

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

Erste Erfahrungen mit der Micro-Diagonalpumpe Deltastream[®]
der Firma Medos (Helmholtz Institut Aachen) als
linksventrikulärem Herzunterstützungssystem (LVAD) mit
pulsatiler und laminarer Perfusion am Schafsmodell über
sieben Tage.

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Alfred Hans Rudolf Tylla

aus

Neumarkt in der Oberpfalz

Göttingen 2012

Dekan:	Prof. Dr. med C. Frömmel
I. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F.A. Schöndube
II. Berichterstatter:	Prof. Dr. med Zabel
III. Berichterstatterin:	Prof. Dr. rer. nat. Virsik-Köpp
Tag der mündlichen Prüfung:	Montag, den 9. Januar 2012

Gewidmet meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit

Abkürzungsverzeichnis:

ACT	Activated clotting time in Sekunden
AM	Arterieller Mitteldruck
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit in Sekunden
AT III	Antithrombin in %
Ca ²⁺	Calcium in mmol/l
CI	Herzindex
CK	Kreatininkinase in U/I
Cl ⁻	Chlorid in mmol/l
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DP1LT	Diagonalpumpe 1. Lebendtierversuch
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenation
EKG	Elektrokardiogramm
EPTFe-	
Graft	Expandierter und ringverstärkter Polytetrafluoräthylen-Graft
F	Gerinnungsfaktor
freies Hb	Freies Hämoglobin in mg/dl
FS	Verkürzungsfraction
γ GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase in U/I
GLDH	Glutamatdehydrogenase in U/I
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase in U/I
Hst	Serumharnstoff in mg/dl
Hb	Hämoglobin in g/dl
HCO ₃	Standardbikarbonat
HF	Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HL	Hinteres Lager
HTX	Herztransplantation
i. v.	Intravenös
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
K ⁺	Kalium in mmol/l
KG	Körpergewicht
Krea	Serumkreatinin in mg/dl

LAD	Linksatrialdruck
LVAD	Left ventricular assist device (Linksventrikuläres Unterstützungssystem)
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MDP	Micro Diagonalpumpe Deltastream® der Firma Medos
N	Anzahl
Na ⁺	Natrium in mmol/l
NYHA	New York Heart Association
P	Standardabweichung
p.a.	Pro Jahr
paCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidgehalt
paO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
PCW	Pulmonaler Verschlussdruck
	Pondus Hydrogenii (negativer dekadischer Logarithmus der
pH	Wasserstoffionenaktivität)
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PVC	Polyvinylchlorid
RPM	Rounds per minute
RR	Arterieller Blutdruck in mmHg
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SVR	Systemgefäßwiderstand
TAH	Total artificial heart
TAH-t	Temporary total artificial heart
TopT	Troponin T in ng/ml
TPG	Transpulmonale Gradienten
VAD	Ventrikuläre Assist Device
VL	Vorderes Lager
VO ₂ max	Maximale O ₂ -Aufnahme
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZVD	Zentralen Venendruck

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	10
1.1	Herzinsuffizienz	13
1.1.1	Definition	13
1.1.2	Epidemiologie	13
1.1.3	Klinische Erscheinungsformen	14
1.1.4	Stadieneinteilung	14
1.1.5	Grunderkrankungen	16
1.1.5.1	Kardiomyopathien	16
1.1.5.2	Ischämische Herzerkrankungen	17
1.1.5.3	Myokarditis	17
1.1.5.4	Herzklappenfehler	17
1.1.5.5	Herzrhythmusstörungen	17
1.1.5.6	Sonstige Herzerkrankungen	18
1.1.6	Prognose ohne Herztransplantation bei Patienten mit Ruhebeschwerden (NYHA IV)	18
1.1.7	Indikation zur Herztransplantation	18
1.2	Mechanische Kreislaufunterstützung	20
1.2.1	Indikation zur mechanischen Linksherzunterstützung	21
1.2.2	Kontraindikation	21
1.2.3	Wahl des Unterstützungssystems	22
2	Fragestellung	24

3	Methodik	25
3.1	Vorbereitungen für den chirurgischen Eingriff	25
3.2	Operation	25
3.3	Postoperative Phase	28
3.4	Das LVAD-System - Micro Diagonalpumpe Deltastream[®], Medos	30
3.4.1	Funktionsweise der Micro Diagonalpumpe Deltastream [®]	30
3.4.2	Aufbau	31
3.4.3	Neuerungen	32
3.5	Hämodynamische Messungen, MDP- Messwerte, Laborparameter und Blutgasanalysen	33
3.6	Verwendete Versuchstiere	35
3.7	Histologische Auswertung	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Hämodynamische Ergebnisse und MDP-Messwerte	40
4.1.1	Herzfrequenz	40
4.1.2	Arterieller Blutdruck	40
4.1.3	Auswurfleistung der Micro Diagonalpumpe Deltastream [®] (Flow)	42
4.1.4	Drehzahl	43

4.1.5	Elektrische Leistung	44
4.2	Laborparameter	45
4.2.1	Activated Clotting Time	45
4.2.2	Freies Hämoglobin	46
4.2.3	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	47
4.2.4	Fibrinogen	48
4.2.5	Antithrombin III	49
4.2.6	Hämoglobin	50
4.2.7	Glutamatoxalacetattransaminase	51
4.2.8	Glutamatdehydrogenase	52
4.2.9	Gamma-Glutamyltranspeptidase	53
4.2.10	Kreatinin	54
4.2.11	Serumharnstoff	55
4.2.12	Kreatininkinase	56
4.2.13	Troponin T	57
4.3	Histologische Ergebnisse	58
4.3.1	Herz	58
4.3.1.1	Rechter und linker Ventrikel	58
4.3.1.2	Vorhofkanüle	61
4.3.1.3	Aortenkanüle	61
4.3.2	Lunge	61
4.3.3	Leber	62
4.3.4	Milz	62
4.3.5	Niere	62

5	Diskussion	65
5.1	Blutungen	65
5.2	Hämolyse	68
5.3	Thromboembolien	70
5.4	Beurteilung einzelner Organfunktionen	72
5.4.1	Herz	72
5.4.2	Leber	76
5.4.3	Milz	77
5.4.4	Niere	78
6	Zusammenfassung	80
7	Literaturverzeichnis	82
8	Danksagung	91
9	Lebenslauf	93

1 Einleitung

In den westlichen Industrieländern stellt seit Jahren die Herzinsuffizienz eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. Mehr als ein Prozent der Bevölkerung dieser Länder leiden an einer chronischen Herzinsuffizienz. Die Anzahl jährlicher Neuerkrankungen liegt bei 2 bis 12 pro 1000 (Lloyd-Jones et al. 2002, Roger et al. 2004). Das Lebensrisiko, eine Herzinsuffizienz zu erwerben, liegt bei Frauen und Männern über 40 Jahren etwa gleich und zwar durchschnittlich bei 20 Prozent (Lloyd-Jones et al. 2002). Allein in den USA werden circa 550.000 Patienten pro Jahr mit der Diagnose „Herzinsuffizienz“ registriert (Levy et al. 2002). Wie bereits die Framingham-Studie (Kannel et al. 1981, McKee et al. 1971) gezeigt hat, ist die Prognose dieser Erkrankung bei natürlichem Verlauf schlecht und unter der Therapie mit Digitalis und Diuretika mit einer Mortalität von ungefähr 40% in den ersten fünf Jahren nach Auftreten der ersten kardialen Dekompensation behaftet (Kannel et al. 1981, McKee et al. 1971). Eine erstmalige Verbesserung konnte unter Verwendung von ACE-Inhibitoren in der Therapie der Herzinsuffizienz erreicht werden (Pfeffer et al. 1992, The Comensus Trial Study Group 1987, The Solvd Investigators 1991). Neue Konzepte und Prinzipien senkten zunehmend die Mortalität. Hierzu zählt unter anderem die Kombination mit β -Blockern, die eine Blockade der β -Adrenorezeptoren ermöglichen (Packer et al. 1982). Ungeachtet aller Fortschritte in der konservativen Therapie sterben trotzdem jährlich nahezu 287.000 Patienten in den USA an einer Herzinsuffizienz (*Heart and stroke statistical update* 2001). Die orthotope Herztransplantation ist immer noch die effektivste Behandlungsmethode der Herzinsuffizienz im terminalen Zustand, die auch zufriedenstellende Langzeitergebnisse liefert (Kaye 1992). Wegen mangelnder Bereitschaft zur Organspende in der Bevölkerung können in fast allen westlichen Ländern rückläufige Zahlen in der Frequenz der Herztransplantation belegt werden (Young et al. 1994). Dem chronischen Mangel an Organspenden müssen alternative Therapieprinzipien entgegenstehen. Assist Devices, die eine kontinuierliche Unterstützung des Herz-Kreislaufsystems ermöglichen, haben deshalb in den letzten Jahren einen besonderen Stellenwert in der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz eingenommen. Die Indikation zur mechanischen Kreislaufunterstützung ergibt sich bei Patienten, die akut vom Tod durch Herzversagen bedroht sind (unter Ausschöpfung aller anderen therapeutischen Möglichkeiten, wie intraaortale Ballonpumpe und maximaler

medikamentöser Therapie), aber deren Endorganfunktion noch erhalten ist. Die Hauptindikation von Linksherzunterstützungssystemen ist aktuell die Überbrückung der Zeit, bis ein entsprechendes Herz gefunden und transplantiert werden kann („bridge-to-transplant“). Weltweit wurden zahlreiche Systeme als „bridge-to-transplant“ eingesetzt. Mehr als 50 Prozent der betroffenen Patienten konnten bis zur Transplantation nach Hause entlassen werden. Bei einigen mit akuter, fulminanter Myokarditis oder postpartaler Kardiomyopathie wurde nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device eine allmähliche Erholung der Myokardfunktion beobachtet, die auch nach der Explantation anhielt („bridge-to-recovery“). Angesichts der technischen Verbesserung der Systeme ist die Hoffnung gewachsen, Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, für die eine Herztransplantation nicht in Frage kommt, dauerhaft mit einem VAD versorgen zu können. Kontraindikationen, die gegen eine HTX sprechen, sind Tumorleiden, chronische Infekte, eine generalisierte Atherosklerose, Suchtkrankheiten, mangelnde Compliance und die fixierte, pulmonale Hypertonie (Beyersdorf et al. 2005). Das größte Problem für eine HTX ist jedoch der Mangel an Spenderbereitschaft. 2003 konnten in Deutschland 393 Spenderorgane verpflanzt werden. Gleichzeitig verschlechterte sich mit der ansteigenden Wartezeit die Situation der Patienten, so dass immer häufiger mechanische Kreislaufunterstützungssysteme implantiert werden müssen (Beyersdorf et al. 2005).

In der so genannten REMATCH-Studie (Rose et al. 2001) hat man folgenden Ansatz zum ersten Mal kontrolliert prospektiv untersucht: 129 Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz wurden randomisiert und dabei einer optimalen medikamentösen Therapie (n = 61) oder zusätzlich der Implantation eines pulsatilen, elektrisch betriebenen LVAD (Thoratec HeartMate, VE, n = 68) unterzogen. Die 1-Jahres-Mortalität konnte in der LVAD-Gruppe um 48% gesenkt werden (p = 0,002). Nach zwei Jahren waren auch in der LVAD-Gruppe 77% der Patienten verstorben. Das entspricht im Vergleich zur konservativ therapierten Gruppe (2-Jahres-Mortalität 92%) einer nicht signifikanten relativen Mortalitätssenkung von 16%. Haupttodesursache in der konservativen Gruppe war kardiales Pumpversagen. In der LVAD-Gruppe verstarben die meisten Patienten an direkten (LVAD-Defekt) oder indirekten Folgen (Sepsis, Blutung) der LVAD-Implantation. Der Zuwachs an Lebensqualität war in der LVAD-Gruppe größer als bei konservativ behandelten Patienten (Rose et al. 2001). Diese Ergebnisse zeigen, dass bereits heute trotz der hohen Komplikationsrate die mechanische Linksherzunterstützung mit implantierbaren Systemen bei schwerstkranken, herzinsuffizienten Patienten eine therapeutische Option darstellt.

Möglicherweise wird die Implantation eines Assist Device in Zukunft eine echte Alternative zur Herztransplantation darstellen und die medikamentöse Therapie im Stadium der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz ablösen (McCarthy et al. 1994). In den Vereinigten Staaten werden voraussichtlich im Jahre 2010 70.000 Kunstherzen benötigt (Hogness 1991). In der ambulanten dauerhaften Kreislaufunterstützung wurde den univentrikulären Systemen in der Form des linksventrikulären Herzunterstützungssystems eine besondere Aufmerksamkeit zuteil. Ihr Vorteil liegt in einem geringeren OP-Trauma, einer guten technischen Haltbarkeit und einem geringeren perioperativen Blutverlust und sie sind deshalb in besonderer Weise geeignet.

