hämolyse und Thrombenbildung. Die Abschätzung der Leistung und Hämolyse lassen sich ohne weiteres in in-vitro-Versuchen untersuchen. Für die Thrombenbildung existieren zwar in-vitro-Verfahren, dies ist aber, aufgrund der Komplexität des Gerinnungssystems, besser in-vivo zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst bei geringer Nachlast der erzeugte Volumenstrom bei verschiedenen Leistungsaufnahmen (Stromstärken) ermittelt. Hierbei zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Leistungsaufnahme (A) und erzeugtem Fluss (l/min), da der erzeugte Druckgradient der Kraft des Kolbens proportional ist. Die erzeugte magnetische Kraft ist ebenfalls nahezu linear proportional der Leistungsaufnahme.

In einer weiteren Versuchsreihe werden Druck- und Flussbeziehungen bei maximaler Leistungsaufnahme gemessen und dargestellt. Zur Drucksimulation wird eine stufenlose Schlauchquetsche verwendet. Hier zeigt sich, dass bis zu einer Nachlast von 120 mmHg die maximale Flussrate von 10 l/min erzielt wird. Erst wenn die Nachlast 170 mmHg überschreitet, sinkt das gepumpte Volumen ab.

In den darauffolgenden Vergleichsversuchen zwischen der linearen Blutpumpe und dem Medos-Ventrikel wird das Ausmaß der blutschädigenden Wirkung der Blutpumpen untersucht. Als Maß für die Hämolyse wird die Freisetzung von Hämoglobin aus den Erythrozyten herangezogen. Diese Hämolyse wird als Index (Normierter Hämolyse Index) normiert. Die vergleichende Untersuchung im Modellkreislauf ergibt, dass für die lineare Blutpumpe der Index 0,078 g/100l höher liegt, als bei dem klinisch etablierten Medos-Ventrikel 0,0037 g/100l. Der modifizierte Index der Hämolyse für die lineare Blutpumpe liegt mit 5,9 unter den maximalen klinisch tolerierbaren Werten. Die Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenzahlen bleiben unverändert über sechs Stunden. Diese Ergebnisse sind unter Berücksichtigung des kurzen Entwicklungsstandes und der Gegenüberstellung zu ähnlichen und vergleichbaren Versuchen in der Literatur sehr gut.

Weiterhin ist zu untersuchen wie die lineare Pumpe, bei gleichzeitiger Leistungsoptimierung, verkleinert werden kann, um eine vollständig implantierbare Pumpeinheit zu ermöglichen. Auch muss über Computersimulationen ermittelt werden, welche strömungstechnischen und konstruktiven Änderungen zur weiteren Verbesserung von Nöten sind. Außerdem ist das

Verhalten im lebenden Organismus zu untersuchen und muss im Tierversuch hinsichtlich Thrombogenität evaluiert werden.

Die hier vorgestellte lineare Blutpumpe besitzt neben ausreichender Leistungsfähigkeit und neuartigen Regulationsmöglichkeiten eine dem Entwicklungsstand nach geringe blutschädigende Wirkung. Die lineare Blutpumpe stellt damit einen geeigneten neuen Lösungsansatz zur Konstruktion eines pulsatilen Geräts für Herzunterstützung, als auch für totalen Herzersatz dar.

## 8 Literaturverzeichnis

Baughman KL, Jarcho JA (2007): Bridge to life—cardiac mechanical support. *N Engl J Med* 357: 846–849.

Benk C, Lorenz R, Beyersdorf F, Bock J, Klemm R, Korvink JG, Markl M (2011): Three-dimensional flow characteristics in ventricular assist devices: Impact of valve design and operating conditions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 5, 1019-1026.

Bernstein EF, Blackshear PL, Keller KH (1967 a): Factors influencing erythrocyte destruction in artificial organs. *Am J Surg* 114, 126-138.

Bernstein EF, Indeglia RA, Shea MA, Varco RL, (1967 b): Sublethal damage to the red blood cell from pumping. *Circulation* 25, 226-233.

Calzavara P, De Angeli S, Nieri A, Furlan C, Bolzonella R, da Porto A (1993): Alterations in erythrocyte morphology induced by blood pumps. *Int J Artif Organs* 16, 653-8.

Choay J (1989): Structure and activity of heparin and its fragments: an overview. *Semin Thromb Hemost* 15, 359-364.

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

Courtney JM, Irvine L, Jones C, Mosa SM, Robertson LM, Srivastava S (1993): Biomaterial in medicine a bioengineering perspective. *Int J Artif Organs* 16, 164-71.

DeBakey ME (1971); Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol* 27, 3-11.