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Laut WHO wird Herzinsuffizienz als verminderte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung definiert (Herold 2004). Dabei ist der Begriff der "Herzinsuffizienz" keine eigenständige Diagnose, sondern bezeichnet ein klinisch-pathophysiologisches Syndrom, das infolge gestörter Funktion des Herzens eine den Stoffwechselbedürfnissen der Körpergewebe entsprechende Pumpleistung nicht oder nur unter erhöhten Füllungsdrücken erbringt. Definitionsgemäß handelt es sich um eine Herzinsuffizienz, wenn:

- a) klinische Symptome einer Herzinsuffizienz (in Ruhe und/ oder während körperlicher Belastung) vorliegen,
- b) objektivierbare Kriterien einer kardialen Dysfunktion (in Ruhe) nachweisbar sind,
- c) sich die Beschwerden aufgrund einer Herzinsuffizienztherapie verbessern (Classen et al. 1998, Scheld et al. 2000).

1.1.2 Epidemiologie

Epidemiologischen Studien zufolge hat sich die Inzidenz der Menschen mit schwerer chronischer Insuffizienz des linken und/ oder des rechten Ventrikels in den letzten 20 Jahren in den westlichen Industrienationen vervierfacht (Wittels et al. 1990). Dies lässt sich auf die verbesserte Therapie des akuten Myokardinfarktes durch Lyse, perkutane transluminale Coronarangioplastie und die aortokoronare Myokardrevaskularisation zurückführen (Wittels et al. 1990). Außerdem spielt in diesem Zusammenhang auch die demographische Entwicklung eine wesentliche Rolle. Die Zahl der Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz wird in den westlichen Ländern auf 1% der Bevölkerung geschätzt (Hogness 1991, Levy D et al. 2002, O'Connell et al. 1992). Davon entfallen auf Deutschland mindestens 800.000 Erkrankungen. Die Inzidenz in unserem Land

beträgt ca. 100.000 p.a., die Todesfälle wegen chronischer Herzinsuffizienz liegen bei ca. 80.000 p.a. (Mehta et al. 1994).

1.1.3 Klinische Erscheinungsformen

Man unterscheidet:

- Akute und chronische Herzinsuffizienz,
- Linksherz-, Rechtsherz- und Globalinsuffizienz,
- Herzinsuffizienz mit im Vordergrund stehendem Rückwärts- oder Vorwärtsversagen,
- Herzinsuffizienz mit erniedrigtem oder erhöhtem Herzzeitvolumen.

Ursachen der Herzinsuffizienz ohne primäre Myokardinsuffizienz sind übermäßige Druckbelastung, übermäßige Volumenbelastung, diastolische Füllungsbehinderung oder Herzrhythmusstörung. Auslöser der Herzinsuffizienz mit primärer Myokardinsuffizienz ist eine regionale oder eine globale Myozytenschädigung (Scheld et al. 2000).

1.1.4 Stadieneinteilung

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wird allgemein anhand einer 1964 von der New York Heart Association (NYHA) eingeführten Klassifikation beurteilt. (Roskamm und Reindell 1989) Man unterscheidet vier Stadien. Dies entspricht annähernd der pathophysiologisch-hämodynamischen Stadieneinteilung der kardiovaskulären Funktionsbeeinträchtigung nach Roskamm und Reindell (Tabelle 1) (Roskamm und Reindell 1989).

Klasse	Klinischer Befund	Hämodynamischer Befund
I	Keine Beschwerden bei normaler Belastung	Erhöhte Füllungsdrücke unter Belastung Normales Herzzeitvolumen
II	Keine Beschwerden in Ruhe und bei leichter Belastung, aber bei normaler Belastung	Erhöhte Füllungsdrücke bereits in Ruhe Normales Herzzeitvolumen
III	Keine Beschwerden in Ruhe, aber bei leichter Belastung	Normales Herzzeitvolumen, jedoch unzureichender Anstieg unter Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe, Verstärkung bei leichter Belastung	Erniedrigtes Ruheherzzeitvolumen

Tabelle 1: **NYHA-Stadieneinteilung**

Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach den klinischen Kriterien der New York Heart Association und den hämodynamischen Kriterien von Reindell und Roskamm. Die klinischen und hämodynamischen Stadien können im Einzelfall voneinander abweichen.

1.1.5 Grunderkrankungen

1.1.5.1 Kardiomyopathien

Seit 1995 definiert die WHO Kardiomyopathien als Myokarderkrankungen, die mit einer Herzfunktionsstörung einhergehen (Richardson et al. 1996). In der WHO-Klassifikation werden folgende Kardiomyopathien unterschieden:

- Dilatative Kardiomyopathie
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Restriktive Kardiomyopathie
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- Spezifische Kardiomyopathie (u.a. ischämische Kardiomyopathie)
- Unklassifizierbare Kardiomyopathie.

1.1.5.2 Ischämische Herzerkrankungen

Die Pumpfunktionsstörung ist auf das infarktgeschädigte Myokard zurückzuführen, bedingt durch eine Stenosierung oder durch einen Verschluss eines oder mehrerer Herzkranzgefäße. Die Atherosklerose stellt die zugrunde liegende Erkrankung dar, deren Genese multifaktoriell ist. Infolge einer Gewebszunahme in der Intima der Arterie kommt es zu einer exzentrischen Lumeneinengung. Die Gewebszunahme beruht auf einer Ansammlung von Lipiden, die entweder intrazellulär in Schaumzellen oder extrazellulär die Plaque vergrößern. Von glatten Muskelzellen produziertes Kollagen lässt die Plaque weiter wachsen und verstärkt damit die Lumeneinengung. Die Läsion kann einreißen und das Gefäß thrombotisch verschließen und schließlich zum Herzinfarkt führen.

1.1.5.3 Myokarditis

Die Entzündung des Myokards führt zu einer Pumpfunktionsstörung des Herzens. Das klinische Erscheinungsbild ist häufig durch einen plötzlichen Beginn der Herzinsuffizienz mit Rhythmusstörungen sowie von einer vorausgegangenen grippeähnlichen Erkrankung gekennzeichnet.

1.1.5.4 Herzklappenfehler

Bei fortgeschrittener Herzklappenerkrankung mit Volumenüberlastung der linken Herzkammer (Aortenklappeninsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz) oder Drucküberlastung der linken Herzkammer (Aortenstenose) kann es zu bleibenden Schäden des Myokards kommen. Sie können sich auch nach Behebung der Ursache durch Klappenersatz nicht mehr zurückbilden.

1.1.5.5 Herzrhythmusstörungen

Für das Auftreten des so genannten plötzlichen Herztodes sind vorrangig die ventrikulären Tachyarrhythmien verantwortlich. 30% bis 50% der Todesfälle bei herzinsuffizienten Menschen sind darauf zurückzuführen. Man muss dabei trennen zwischen ventrikulären Tachyarrhythmien und Kammerflimmern. Beim Kammerflimmern kann der Ursprungsort der Rhythmusstörungen nicht lokalisiert werden, so dass kein direkter Zugriff möglich ist. Kammertachykardien treten meist auf dem Boden so genannter kreisender Erregungen auf. Ursprungsort der Arrhythmien scheint die Übergangszone zwischen gesundem Gewebe und Narbengewebe zu sein.

1.1.5.6 Sonstige Herzerkrankungen

Eine Herztransplantation kann erforderlich sein bei Herztumoren und einer nicht anders behandelbaren Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit (Scheld et al. 2000).

1.1.6 Prognose ohne Herztransplantation bei Patienten mit Ruhebeschwerden (NYHA IV)

Die mittleren 1-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten dieser Patienten im Stadium NYHA IV unter optimaler medikamentöser Therapie betragen zwischen 60% bzw. 30%, bei Versagen der etablierten konventionellen Therapie 50% bzw. 10% (McKee et al. 1971, O'Connell et al. 1992, Stevenson et al. 1990, Swedberg 1987, Young et al. 1994).

1.1.7 Indikation zur Herztransplantation

Die Indikation zur HTX ist grundsätzlich gegeben bei einer irreversiblen Herzerkrankung im Endstadium (NYHA IV) mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von sechs bis zwölf Monaten. Voraussetzungen sind:

- Erfolglos ausgeschöpfte medikamentöse Behandlung
- Erfolglose operative Maßnahmen, die nicht zur Verbesserung des funktionellen Status führten
- Erfolglose Maßnahmen zur Organerhaltung.

Die derzeitige Indikationsstellung basiert auf einer Kombination klinischer Kriterien:

In der Anamnese findet man die Angabe Ruhedyspnoe, welche bei geringer Anstrengung verstärkt wird (NYHA-Stadium IV), sowie eine Progredienz trotz optimierter Therapie. Der körperliche Untersuchungsbefund zeigt häufig Symptome des Low-output-Syndroms wie z.B. Kaltschweißigkeit, schneller, flacher Puls, Linksherzdekompensation (3. Herzton, feuchte Rasselgeräusche) und Rechtsherzdekompensation (Jugularvenenprominenz, Lebervergrößerung, Ikterus, Aszites, Ödeme). Laborchemisch typisch sind eine Serum-Natrium-Erniedrigung, (Lee und Packer 1986) Noradrenalin-Erhöhung, (Chon et al. 1984) Erhöhung des atrialen

natriuretischen Peptides (Gottlieb et al. 1992) als Zeichen der Aktivierung der neurohormonalen Regulationssysteme, eine Bilirubin-Erhöhung als Zeichen der durch die Linksherzinsuffizienz verursachten Rechtsherzinsuffizienz und eine Serum-Kreatinin-Erhöhung als Zeichen eines durch niedrigen arteriellen Perfusionsdruck verursachten prärenalen Nierenversagens. Das EKG zeigt häufig komplexe, refraktäre ventrikuläre Arrhythmien. Im Echokardiogramm findet sich ein linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser > 75 mm und ein linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser > 65 mm (Lee et al. 1993) sowie eine Verkürzungsfraction $< 15\%$. Typisch sind auch Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die Röntgen-Thorax-Aufnahme liefert in der Regel einen Herz-Thorax-Quotienten $> 0,55$, verbreiterte Oberlappenvenen als Zeichen der pulmonalvenösen Druckerhöhung, eine Verbreiterung der zentralen Pulmonalarterien als Ausdruck der pulmonalarteriellen Druck- und Widerstandserhöhung sowie Stauungszeichen mit Kerley-B-Linien.

Die hämodynamischen Grenzwerte, die über einen Rechtsherz-Einschwemmkatheter ermittelt werden, liegen beim Herzindex < 2 l/min/m², beim linksventrikulären enddiastolischen Druck > 20 mmHg und beim zentralen Venendruck > 15 mmHg. Die Linksherzkatheterisierung zeigt eine Auswurfraction des linken Ventrikels, die häufig $< 20\%$ liegt (Keogh et al. 1988). Eine fixierte Erhöhung des Pulmonalgefäßwiderstandes (PVR) > 4 WU ist als eine Kontraindikation für eine Transplantation anzusehen. Vereinzelt wird auch dem transpulmonalen Gradienten Bedeutung beigemessen. Sein Grenzwert für eine Transplantation wird mit 15 mmHg angegeben (Scheld et al. 2000). Die Funktionsdiagnostik zeigt eine maximale O₂-Aufnahme $< 10-14$ ml/kg/min (Kappler et al. 1986, Likoff et al. 1987, Mancini et al. 1991, Unverfehrt et al. 1984).

1.2 Mechanische Kreislaufunterstützung

Die Herztransplantation ist das Mittel der Wahl zur Behandlung von Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz, wenn optimale medikamentöse Therapien und operative Maßnahmen erfolglos verlaufen sind (Scheld et al 1996). Einerseits nimmt die Anzahl der Patienten im terminalen Stadium der Herzinsuffizienz und damit die Anzahl der Patienten auf den Herztransplantationswartelisten zu. Andererseits stagniert die Zahl der zur Verfügung stehenden Spenderherzen. Diese zunehmende Diskrepanz hat in vielen der weltweit mehr als ca. 300 Herztransplantationszentren zu einer wachsenden Anzahl von Wartelistenpatienten geführt, die einer mechanischen Überbrückung bedürfen, um nicht vor einer Transplantation zu versterben (Chon et al. 1984). Epidemiologischen Berechnungen zufolge werden im Jahre 2010 bis zu 70.000 Menschen allein in den USA einer chronischen Unterstützung bedürfen (Hogness 1991, McCarthy et al. 1994, McCarthy und Sabik 1994).

Der Ersteinsatz eines Unterstützungssystems als Überbrückung zur Herztransplantation gelang 1969 D. A. Cooley (Cooley et al. 1969), danach 1978 J. C. Norman (Norman et al. 1978) und als elektrisch angetriebenes System P. M. Portner 1985 (Portner et al. 1985). Im Verlauf konnten in der Verwendung von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen eine Reihe von Erfahrungen gesammelt werden, die zeigten, dass die Überlebenschancen mit Herztransplantation nach einer Überbrückungsbehandlung ähnlich hoch sind wie bei einer Herztransplantation ohne vorherige Überbrückungsbehandlung (Chon et al. 1984, Frazier et al. 1994, Kormos et al. 1994, Murali 1999, Poirier 1999, Ramasamy und Portner 1993, Tjan et al. 1999). Mögliche Erklärungen sind eine vollständige Erholung der dysfunktionellen Organe, Bluttransfusionen, verbesserter Umgang mit Spenderorganen und verbesserte mentale Vorbereitung auf die Transplantation (Deng et al. 1998).

1.2.1 Indikation zur mechanischen Linksherzunterstützung

Ist die Pumpfunktion des insuffizienten Herzens auch unter maximaler medikamentöser Behandlung nicht zu stabilisieren, wird die Indikation zur Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems diskutiert. Dies kann sowohl bei einem Patienten der Fall sein, der bereits auf einer Warteliste zur Herztransplantation steht, als auch bei einem Patienten, der notfallmäßig zur Herztransplantation vorgestellt wird.

Als standardisierte Indikationskriterien zur Linksherzunterstützung bedient man sich hämodynamischer Grenzwerte. Allgemein akzeptiert sind dabei ein Herzindex < 2 l/min/m², ein Systemgefäßwiderstand > 199100 dynsxcm⁻⁵, ein Linksatrialdruck > 20 mmHg, ein arterieller Mitteldruck $< 60-70$ mmHg, ein pulmonaler Verschlussdruck > 20 mmHg und eine Urinausscheidung < 20 ml/h unter optimiertem medikamentösem Management, unter einem metabolischen Gleichgewicht und unter intraaortaler Ballonpumpe.

Als Grunderkrankungen werden anerkannt:

- Dilatative Kardiomyopathie
- Konservativ chirurgisch nicht (weiter) angehbares erworbenes oder angeborenes Herzvitium
- Ischämische Kardiomyopathie,
- Akuter Myokardinfarkt
- Akute Myokarditis
- Postkardiotomieversagen
- Akutes Transplantatversagen (Scheld et al. 2000).

1.2.2 Kontraindikation

Prinzipielle Kontraindikationen finden sich nur wenige. Allerdings ist eine systemische Infektion und eine schwere Gerinnungsstörung eine absolute Kontraindikation zur Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung. Ähnlich wie bei der Herztransplantation stellen chronische und irreversible Nieren-, Leber- und Lungenerkrankungen, fortgeschrittene zentrale oder periphere Arteriosklerose, metastasierende Malignome, irreversible pulmonale Widerstandserhöhung und hohe Antikörpertiter vor allem dann eine Kontraindikation dar, wenn die Unterstützung als

Überbrückung zur Herztransplantation vorgenommen werden soll. In naher Zukunft allerdings könnte ein linksventrikuläres Unterstützungssystem in diesen Fällen als Alternative zur Herztransplantation realistisch erscheinen. Weitere Risikofaktoren können Alter über 42 Jahren, weibliches Geschlecht, vorangegangene Herzoperationen, sowie erhöhte Harnstoffkonzentrationen im Blut sein (Farrar 1994, Farrar et al. 1990). Zu bedenken bleibt auch, dass die Ergebnisse bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, z.B. bei großem Herzinfarkt, prognostisch schlechter sind (Deng et al. 1998, Schmid et al 1998).

1.2.3 Wahl des Unterstützungssystems

Die Auswahl des Systems ist abhängig von der Indikation bzw. Zielsetzung der Überbrückungsmaßnahme. Ohne näher auf die unterschiedlichen Systeme eingehen zu wollen, ist zu beachten, ob

- a) eine Überbrückung bis zu einer Herztransplantation („bridge to transplantation“),
- b) eine Überbrückung bis zur Erholung des eigenen Herzens, („bridge to recovery“),
- c) eine Überbrückung bis zur Implantation eines Langzeitunterstützungssystems („bridge to bridge“) oder
- d) eine dauerhafte Langzeitunterstützung erfolgen („destination therapy“) soll (Scheld et al. 2000).

Zu den Kurzzeitsystemen zählen die IABP (intraaortale Ballonpumpe), die Hemopumpe und die ECMO. Zur Langzeitunterstützung werden VAD genutzt. Das Anwendungsspektrum der VAD's erstreckt sich über einen extra- als auch einen intrakorporalen Einsatz der Unterstützungssysteme. Zu den implantierbaren linksventrikulären Systemen stehen als LVAD's Novacor (Banayosy et al. 2002), World Heart Corp., Ottawa, Kanada, (Portner 1993) HeartMate, Thermo-Cardio-Systems, Woburn, MA, MicroMed/DeBakey Houston, TX (Wieselthaler et al. 2000) zur Verfügung. Die parakorporalen Systeme z.B. Thoratec, Thoratec Lab. Corp, Berkeley, CA, (Farrar 1994) Medos[®], Helmholtz Institut, Aachen (Weyand et al. 1998) können

dagegen als links-, rechts- oder biventrikuläres Unterstützungssystem eingesetzt werden.

Das Kunstherz im engeren Sinne, d.h. ein komplett implantierbares biventrikuläres System, hatte aufgrund hoher Komplikationsraten bis vor wenigen Jahren keinen nennenswerten klinischen Stellenwert erreicht (De Vries 1988, Joyce et al. 1986). Das einzig von FDA und CE zugelassene temporäre vollständige Kunstherz im klinischen Einsatz ist eine Weiterentwicklung des Kunstherzens Javrik 7[®] und wird als CardioWest[®] der Firma Syncardia bezeichnet. Das System besteht aus zwei Polyurethankammern, wird intrathorakal platziert und von außen über einen Druckluftkompressor angetrieben. Im Vergleich zu anderen VAD's kann das CardioWest[®]- TAH-t eine Blutmenge von bis zu 9,5 Liter pro Minute in den Kreislauf befördern. Es wurde bisher mehr als 650 Patienten erfolgreich implantiert und findet Anwendung als „bridge to transplantation“ (Arusoglu et al. 2004, Copeland et al. 2004).

2 Fragestellung

Diese Versuchsreihe verfolgt das Ziel, erste Erfahrungen über den Betrieb und die Auswirkung auf die Organfunktion der Micro Diagonalpumpe Deltastream[®] der Firma Medos als Links-Herz-Unterstützungspumpe am Schafsmodell zu sammeln. Da diese Blutpumpe bereits für einen 24-stündigen Einsatz beim Menschen als Herz-Unterstützungssystem zugelassen (CE 0123) und eingesetzt worden ist, soll in dieser Arbeit die dauerhafte Funktionsfähigkeit über sieben Tage am Schaf getestet und untersucht werden. Dafür wurden in dieser Arbeit acht Versuchsdurchführungen verwirklicht, wobei sowohl der pulsatile als auch der laminare Antriebsmodus der Micro Diagonalpumpe Deltastream[®] bei Teilentlastung des Herzens Anwendung fand. Die folgende Arbeit soll erste Erfahrungen mit der MDP als linksventrikulärem Herzunterstützungssystem am Schafsmodell über sieben Tage aufzeigen.

3 Methodik

3.1 Vorbereitungen für den chirurgischen Eingriff

Der gesamte operative Eingriff erfolgt unter Narkose. Etwa eine Stunde präoperativ erhält das Schaf eine Antibiose mit Sulbactam (Combactam[®]) (0,5 bis 1 ml /kg KG i.m.), einem Betalactamaseinhibitor. Noch im Stall wird das Tier mit einer intramuskulären Gabe von 3 ml Xylazin (Xylacin[®]) 2% (1 mg/kg KG i.v.) und 8 ml Ketamin (Ketamin Ratiopharm[®]) 10% (10 mg/kg KG i.v.) prämediziert und nach Kannülierung einer peripheren Vene mit Barbiturat i.v. narkotisiert. Im Anschluss erfolgt die Intubation und Dauerbeatmung mit Gabe von Sauerstoff und Isofluran (Ø 0,4 Vol%). Zur Analgesie wird Fentanyl (Fentanyl[®]) (5 µg/kg KG i.v.) verabreicht. Zusätzlich wird eine Pansensonde gelegt. Die postoperative Schmerztherapie besteht in der intravenösen Applikation von Buprenorphin (Temgesic[®]), Carprofen (Rimadyl[®]) und Flunixin-Meglumin (Finadyne[®]).

3.2 Operation

Das Schaf wird zunächst in Rechtsseitenlage positioniert und ausreichend geschoren. Die lokale Desinfektion erfolgt mit Braunoderm (Braunoderm[®]) und die entsprechenden Hautareale werden steril abgedeckt. An der linken Halsseite wird unter sterilen Bedingungen ein arterieller Zugang (A. carotis) in Seldingertechnik zur intra- und postoperativen kontinuierlichen Blutdruckmessung und Blutgasanalyse und ein venöser Zugang (V. jugularis externa) zur Volumensubstitution, zur systemischen Antikoagulation und Medikamentengabe gelegt, subkutan zum Widerrist geführt und dort ausgeleitet (siehe Abbildung 1).

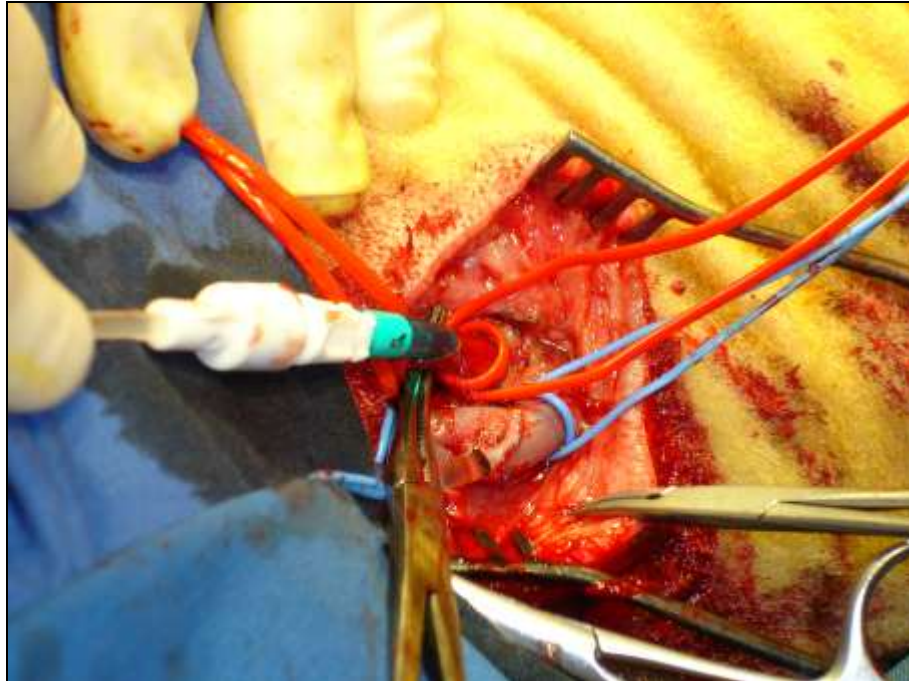


Abb. 1: **Zugänge**

Präparation der A. carotis communis sowie der V. jugularis interna. Arterieller (roter Vessel Loop) und venöser (blauer Vessel Loop) Zugang an der linken Halsseite

Unter sterilen Bedingungen wird eine standardisierte laterale Thorakotomie im vierten Intercostalraum links durchgeführt. Nach Eröffnung des Perikards wird eine Medos[®] 32 French Vorhofkanüle (venöse Kanüle) über das linke Herzohr in den linken Vorhof implantiert (siehe Abbildung 2) und nach Fixierung sorgfältig entlüftet. 5000 IE Heparin werden anschließend in diese venöse Kanüle appliziert, die dann das Blut über einen Polyvinylchloridschlauch ($\frac{3}{8}$ Zoll) durch die Thoraxwand zur Pumpe leitet, welche außerhalb auf dem Thorax fixiert wird. Im Anschluss wird ein hochflexibler, expandierender und ringverstärkter Polytetrafluoräthylene-Graft (EPTFe-Graft - arterielle Kanüle) mit einem Durchmesser von 10 mm in Form einer End-Seit-Anastomose an die Aorta descendens angenäht und mit Hilfe eines Perikardstreifens unterstützt (siehe Abbildung 3). An dieser Anastomose befindet sich ein PVC-Schlauch (= Anschlusskanüle mit $\frac{3}{8}$ Zoll – hier erfolgt ebenfalls eine sorgfältige Entlüftung und Applikation von 5000 IE Heparin), der durch die Thoraxwand zur Pumpe verläuft und in der das Blut von der Pumpe zur Aorta gepumpt wird. Im Bereich der Ausleitungen durch die Thoraxwand sind die Kanülen mit Hilfe eines Dacrongewebes umgeben um mögliche Umgebungsreaktionen zu minimieren. Nachdem beide Kanülen im Thorax implantiert und fixiert wurden, kann außerhalb des Thorax die Micro Diagonalpumpe angeschlossen und entlüftet werden. Danach wird eine Thoraxdrainage im linken

Brustkorb plaziert. Die Steuerung der Pumpe, das hämodynamische Monitoring und die Gabe von Medikamenten erfolgen extern. Zuletzt wird die Thorakotomie schichtweise verschlossen und die Thoraxdrainage unter Sog angeschlossen.