Didelon J, Blondel WC, Mazon P, Muller S, Gigout T, Gentils M, Cauchois G, Stoltz JF (2000): Validation of a test of the red cell membrane osmotic resistance. *Clin Hemorheol Microcirc* 23, 31-42.

Eickmann J: Entwicklung einer Mikroprozessorplatine für die Regelung eines Linearmotors. Tech. Dipl. Hannover 2006.

Finocchiaro T, Heinke S, Behbahani M, Lessmann M, Laumen M, Steinseifer U, Schmitz-Rode T, Leonhardt S, Behr M, Hameyer K (2009): Methods of design, simulation, and control for the development of new VAD/TAH concepts. *Biomed Tech (Berl)* 54, 269-281.

Fischer TM, Stöhr-Liesen M, Schmid-Schönbein H: Micromechanics of the red cell in viscosimetric flow; in: Basic aspects of bloodtrauma; hrsg. v. Schmid-Schönbein, Teitel P; Martinus Nijhoff Publishers, Den-Haag 1979, 134-148.

Förster F. Implantierbares elektromechanisches Blutpumpensystem zur langfristigen partiellen Herzentlastung. Ing. Diss. Aachen 2003.

Goldstein DJ (2005): Coagulation and thrombotic complications associated with ventricular assist devices. *Clin Adv Hematol Oncol* 3, 766-768.

Gosen J. Vergleichende Rheologie des Blutes: Speziesunterschiede in der Verformbarkeit und Aggregation der Erythrozyten. Med. Diss. München 1977.

Groß HP. Vergleichende Hämolyseuntersuchungen an Blutpumpen. Med. Diss. Berlin 1984.

Grossmann M.: Patentschrift „Lineare Blutpumpe“, DE 10200473.0, München 2004

Grossmann M, Landrath J, Barbarics B, Holland R, Jüttner W, Schöndube F (2010): Entwicklung eines neuartigen Pumpprinzips zu Herzunterstützung oder Herzersatz. *Zeitschrift für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgie* 3, 163-168.

Heilmann C, Geisen U, Benk C, Berchtold-Herz M, Triummer G, Schlensak C, Zieger B, Beyersdorf F (2009): Haemolysis in patients with ventricular assist devices: major differences between systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 36, 580-584.

Hensel J und Bretschneider HJ (1970): Pitot-Rohr-Katheter für die fortlaufende Messung der Koronar- und Nierendurchblutung im Tierexperiment. Arch Kreislaufforsch 62, 249-292.

Heuser G, Opitz R (1980): A Couette viscometer for short time shearing of blood. Biorheology 17, 17-24.

Holman WL, Rayburn BK, McGiffin DC et al. (2003) Infection in ventricular assist devices: prevention and treatment. Ann Thorac Surg 75: 48–57.

Indeglia RA, Shea MA, Varco RL, Bernstein EF (1967): Mechanical and biologic considerations in erythrocyte damage. Surgery 62, 47-55.

Johnson RM, Gannon SA (1990): Erythrocyte cation permeability induced by mechanical stress: a model for sickle cell cation loss. Am J Physiol 259, 746-751.

Katachalsky A, Kedem O, Klibansky C: Rheological Consideration of the Haemolysing Red Blood Cell; in: Flow Properties of Blood and Other Biological Systems; hrsg. Copley AL, Steinsby G; Verlag Pergamon Press, Oxford 1960, 155-171.

Kawahito K, Mohara J, Misawa Y, Fuse K (1997): Platelet damage caused by the centrifugal pump: in vitro evaluation by measuring the release of alpha-granule packing proteins. Artif Organs 21, 1105-1009.

Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, Ulisney K, Young JB (2008): INTERMACS Database for Durable Devices for Circulatory Support: First Annual Report. J Heart Lung Transplant 27, 1065-1072.

Konertz W, Hotz H, Schneider M, Redlin M, Reul H (1997): Clinical experience with the MEDOS HIA-VAD system in infants and children: a preliminary report. Ann Thorac Surg 63, 1138-1144.

Lambert J: Die hämolysierende Wirkung hoher kurzzeitiger laminarer Schubspannungen. Tech. Diss. Aachen 1976.

Lee JM, Young PW, Lee KH, Tsuji K, Tsai MK, Chen RJ, Hu CY, Hsieh RP, Tai HC, Chiang BL (2002): Reduction of human-to-pig cellular response by alteration of porcine MHC with human HCHDPWO401 exogenes. *Transplantation* 73, 193-197.

Leverett LB, Hellum JD, Alfrey CP, Lynch EC (1972): Red blood cell damage by shear stress. *Biophysics J* 12, 257-273.