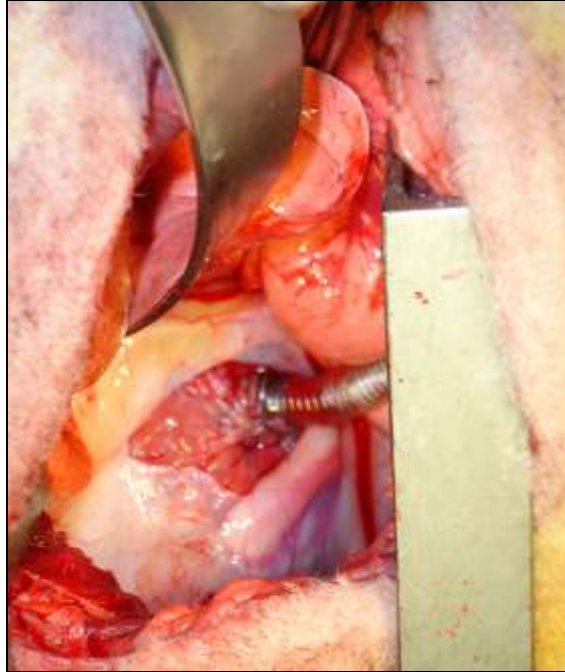


Abb. 2: **venöse Kanüle**
Implantation einer Vorhofkanüle (Medos® 32 French) im linken Vorhof

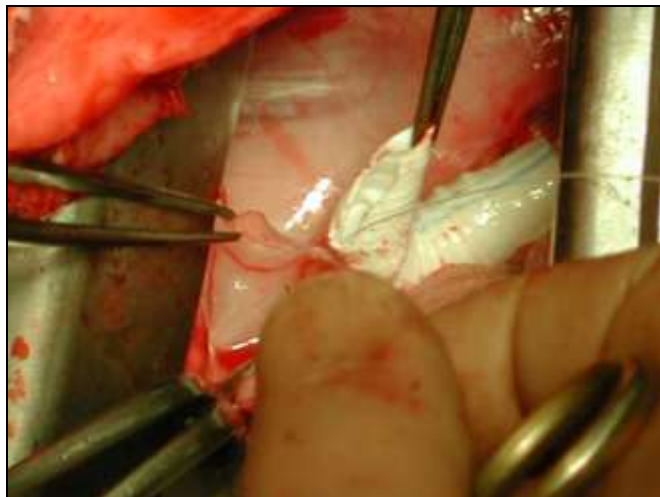


Abb. 3: **arterielle Kanüle**
EPTFe-Graft (Ø 10mm) wird mittels Perikardgewebe und Goretex-Faden in Form einer End-Seit-Anastomose an die Aorta descendens angenäht.



Abb. 4: **EPTFe-Graft**
EPTFe-Graft (Ø 10mm) an der Aorta descendens anastomosiert

3.3 Postoperative Phase

Nach der Operation wird die Narkose ausgeleitet, das Tier extubiert und die Pansensonde entfernt. Für die weitere Überwachung während der siebentägigen Versuchsdauer dient ein Spezialkäfig (siehe Abbildung 5), in dem das Tier behandelt, transportiert und untersucht werden kann. Das Schaf hat darin ausreichend Platz zum Stehen oder Liegen und jederzeit Zugang zu Futter und Wasser. Das Umdrehen des Tieres wird durch eine verstellbare Seitenwand verhindert.

Postoperativ erfolgen eine intensivmedizinische Überwachung sowie regelmäßige veterinärmedizinische Untersuchungen. Die Überwachungen verlaufen täglich 24-stündig während der kompletten Versuchsdauer. Eine antibiotische Abdeckung erfolgt mittels Betalactamaseinhibitor Sulbactam (Combactam[®]), das bereits vor der Operation und während der gesamten Versuchsdauer appliziert wird.

Eine ausreichende Analgesie ist notwendig, um den postoperativen Wundschmerz zu minimieren und die damit verbundene Atemdepression zu vermeiden sowie das Allgemeinbefinden und damit auch die Futteraufnahme zu verbessern. Dem Schaf wird als Schmerzmediation Buprenorphin (Temgesic[®]), Carprofen (Rimadyl[®]) und Flunixin-Meglumin (Finadyne[®]) über mindestens drei Tage, bei Bedarf auch länger, verabreicht.

Die Blutgerinnung muss wegen der notwendigen Antikoagulation engmaschig kontrolliert werden. Die Antikoagulation wird durch Infusion einer Heparin-Kochsalzlösung in Abhängigkeit und unter ständiger Kontrolle der ACT (Zielbereich der ACT: 170 - 190 sec.) aufrechterhalten.



Abb. 5: Spezialkäfig

In diesem Käfig wird das Schaf während der sieben Tage intensivmedizinisch überwacht.

Nach sieben Tagen wird das Tier durch die Applikation einer Überdosis Nichtbarbiturate (Ketamin (Ketamin ratiopharm®)) und mit einer anschließenden Überdosis Kalium (50 ml) intravenös euthanasiert. In der anschließenden Sektion werden das Herz, das Gehirn sowie die parenchymatösen Organe zur weiteren histologischen Untersuchung entnommen. Bei Auftreten nicht beherrschbarer Komplikationen (z. B. Blutung, Infektion) erfolgt die Euthanasie vorzeitig.

3.4 Das LVAD-System - Micro Diagonalpumpe Deltastream[®], Medos

1.4.1 Funktionsweise der Micro Diagonalpumpe Deltastream[®]

Die Micro Diagonalpumpe Deltastream[®] der Firma Medos (Helmholtz Institut Aachen) ist eine diagonal durchströmte Kreislumpumpe mit einem rotierenden elektromechanischen Antrieb, die einen pulsatischen und einen nichtpulsatischen Antrieb ermöglicht. Obwohl diese Pumpe intrakorporal implantiert werden kann, wird sie in dieser Versuchsreihe extrakorporal platziert, um eine visuelle Kontrolle der Pumpe zu ermöglichen. Als Assist-Device arbeitet die MDP parallel zum natürlichen Herzen und fördert im Betrieb je nach Anforderung zwischen 1 und 3 l/min bei Teillastung des Herzens und bis zu 7 l/min bei Vollentlastung des Herzens bei einem physiologischen Gegendruck von ca. 100 mmHg. Mit Hilfe einer Vorhofkanüle wird das Blut über einen PVC-Schlauch ($\frac{3}{8}$ Zoll) vom linken Vorhof im Bereich des linken Herzohres zur Unterstützungspumpe transportiert. Von dort aus leitet die MDP das Blut mit Unterstützung eines rotierenden Impellers über einen weiteren PVC-Schlauch ($\frac{3}{8}$ Zoll) in die Aorta descendens (siehe Abbildung 6). Auf diesem Weg wird der linke Ventrikel umgangen und dadurch unter Mithilfe der Diagonalpumpe der große Kreislauf unterstützt. Ein Steuergerät versorgt die Diagonalpumpe über eine Kabelanbindung mit Strom, über das man die Drehzahl der Pumpe einstellt und die elektrische Leistung, den Fluss und den aufgebauten Druck des LVAD's kontrolliert.

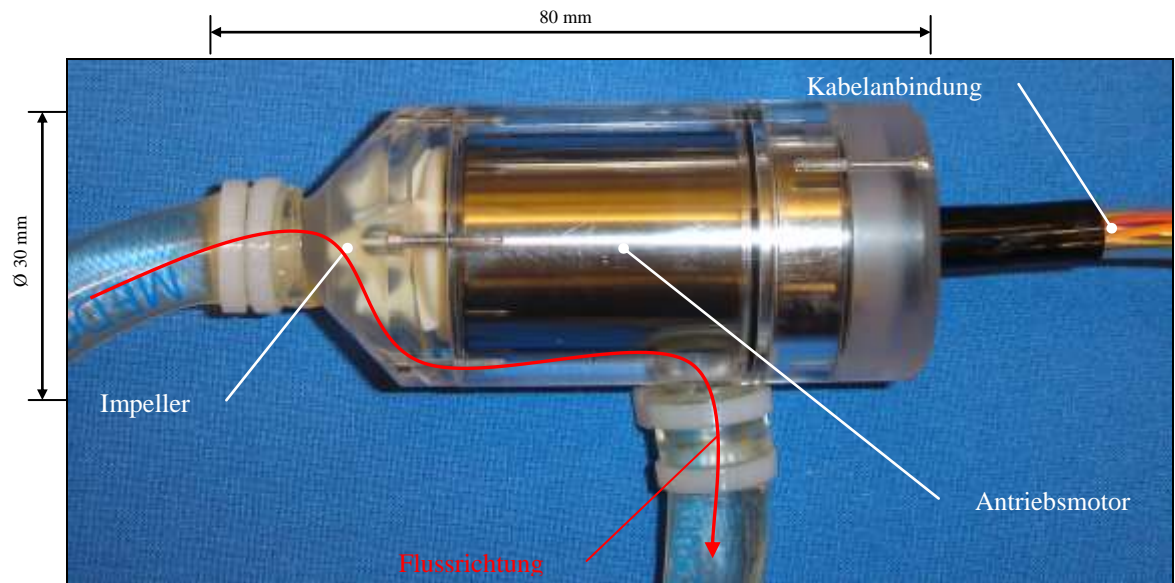


Abb. 6: **Micro Diagonalpumpe Deltastream®**
Links: Einlass mit PVC-Schlauchanschluss für Vorhofkanüle
Mitte unten: Auslass mit PVC-Schlauchanschluss für Aorta descendens (EPTFe-Graft)
Rechts: Kabelanbindung zum Steuergerät

1.4.2 Aufbau

Das Linksherzunterstützungssystem Deltastream ist aus mehreren Einzelkomponenten zusammengesetzt. Am Einlass der Pumpe befindet sich ein lagerfreies, diagonal beschaukeltes Schaufelrad (rotierender Impeller), das mit Hilfe eines Magnetlagers durch einen elektromechanischen Motor angetrieben wird. Der Motor selbst ist von einer Titanhülse und Polycarbonat umgeben. Stromabwärts wird das Blut über einen zylindrischen Ringkanal geleitet, in dem sich der Antriebsmotor befindet. Dadurch kann die Motorwärme durch den Blutstrom effektiv abgeführt werden, was gleichermaßen eine weltweit einzigartige Besonderheit des MDP-Systems darstellt. Die geringe Baugröße (30x80 mm und \varnothing 30 mm) und das geringe Füllvolumen von nur ca. 30 ml führt zu einem außerordentlich geringen Gesamtvolumen, das einen patientennahen Einsatz und die Reduktion der gesamten Fremdoberfläche erlaubt und somit auch das potentielle thrombotische Risiko reduziert.

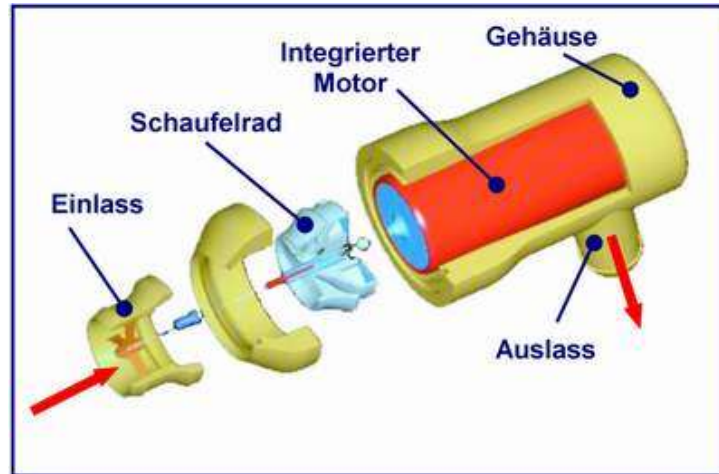


Abb. 6: Einzelkomponenten der Micro Diagonalpumpe Deltastream[®], Medos

1.4.3 Neuerungen

Im Vergleich zu den bereits verwendeten LVAD's bietet die Micro Diagonalpumpe Deltastream[®] aufgrund ihrer geringen Größe und des geringeren Gewichts die Möglichkeit, das System intrathorakal zu platzieren und ist dadurch für die „Minimal Invasive Chirurgie“ im Besonderen geeignet. Die Langzeitfähigkeit eines LVAD-Systems ist für den Dauereinsatz am Patienten von großer Bedeutung. Dies wird im Rahmen der Forschungs- und Entwicklungsarbeiten neben den Anforderungen an Bioverträglichkeit und Funktionssicherheit vor allem durch die mechanischen und biokompatiblen Eigenschaften der Rotorlagerung gewährleistet. Im Rahmen der Entwicklungsarbeiten der MDP wurde, basierend auf dem Ausgangsdesign mit mechanischen Rotorlagern, ein neues Pumpendesign entwickelt, das für mittelfristige und langfristige VAD-Applikationen Einsatz finden soll. Das erste Design der MDP als Ausgangspunkt der Entwicklungsarbeiten ist in Abbildung 7 zu sehen. Neben dem oben genannten Antriebskonzept kennzeichnet sich dieses Design durch den Einsatz von mechanischen Gleitlagern zur Fixierung des Schaufelrades. Die hintere Lagerung stützt das Laufrad gegen axiale Lasten, während das vordere Lager das Schaufelrad in radialer Richtung stabilisiert. Im Rahmen von in-vivo-Tierstudien zeigte sich bei einigen Versuchen eine Thrombenablagerung im vorderen Lagerbereich. Dies war vor allem auf die Strömungsbehinderung durch die stationären Lagerteile im Einlassbereich der

Pumpe zurückzuführen. Daraufhin wurde das mechanische Lager durch eine Magnetlagerung ersetzt (siehe Abbildung 8), was in dieser Arbeit Verwendung fand.

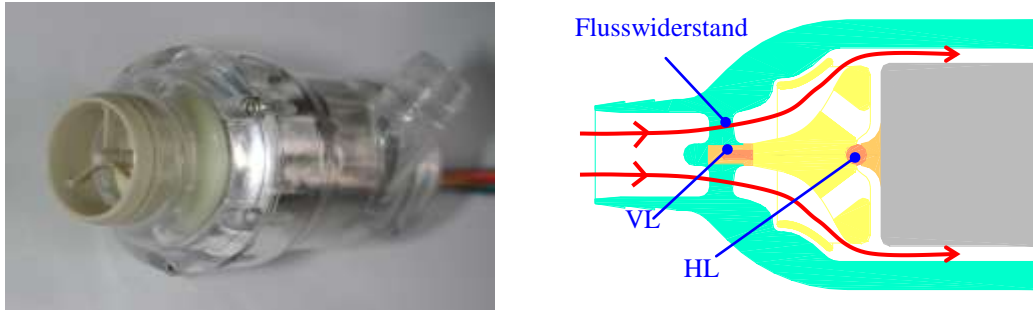


Abb. 7: Altes Design: mechanisches Gleitlager

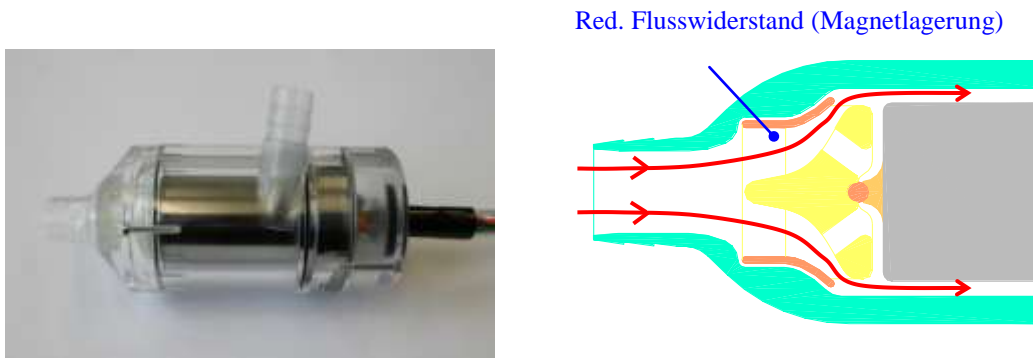


Abb. 8: Neues Design: Magnetlager ohne mechanische Lagerung

1.5 Hämodynamische Messungen, MDP-Messwerte, Laborparameter und Blutgasanalysen

Über einen arteriellen Katheter, der intraoperativ in die Arteria carotis externa eingeführt wurde, erfolgte eine kontinuierliche Blutdruckmessung und Blutgasanalyse während der Versuchsreihe. Im Bereich der zuführenden Kanüle konnte mit Hilfe eines visuellen Sensors die Auswurfleistung der Micro Diagonalpumpe Deltastream[®] nm in l/min überwacht und dokumentiert werden. Über den venösen Zugang im Bereich der Vena jugularis externa wurde Blut zur Laboranalyse gewonnen, das einmal täglich

abgenommen worden ist. Intra- und postoperativ hat man das Versuchstier zusätzlich mit Hilfe eines EKG-Monitorings überwacht. Arterielle Blutgasanalysen wurden mehrmals, sowohl tagsüber als auch nachts, durchgeführt. Die Bestimmung der arteriellen Blutgasanalysen erfolgte mit Standard-Blutgas-Elektroden und standardisierten Blutgasanalysegeräten (ABL 505; Radiometer, Kopenhagen, Dänemark und RapidLab 865; Bayer; Leverkusen, Deutschland).

Folgende Werte sind bestimmt worden:

Hämodynamische Parameter und MDP-Messwerte:

- Herzfrequenz
- Arterieller Blutdruck
- Auswurfleistung
- Drehzahl
- Elektrische Leistung

Gerinnungsparameter:

- Activated clotting time mit Heparinmedikation (25.000 IE) (ml/h)
- Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
- Fibrinogen
- Antithrombin

Blutbild:

- Hämoglobin
- Freies Hämoglobin

Leberfunktionsparameter:

- Glutamatoxalacetattransaminase
- Glutamatdehydrogenase
- Gamma-Glutamyltranspeptidase

Nierenfunktionsparameter:

- Serumkreatinin
- Serumharnstoff

- Elektrolyte

Sonstige Parameter:

- Kreatininkinase
- Troponin T

Der arterielle Sauerstoffgehalt, der arterielle Kohlenstoffdioxidgehalt, die arterielle Sauerstoffsättigung, der pH-Wert und das Standardbikarbonat sind protokolliert worden.

1.6 Verwendete Versuchstiere

Zur Evaluation neuer Therapieverfahren mittels Tierversuchsstudien ist ein geeignetes Modell erforderlich. Für endovaskuläre Fragestellungen liegen bei der Spezies Schaf, Kaninchen, Kalb, Hund und Schwein zahlreiche Erfahrungen vor (Höhle 2000).

Folgende Voraussetzungen müssen bei Verwendung der Tiermodelle erfüllt sein:

- Das Modell muss sich für den gewählten technischen Versuchsaufbau eignen,
- die flussdynamischen Eigenschaften des Blutes im Gefäßsystem des Tieres dürfen sich nicht zu stark von denen des Menschen unterscheiden,
- eine anatomische Vergleichbarkeit in Größe und Aufbau der Gefäße müssen gegeben sein und
- die ethische Vertretbarkeit für den Einsatz des Tiermodells muss gewährleistet sein.

Ebenfalls von Vorteil sind:

- Eine relative Kostengünstigkeit,
- eine vergleichsweise einfache Haltung und
- eine hohe gesellschaftliche Akzeptanz (eine Ausnahme bildet der Hund) (Höhle 2000).

Das Schaf stellt ein sehr gut zu handhabendes Versuchstier dar, welches sich besonders aufgrund seiner hohen Toleranzgrenze für Langzeitversuche und invasive Versuche

besonders eignet. Es wurde bereits bei Modellen der extrakorporalen Zirkulation in Bezug auf antikoagulatorische Substanzen und Oberflächen sowie Membranoxygenierung erfolgreich genutzt (Mottaghy et al. 1989, Oedekoven et al. 1984, Palatianus et al. 1983). Nach Grabrowski et al 1977 zeigte das Schaf bei extrakorporalen Zirkulationsversuchen eine besonders gute Eignung, da sich beispielsweise die Thrombozytenadhäsionsfähigkeit zu körperfremden Oberflächen wie beim Menschen verhält (Scheld et al 1996). Zusätzlich ist die Haltung der Spezies Schaf im Wesentlichen unkompliziert und die Beschaffung nicht übermäßig aufwendig (Höhle 2000).

Im Studienzeitraum wurden aufgrund dieser Tatsachen insgesamt acht Schafen der Rasse „schwarzköpfiges Fleischschaf“ die Micro Diagonalpumpe Deltastream® der Firma Medos implantiert. Im Durchschnitt lag das Gewicht der Schafe bei $78,25 \pm 6,5$ kg. Da diese Tiere aufgrund ihrer Größen- und Gewichtsverhältnisse sowie der Herz-Kreislauf-Physiologie dem Menschen vergleichbar sind und wegen ihres ruhigen Verhaltens als Versuchstiere besonders geeignet sind, konnten sie bei diesem chronischen Versuch eingesetzt werden. Bei den Schafen lagen präoperativ keinerlei Erkrankungen bzw. Operationen vor.

Alternative Versuchstiere, wie z.B. Schwein, Hund, Primat, eignen sich trotz ihres aktiven Verhaltens ebenfalls für derartige Versuchsaufbauten; Das Schaf sticht aber besonders durch sein ruhiges Verhalten hervor.

Ein positives Votum der Ethikkommission lag vor.

3.7 Histologische Auswertung

Eine histologische Auswertung der Versuchsergebnisse wurde nach allen Tierexperimenten durchgeführt. Hierfür sind Gewebeproben des rechten und linken Ventrikels, der beiden Lungenlappen, der Leber, der Milz, des Pankreas und beider Nieren entnommen worden. Bei der Entnahme der Nieren wurden zur weiteren histologischen Untersuchung Proben des Segmentum superius, medium und inferius angefärbt. Die Färbung der Schnitte erfolgte jeweils mit einer Hämatoxylin-Eosin-Färbetechnik.

4 Ergebnisse

Die ersten drei Versuche der Micro Diagonalpumpe Deltastream® wurden mit pulsatilem Antrieb durchgeführt. Hiervon konnte ein Versuch die komplette Dauer von sieben Tagen erfolgreich durchlaufen. Zwei Versuche wurden frühzeitig aufgrund von postoperativ aufgetretenen Komplikationen beendet.

In den darauf folgenden Versuchen wurden vier Schafen die MDP mit laminarer Antriebstechnik implantiert. Alle Versuchstiere überlebten die gesamten 7 Tage und mussten danach euthanasiert werden. In einer letzten Durchführung ist eine neuartige Minihybridpumpe der Reihe Deltastream® verwendet worden, die am zweiten Tag postoperativ und somit vorzeitig beendet werden musste.

Das erste Versuchstier DP1LT-13 (die Nummerierung wurde zwecks einer vorangegangenen, vergleichbaren Studie fortgeführt) (pulsatiler Modus) verstarb nach drei Tagen. Der Pumpenauslass war durch mehrere Stürze des Schafes auf die Pumpe gebrochen, infolgedessen verblutete das Schaf. Bei der anschließenden Sektion wurden multiple Infarkte im Bereich beider Nieren sowie ein embolischer Verschluss der Arteria mesenterica superior diagnostiziert. An der Pumpe selbst konnten Thromben an der Titanhülse des Motors sowie am vorderen Lager festgestellt werden.

Das zweite Versuchstier DP1LT-14, in dem die Pumpe im pulsatilem Modus lief, überlebte den kompletten Zeitraum von sieben Tagen. Nachdem es am letzten Tag euthanasiert wurde, konnte in der Sektion ein 500 ml großer, blutig-seröser Erguss im Bereich der Perikardhöhle abpunktiert werden. Zusätzlich stellten sich ein Hämatom im Übergangsbereich der Aortenkanüle zur Aorta und mehrere stecknadelkopfgroße Infarkte im Bereich beider Nieren heraus. Die Pumpe selbst war bis auf den Übergang vom Motor zum Schaufelrad und an der Motorhülse weitgehend thrombenfrei.

Der letzte Versuch DP1LT-15, in dem die MDP mit pulsatilem Modus implantiert wurde, musste nach wenigen Stunden postoperativ abgebrochen werden, weil das Schaf infolge starker Blutungen an der End-Seit-Anastomose, Sulzer-Graft Übergang Aorta descendens, nicht mehr aus der Narkose erwachte. Selbst gegebene Bluttransfusionen sowie eine erneute Thorakotomie führten zu keiner Rettung des Tieres. Makroskopisch waren mehrere myokardiale Einblutungen verstärkt im linken Ventrikel und Einblutungen im Bereich der Anastomose in der anschließenden Sektion sichtbar. Die Lunge war beidseits atelektatisch. Zahlreiche frische Infarkte der beiden Nieren und

Einblutungen im Nierenbecken waren zu erkennen. Die Pumpe selbst wies über die gesamte Oberfläche vermehrt Thromben auf, was sich auch in den Kanülen fortsetzte. Die folgenden fünf Tierversuche wurden mit der Micro Diagonalpumpe Deltastream[®] mit laminaem Antrieb durchgeführt. Die Versuchstiere DP1LT-16 bis DP1LT-19 überlebten die sieben Tage vollständig.