Li J, Lykotrafitis G, Dao M, Suresh S (2007): Cytoskeletal dynamics of human erythrocyte. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 4937-4942.

Lindahl U, Höök M (1978): Glycosaminoglycans and their binding to biological macromolecules. *Annu Rev Biochem* 47, 385-417.

Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC (2006): Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 44, 311-316.

McCarthy PM, Smith WA (2002) Mechanical circulatory support—a long and winding road. *Science* 295, 998–999.

McIntire LV, Dewitz TS, Martin RR (1976): Mechanical Trauma effects on leukocytes. *ASAIO Trans* 22, 444-449.

Miller ER, Ullrey DE, Ackermann I, Schmidt DA, Luecke RW, Hoefler JA (1961): Swine Hematology from Birth to Maturity. II. Erythrocyte Population, Size and Hemoglobin Concentration. *J Anim Sci* 20, 890-897.

Mueller MR, Schima H, Engelhardt H, Salat A, Olsen D, Losert U, Wolner E (1993): In vitro Hematological Testing of Rotary Blood Pumps: Remarks on Standardization and Data Interpretation. *Artif Organs* 17, 103-110.

Naito K, Mizuguchi K, Nose Y (1994): The need for standardizing the index of hemolysis. *Artif Organs* 18, 7-10.

Nanjappa BN, Chang HK, Glomski CA (1973): Trauma of the erythrocyte membrane associated with low shear stress. *Biophysics J* 13, 1212-1222.



Noon G, Sekela M, Glueck J, Coleman C, Feldman L (1990): Comparison of Delphin and BioMedicus pumps. *ASAIO* 36, 616-619.

Nosè Y (1992): Is a Pulsatile Cardiac Prosthesis a Dying Dinosaur? *Artif Organs* 16, 233-234.

Oku T, Harasaki H, Smith W, Nosé Y. (1988): Hemolysis. A comparative study of four nonpulsatile pumps. *ASAIO Trans* 34, 500-504.

Patel HM, Parvez N, Field J, Ryman BE (1983): Lytic effect of heparin on liposomes: possible mechanism of lysis of red blood cells by heparin. *Biosci Rep* 3, 39-46.

Paul R, Apel J, Klaus S, Schügner F, Schwindke P, Reul H (2003): Shear Stress Related Blood Damage in Laminar Couette Flow. *Artif Organs* 27, 517-529.

Pohl M, Samba O, Wendt MO, Vlastos G (1998): Shear stress related hemolysis and its modeling by mechanical degradation of polymer solutions. *Int J Artif Organs*. 21, 107-13.

Potapov EV, Loforte A, Weng Y et al (2008) Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J Card Surg* 23, 185–194.

Rasche AT: Parameteruntersuchungen zur in-vitro-Blutschädigung durch Blutpumpen. Tech. Diss. Aachen 1995.

Razdan K, Hellums JD, Kroll MH (1994): Shear-stress-induced von Willebrand factor binding to platelets causes the activation of tyrosine kinase(s). *Biochem J* 302, 681-686.

Roche Diagnostics: Comprehendum of Basic Information Modular Analytics SWA; hrsg. v. Roche Diagnostics GmbH Mannheim 2002.

Sandza (Jr.) JG, Clark RE, Weldon CS, Sutura SP (1974): Subhemolytical trauma of erythrocytes, recognition and sequestration by the spleen as a function of shear. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 20, 457-462.

Schmidt RF, Thews G, Lang F: Physiologie des Menschen; hrsg. v. Schmidt F; 28. Auflage, Springer Berlin 2000a, 448-471.

Schmidt RF, Thews G, Lang F: Physiologie des Menschen; hrsg. v. Schmidt F; 28. Auflage, Springer Berlin 2000b, 498-502.

Shimono T, Makinouchi K, Yada I, Nose Y (1996): New method of evaluating sublethal damage to erythrocytes by blood pumps. *Artif Organs* 20, 568-571.

Sibrowski W, Cassens U (1998): Effect of storage and preservation on the quality of blood cells. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33, 673-675.

Siegenthaler MP, Martin J, Beyersdorf F (2003): Mechanical circulatory assistance for acute and chronic heart failure: a review of current technology and clinical practice. *J Interv Cardiol* 16, 563-572.

Solen KA, Whiffen JD, Lightfoot EN (1978): The effect of shear, specific surface, and air interface on the development of blood emboli and hemolysis. *Biomed Mater Res* 12, 381-399.

Spillner J, Kopp R, Finocchiaro T, Behbahani M, Rossaint R, Steinseifer U, Behr M, Autschbach R (2009): Assisted circulation: an overview from a clinical perspective. *Biomed Tech (Berl)* 54, 255-267.