Beim ersten Versuch mit nichtpulsatilen Modus entwickelte das Schaf DP1LT-16 febrile Temperaturen. In der nach sieben Tagen durchgeführten Sektion konnte im gesamten Thorax eine fibrinartige Auflagerung über dem Perikard und über beide Lungenflügel festgestellt werden. Die beiden Nieren wiesen mehrere kleinere Infarkte auf, besonders an der rechten Niere im Segmentum inferius. Im Übrigen ließen sich keinerlei weitere makroskopisch sichtbare Pathologien erkennen.

Bei Versuch DP1LT-17 gab es während der Versuchsdurchführung keine besonderen Vorkommnisse. Während der Sektion waren im Thorax Fibrinauflagerungen, geringgradige Atelektasen im Bereich beider Lungen sowie stecknadelkopfgröße Infarkte in beiden Nieren zu finden.

Außer einer reduzierten Nahrungsaufnahme traten im Tierversuch DP1LT-18 keine weiteren Probleme auf. Nach sieben Tagen fand sich bei der Sektion eine circa 500 ml gelblich, seröse Flüssigkeit im Bereich der Perikardhöhle sowie 500 bis 700 ml geronnenes Blut und Fibrin im Thorax. Die beiden Lungenflügel waren geringfügig atelektatisch aber weitgehend unauffällig. An der linken Niere konnten mehrere kleine und an der rechten Niere zwei größere Infarkte im Bereich des Segmentum inferius und Segmentum medium nachgewiesen werden.

Im letzten Versuch (DP1LT-19) der Micro Diagonalpumpe Deltastream mit nichtpulsatilem Versuchsaufbau verliefen die sieben Tage problemlos. In der anschließenden Sektion zeigte sich die Lunge, bis auf eine geringfügige Atelektase, in einem physiologischen Zustand. Ein circa 100 ml großer, blutig seröser Erguss war unterhalb des Perikards zu finden. Die Peritonealorgane waren unauffällig. In den retroperitoneal gelegene Nieren fand man auf beiden Seiten embolische Verschlüsse.

Nach diesen vier Versuchen mit laminaem Modus der MDP setzte man im letzten Tierversuch eine neue Minihybridpumpe der Reihe Deltastream am Schaf DP1LT-20 ein. Dieser Versuch musste nach zwei Tagen wegen zu hoher Hämolysewerte (erster Tag morgens postoperativ: freies Hb 235 mg/dl) und zu hohem elektrischen Leistungsbereich des Motors der Diagonalpumpe abgebrochen werden.

Hier ein zusammenfassender Überblick über alle Versuche:

DP1LT-	Betriebspunkt (-bereich)				Laufzeit		Tage (postoperativ)							Abbruchgründe					Ablagerungen					
	Drehzahl (/min)	Elektrische Leistung (Watt)	Fluss (l/min)	ACT-Bereich (sec)	PLAN (h)	IST (h)	1	2	3	4	5	6	7	planmäßig bedingt durch das Tier	Thrombenbildung	Hämolyse	Blutungen	Mechanische Beschädigung	Elektrische Leistung	Einlaufkonnektor	Schlaufelrad	Magnetlager	Motorhülse	Auslasskonnektor
13	pulsierend		0,5 bis 3	150-290	168	61								o				o		-	-	-	x	x
14	pulsierend		2 bis 3,5	140-260	168	161								o						-	x	-	-	x
15	pulsierend		0 bis 1,5	190-320	168	7								o		o			x	x	x	x	x	x
16	5600 bis 5900	3,9	0,7	160-180	168	288								o					x	-	x	-	-	-
17	5000 bis 6300	3 bis 7	1 bis 3	140-250	168	168								o					x	x	-	-	-	x
18	5000 bis 6000	4 bis 9	1 bis 4	180-230	168	168								o					-	x	x	-	-	x
19	5500 bis 6000	4 bis 8	1 bis 5	180-250	168	168								o					-	-	-	-	-	-
20	7000 bis 9000	3 bis 13	0 bis 3	190-215	168	47								o	o			o	-	x	-	-	-	x

Tabelle 2: **Übersicht**

Übersicht über alle Versuche, die mit der Mikrodiagonalpumpe Deltastream mit pulsatilem und nichtpulsatilem Antriebstechnik liefen.

Zeichenerklärung	
	Abbruch planmäßig
	Abbruch frühzeitig
x	Ablagerungen

Zusammenfassend überlebten fünf der acht Tiere den Versuchszeitraum von sieben Tagen, vier davon mit laminarem und einer mit pulsatilem Antriebsmodus. Hierzu zählen (siehe Tabelle 2) der Versuch DP1LT-14 sowie die Versuche DP1LT-16 bis 19.

Die folgenden Graphen zeigen die Tagesmittelwerte und Standardabweichungen der Labor- und Pumpenmesswerte mit einem statistischen Fehlerindikator von fünf Prozent.

Die Häufigkeits- und Mittelwertsverteilung werden in Fehlerbalkendiagrammen dargestellt. Für alle Auswertungen diente ein Personalcomputer mit dem Programm Microsoft® Excel 2002 für Windows XP Professional.

4.1 Hämodynamische Ergebnisse und MDP-Messwerte

In den folgenden Punkten werden die hämodynamischen Ergebnisse und Messwerte der Micro Diagonalpumpe Deltastream® aufgezeigt. Dazu zählen neben der Herzfrequenz und dem arteriellem Blutdruck der Versuchstiere die Auswurfleistung der MDP, die Drehzahl und die elektrische Leistung der Diagonalpumpe.

4.1.1 Herzfrequenz

Die physiologische Herzfrequenz von Schafen liegt im Bereich von 60 bis 80 Schlägen/min. Die gemessene Herzfrequenz blieb in diesen Versuchen im Mittel bei allen Tieren relativ konstant. Im gesamten postoperativen Zeitraum der Versuchsreihe erreichte sie einen Mittelwert \pm Standardabweichung von 105 ± 7 Schläge/min. Das entspricht einer Tachykardie über die gesamte Versuchsdauer.

4.1.2 Arterieller Blutdruck

Der arterielle Blutdruck wurde mittels einer kontinuierlichen Druckmessung im Bereich der Arterie carotis externa gemessen. Insgesamt lag der systolische Blutdruck der Versuchstiere während des gesamten Beobachtungszeitraums in einem Bereich zwischen 90 und 115 mmHg. In der aktuellen Literatur sind keine Daten über den physiologisch arteriellen Druck des schwarzköpfigen Fleischschafes zu finden. Am höchsten war der systolische Blutdruck am ersten postoperativen Tag mit 113 ± 16 mmHg und fiel während der gesamten Versuchszeit auf 92 ± 12 mmHg ab. Im Mittel lag der arterielle Druck während der gesamten Versuchsreihe bei 104 ± 14 mmHg.

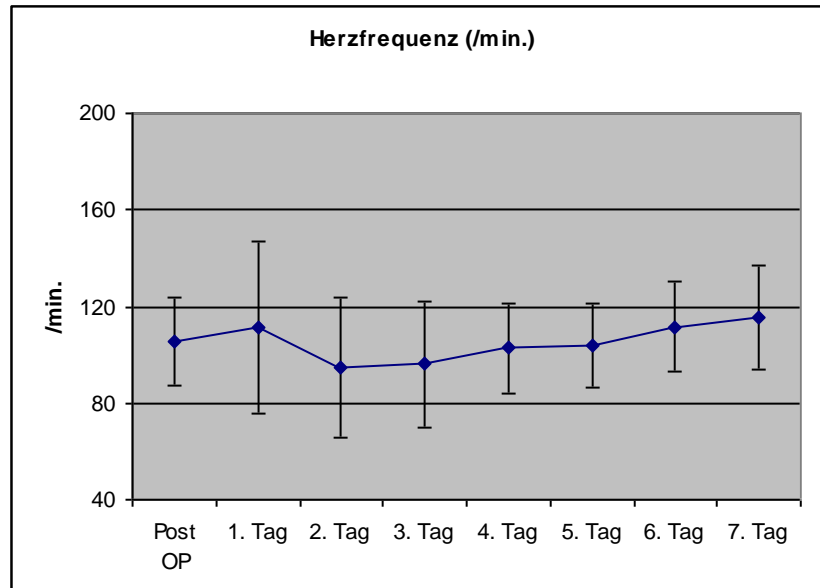


Diagramm 1: **Herzfrequenz in Schläge/min**

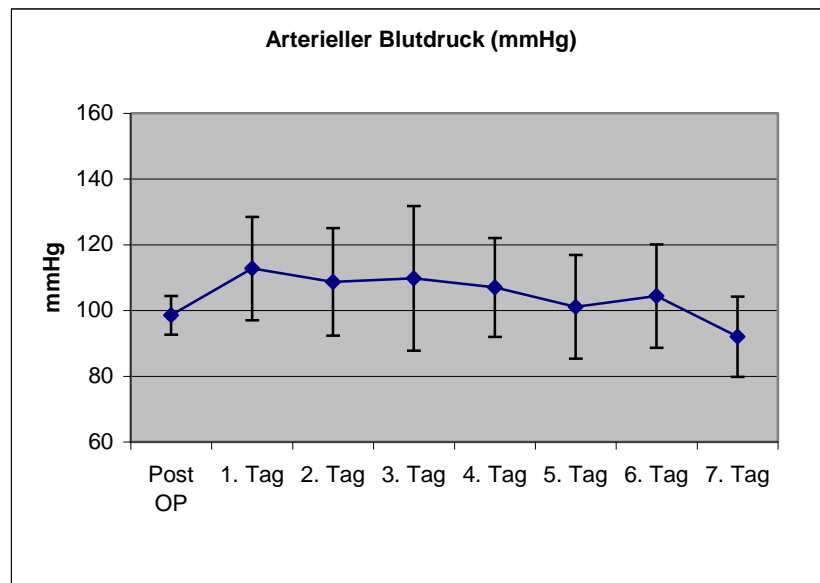


Diagramm 2: **Arterieller Blutdruck in mmHg**

4.1.3 Auswurfleistung

Die Auswurfleistung entspricht dem Blutvolumen, das die Micro Diagonalpumpe Deltastream® durch den EPTFe-Graft in die Aorta descendens fördert. Sie betrug während der kompletten Versuchszeit im Mittel $2,58 \pm 0,29$ l/min.

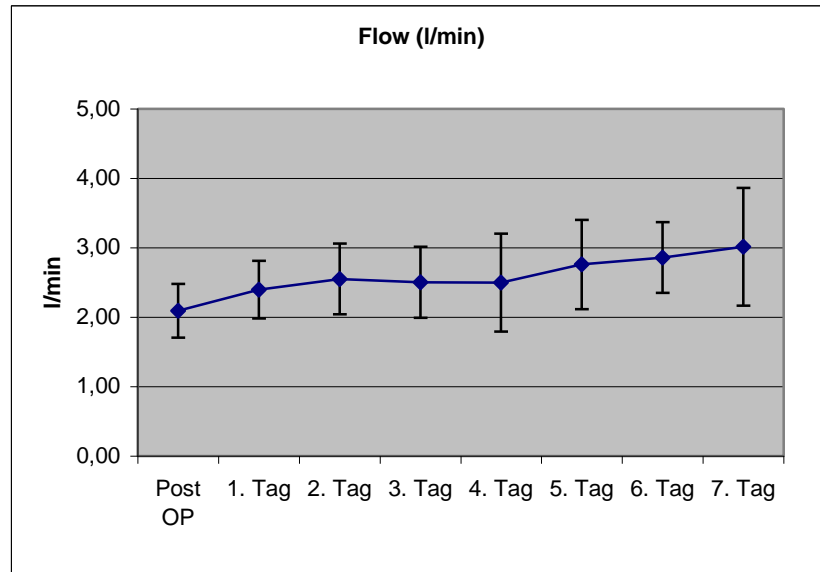


Diagramm 3: Auswurfleistung der Micro Diagonalpumpe Deltastream® in l/min

4.1.4 Drehzahl

Die Umdrehungen des Motors und damit auch die des Impellers sind ebenfalls für die Beurteilung der Hämolyse von entscheidender Bedeutung. Zu Beginn des Versuchszeitraums war ein progredienter Verlauf der Drehzahl der MDP nachzuweisen. Die Drehzahl pendelte sich ab dem ersten postoperativen Tag auf relativ konstante Werte von 5910 ± 86 RPM ein und wurde bis Ende der Beobachtungszeit nahezu konstant gehalten. Überblicksweise konnten im gesamten Versuchszeitraum für die Umdrehungszahl der MDP Werte von 5879 ± 119 RPM verzeichnet werden.

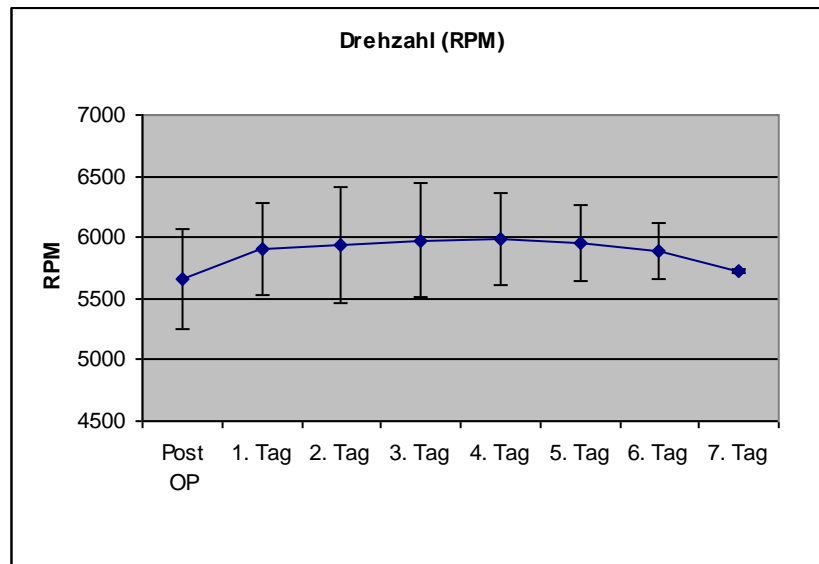


Diagramm 4: Drehzahl der Micro Diagonalpumpe Deltastream® in RPM

4.1.5 Elektrische Leistung

Die elektrische Leistung spiegelt die Arbeitsleistung der Diagonalpumpe wieder und betrug im Mittel $5,16 \pm 0,39$ Watt während des gesamten Beobachtungszeitraumes. Ein beginnender, starker Anstieg näherte sich ab dem ersten postoperativen Tag nahezu einem konstanten Wert von $5,28 \pm 0,2$ Watt.

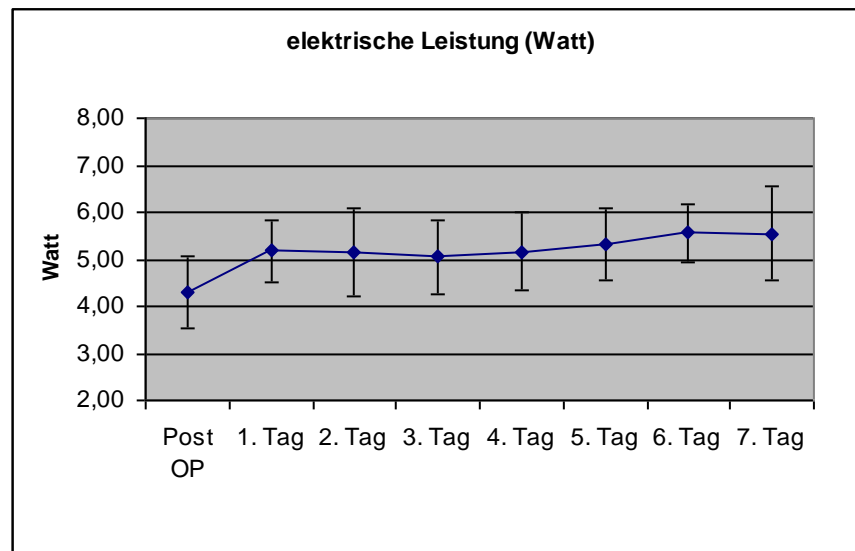


Diagramm 5: Elektrische Leistung der Micro Diagonalpumpe Deltastream® in Watt

4.2 Laborparameter

4.2.1 Activated Clotting Time

Die Gerinnung konnte mit Hilfe einer kontinuierlichen intravenösen Heparininfusion beeinflusst werden. Im Verlauf der Versuchsdauer von sieben Tagen war jedoch eine kontinuierliche Zunahme der Heparinabgabe erforderlich, um eine möglichst gleichbleibende Antikoagulation zu erreichen. Der physiologische Bereich der ACT liegt bei Schafen zwischen 71 und 157 Sekunden (Dörner 2001). Wegen der potentiellen Thrombogenität der Fremdkörperoberfläche der Pumpe wurde versucht, die Antikoagulation über dem Normwert zu halten. Erfolgreich gelang dies mit einem Durchschnittswert von 183 ± 17 sec.. Mit dieser Therapie der Gerinnungshemmung wurde primär das Ziel verfolgt, die Gefahr einer mögliche Thrombenbildung aufgrund der körperfremden Oberfläche der Diagonalpumpe zu minimieren.

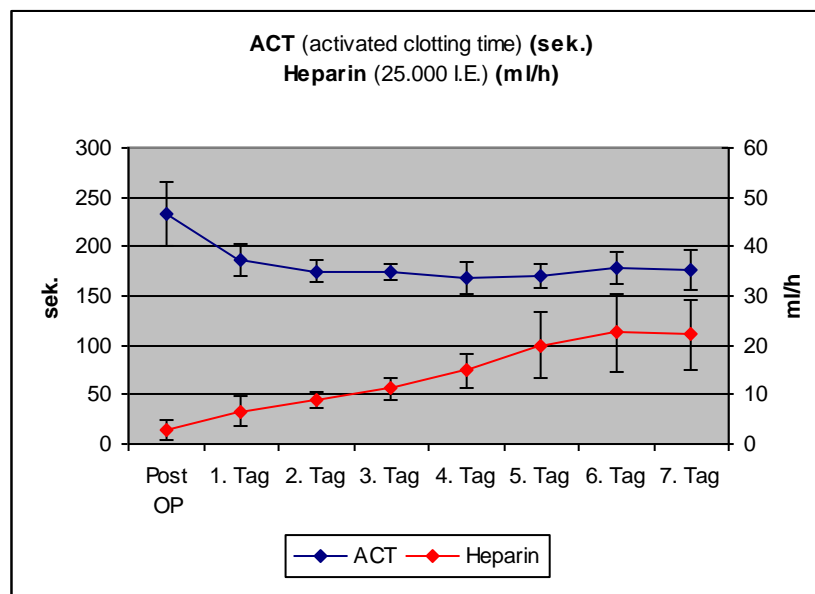


Diagramm 6: Antikoagulation mit Heparin und zusätzlicher Darstellung der ACT

4.2.2 Freies Hämoglobin

Um eine Beurteilung der von der MDP ausgehenden Hämolyse zu ermöglichen, wurde das freie Hämoglobin bestimmt. In den Versuchen konnte im Durchschnitt für das freie Hämoglobin ein Wert von $23,2 \pm 14,4$ mg/dl bestimmt werden. Postoperativ lag der Anteil an freiem Hämoglobin bei $6 \pm 0,1$ mg/dl und war somit im physiologischen Bereich. Ab dem ersten Tag post OP kam es zu einem starken Anstieg der Konzentration an freiem Hämoglobin. Ab dem zweiten postoperativen Tag konnte eine deutliche Regredienz erkannt werden, die bis Ende der Versuchsreihe anhielt.

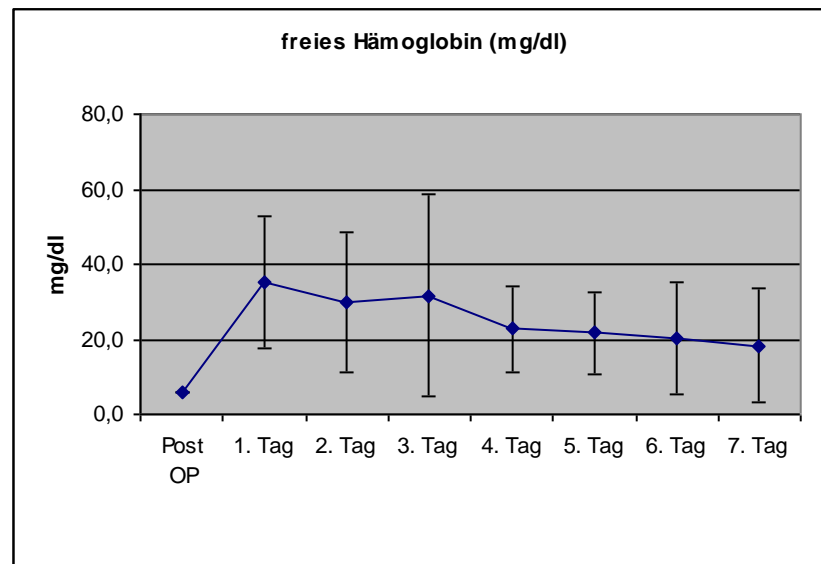


Diagramm 7: Freies Hämoglobin in mg/dl

4.2.3 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Im Rahmen der plasmatischen Gerinnung (endogen aktivierter Gerinnungsweg) spielt die aktivierte partielle Thromboplastinzeit eine wichtige Rolle. Sie dient zur Kontrolle der Heparintherapie und kann dabei den 1,5- bis 2-fachen Ausgangswert einnehmen. Die aPTT reagiert sehr sensibel auf Heparin im Plasma (Dörner 2001, Müller und Müller 2002). Die Normreferenzwerte für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit bei Schafen liegen zwischen 20 und 52 Sekunden ohne Heparintherapie. Die Verlängerung der aPTT ist durch die kontinuierliche Heparintherapie zu erklären, die ihrerseits die plasmatische Gerinnung mitbeeinflusst. Heparin wurde während des gesamten Versuchszeitraums verabreicht und stetig gesteigert (siehe Diagramm 6). In der Folge kam es zu einer Verlängerung der Thromboplastinzeit.

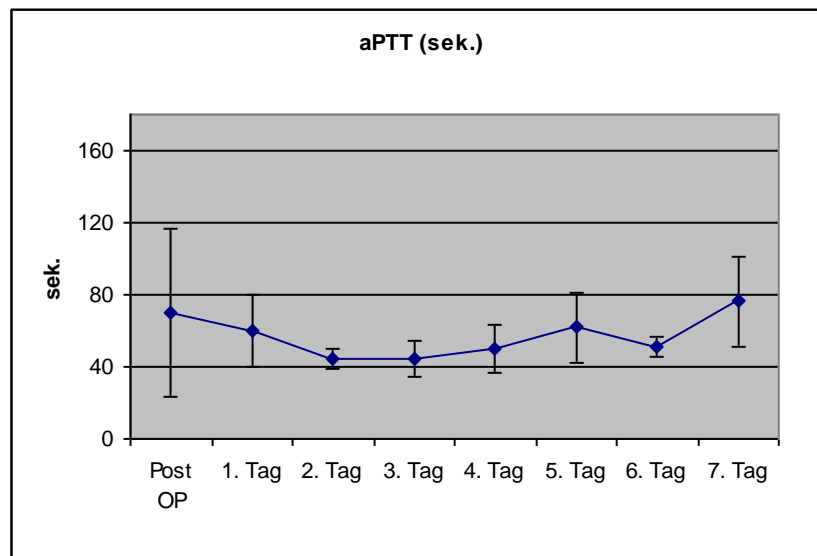


Diagramm 8: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit in sek.

4.2.4 Fibrinogen

Fibrinogen ist ein typisches Akut-Phase-Protein. Nach Gewebeerletzungen, die traumatisch oder operativ bedingt sein können, sowie nach Herzinfarkt oder Entzündungen kann seine Konzentration im Plasma erhöht sein (Dörner 2001). Anfänglich ist ab dem ersten postoperativen Tag ein starker Anstieg des Fibrinogens nachweisbar, der ab dem vierten post OP-Tag wieder in nahezu konstante Werte übergeht. Für die komplette Versuchsdauer von sieben Tagen lag die Konzentration von Fibrinogen im Mittel bei 495 ± 176 mg/dl. Als Norm für Fibrinogen werden bei einem Schaf Werte im Bereich von 132 bis 456 mg/dl als physiologisch angesehen. Somit lagen durchschnittlich die Konzentrationen dieses Akut-Phasen-Proteins oberhalb des physiologischen Bereichs.