Steegers A, Paul R, Reul H, Rau G (1999): Leakage Flow at Mechanical Heart Valve Prostheses: improved washout or increased blood damage? *J Heart Valve Dis* 8, 312-323.

Takahashi T, Williams RJ (1983): Thermal shock hemolysis in human red cells. I. The effects of temperature, time, and osmotic stress. *Cryobiology* 20, 507-520.

Takami Y, Yamane S, Makinouchi K, Glueck J, Nose Y (1997): Mechanical White Blood Cell Damage in Rotary Blood Pumps. *Artif Organs* 21, 138-142.

Tamari Y, Lee-Sensiba K, Leonard EF, Tortolani AJ (1997): Dynamic method for setting roller pumps nonocclusively reduces hemolysis and predicts anterograde flow. *ASAIO J* 43, 39-52.

Tayama E, Shimono T, Makinouchi K, Ohtsubo S, Nakazawa T, Takami Y, Niimi Y, Glueck J, Nosè Y (1997): Reconsideration of total erythrocyte destruction phenomenon. *Artif Organs* 21, 704-709.

Terracciano CM, Miller LW, Yacoub MH (2010) Contemporary use of ventricular assist devices. *Annu Rev Med* 61, 255-270.

Thomas L: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik: Labor und Diagnose; hrsg. v. Thomas L; TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998a, 91-97.

Thomas L: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik: Labor und Diagnose; hrsg. v. Thomas L; TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998b, 488-498.

Thomas L: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik: Labor und Diagnose; hrsg. v. Thomas L; TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998c, 657- 663.

Umezu M, Yamada T, Fujimasu H, Fujimoto T, Ranawake M, Nogawa A, Kijima T (1996): Effects of surface roughness on mechanical hemolysis. *Artif Organs* 20, 575-578.

Vogel P: Untersuchung der Hämolyse und Blutzellschädigung von Schweineblut durch verschiedene Blutpumpen im Modell eines künstlichen Kreislaufes. *Vet. med. Diss.* Berlin 2002.

Waldenberger FR, Pongo E, Meyns B, Flameng W (1995): Left-ventricular unloading with a new pulsatile assist device: the HIA-VAD system and its influence on myocardial stunning. *Thorac Cardiovasc Surg* 43, 313-319.

Weed RE, Reed CF (1966): Membrane Alterations Leading to Red Cell Destruction. *Am J Med* 41, 681.

Wermke R: Leistungsbilanz und Wirkungsgradbestimmung eines Linearantriebs. Tech. Dipl. Hannover 2007.

Wernet P, Giersberg O, Bretschneider HJ, Hagemann I (1968): Faktoren der Koronarperfusion beim entlasteten Herzen. *Thoraxchirurgie* 17, 361-370.

Williams AR (1973): Shear-Induced Fragmentation of Human Erythrocytes. *Biorheology* 10, 303.

Wurzinger LJ. Hydrodynamisch induzierte Plättchenablagerungen an Glasmodellen verzweigter, gekrümmter und verengter Gefäßabschnitte und Speziesunterschiede im Plättchenaggregationsverhalten von Mensch, Rind, Schwein, Schaf, Hund, Kaninchen und Truthahn. Tech. Diss., Aachen 1979.

Wurzinger LJ, Opitz R, Eckstein H (1986): Mechanical bloodtrauma – An overview. *Angeiologie* 38, 81-97.

Yasuda T, Shimokasa K, Funakubo A, Higami T, Kawamura T, Fukui Y (2000): An Investigation of Blood Behavior and Hemolysis in Artificial Organs. *ASAIO J* 46, 527-531.

## 9 Publikationsliste

Auszüge der Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden publiziert in:

Grossmann M <sup>1</sup>, Landrath J <sup>2</sup>, Barbarics B <sup>1</sup>, Holland R <sup>1</sup>, Jüttner W <sup>3</sup>, Schöndube F <sup>1</sup> (2010):

Entwicklung eines neuartigen Pumpprinzips zu Herzunterstützung oder Herzersatz.

Zeitschrift für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgie, 3, 163-168.

<sup>1</sup> Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

<sup>2</sup> Fachgebiet Elektrische Antriebe und Automatisierungstechnik, Fachhochschule Hannover, Hannover

<sup>3</sup> Institut für Industrieinformatik, Fachhochschule Braunschweig/Wolfenbüttel, Braunschweig/Wolfenbüttel

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Dipl.-Phys. F. A. Schöndube und meinem Betreuer Dr. med. Marius Grossmann für Ihre Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Rainer Holland, der mich in den letzten fünf Jahren stets mit Rat und Tat unterstützt hat.