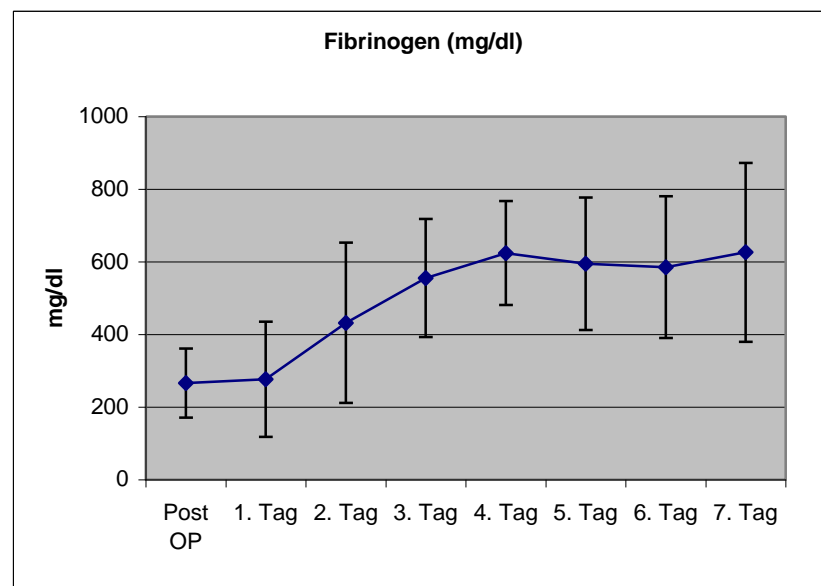


Diagramm 9: Fibrinogen in mg/dl

4.2.5 Antithrombin III

Zum Nachweis einer Verlaufskoagulopathie oder zur Beurteilung des Nichtansprechens einer Heparintherapie ist eine Antithrombinbestimmung im Plasma hilfreich. Im Rahmen der plasmatischen Gerinnung ist Antithrombin von entscheidender Bedeutung. Seine Wirkung besteht in einer Hemmung der aktivierten Gerinnungsfaktoren F IIa, F IXa, F Xa, F XIa, F XIIa und Thrombin. Dadurch wird die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin verlangsamt bzw. verhindert. Das AT III ist somit der wichtigste Hemmkörper der Blutgerinnung und als Kofaktor für eine Heparintherapie unabdingbar (so genannter „Heparin-Kofaktor“). Der graphische Verlauf selbst zeigt einen Anstieg bis zum vierten postoperativen Tag, der danach abfällt. Der Normbereich für Antithrombin III liegt zwischen 80% und 100 %. Im Mittel lag der Anteil an Antithrombin bei $59 \pm 7,8$ %. Es bestand somit während der gesamten Versuchszeit ein Mangel an Antithrombin III (Dörner 2001, Müller und Müller 2002).

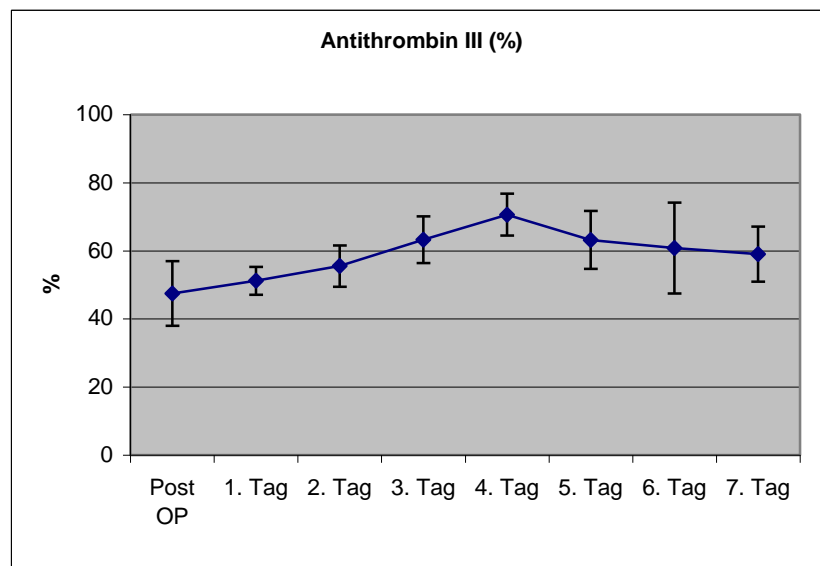


Diagramm 10: **Antithrombin III in %**

4.2.6 Hämoglobin

Eine Indikation zur Bestimmung des Hämoglobins ist die Verlaufskontrolle von Anämien (Dörner 2001). Der Normbereich für Hämoglobin liegt bei Schafen zwischen 8,7 g/dl und 12,8 g/dl. Die Kontrolle des Hämoglobinwertes erfolgte engmaschig, um mögliche Blutungskomplikationen frühzeitig festzustellen und vorzubeugen. Anhand der Graphik wird deutlich, dass stets eine geringfügige Anämie während der Versuchsdurchführung bestand. Als Durchschnittswert für die gesamte Versuchsreihe konnte für das Hämoglobin $7,5 \pm 0,9$ g/dl gemessen werden.

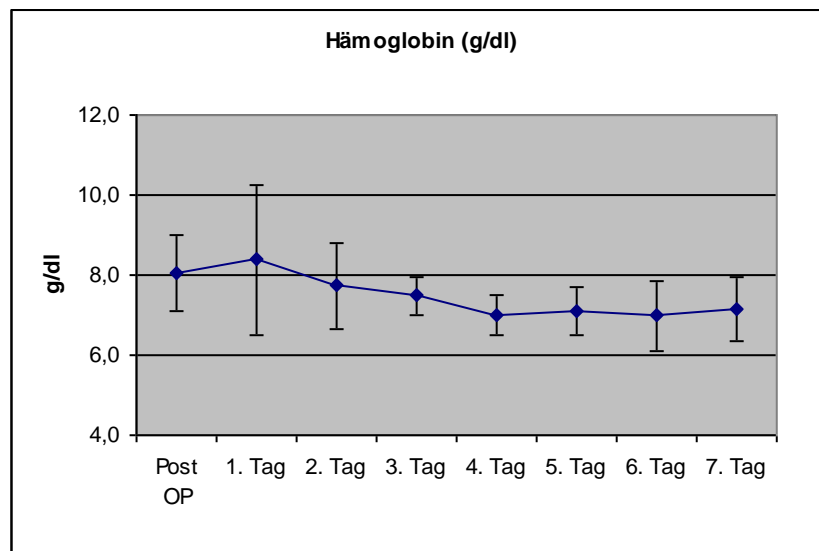


Diagramm 11: **Hämoglobin in g/dl**

4.2.7 Glutamatoxalacetattransaminase

In den folgenden Diagrammen werden die Leberenzymparameter wiedergegeben. Zunächst ist auf den Enzymwert Glutamatoxalacetattransaminase einzugehen. Aufgrund der zytoplasmatischen und mitochondrialen Lokalisation der Aspartataminotransferase in Leber, Herz und Skelett kann man akute oder chronische Lebererkrankungen bzw. Herzinfarkte oder Muskelerkrankungen beurteilen (Dörner 2001). In der graphischen Veranschaulichung ist ein Anstieg bis zum zweiten postoperativen Tag ersichtlich. Ab dem dritten Tag post OP näherte sich die Konzentration der Glutamatoxalacetattransaminase wieder dem Normbereich von weniger als 75 U/I an.

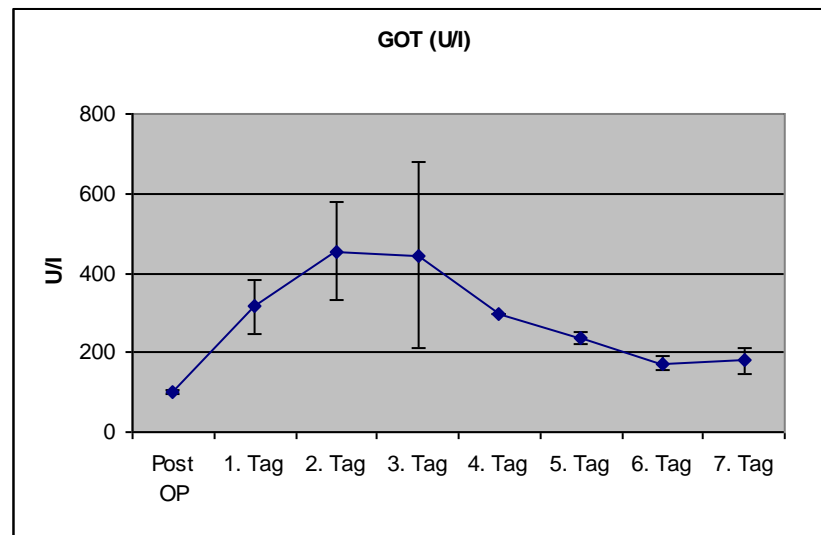


Diagramm 12: GOT in U/I

4.2.8 Glutamatdehydrogenase

Zur Beurteilung des Schweregrades einer Leberschädigung in dieser Versuchsreihe dient im Besonderen die Glutamatdehydrogenase. Die GLDH kommt überwiegend in den Mitochondrien der Hepatozyten der Leber vor, deren Aufgabe es ist, Ammoniak zu bilden. Die höchsten Konzentrationen an GLDH befinden sich in den zentroazinären Zellen der Leber, bei deren Untergang folglich die höchste Enzymaktivität im Plasma auftritt. Bei akuten Durchblutungsstörungen der Leber sind somit die höchsten GLDH-Werte (über 500 U/I) zu erwarten (Dörner 2001). Die Enzymaktivität darf im physiologischen Bereich der GLDH bei Schafen nicht die 6,5 U/I überschreiten. Im Diagramm 13 ist die Anreicherung von GLDH graphisch veranschaulicht. Postoperativ zeigt sich eine Zunahme der Aktivität der Glutamatdehydrogenase im Blut, die sich bereits ab dem ersten postoperativen Tag regredient verhält und bis gegen Ende des Versuchszeitraums den physiologischen Normbereich wieder erreicht.

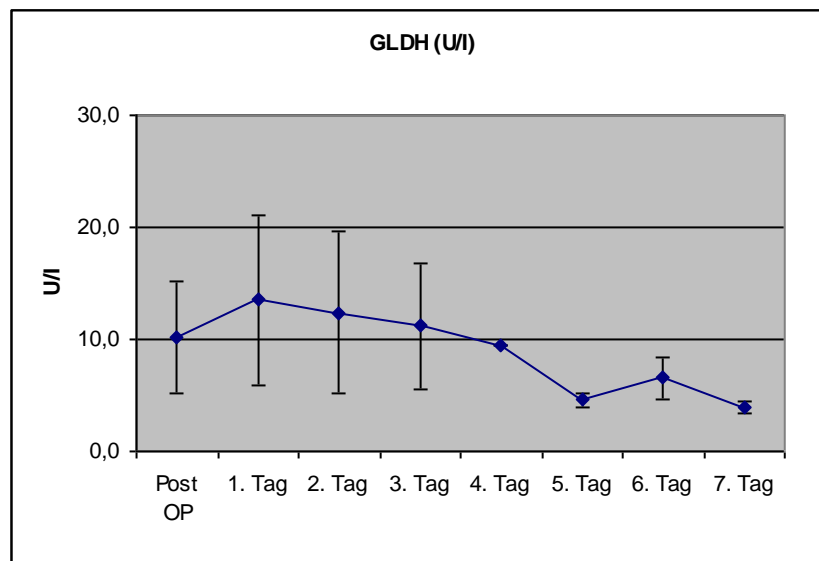


Diagramm 13: **GLDH in U/I**

4.2.9 Gamma-Glutamyltranspeptidase

Die Gamma-Glutamyltranspeptidase stellt in der Leber- und Gallenwegserkrankungsdiagnostik eine wichtige Rolle dar. Da dieses Enzym in mehreren Organen vorkommt (Pankreas, Niere, Herz, ZNS), jedoch bei Lebererkrankungen stets ansteigt, besitzt das γ GT eine hohe Sensitivität aber eine geringe Spezifität für Lebererkrankungen (Dörner 2001). Der Normwert von 32 U/I darf physiologisch bei Schafen nicht überschritten werden. Die Graphik verdeutlicht, dass während der gesamten Versuchsdauer eine Abweichung der Norm von γ GT bestand, die bereits postoperativ zu erkennen ist. Im Mittel lag das γ GT bei $49 \pm 9,8$ U/I während der gesamten Versuchreihe.

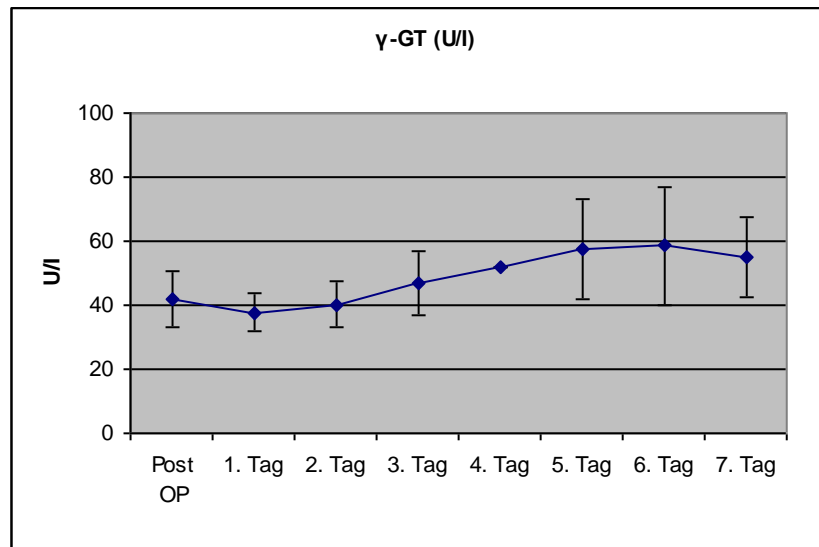


Diagramm 14: γ GT in U/I

4.2.10 Kreatinin

Kreatinin, das im klinischen Alltag zur Beurteilung der Nierenfunktion dient, wurde ebenfalls in der täglichen Routineblutabnahme kontrolliert, um ein Bild einer möglichen Nierenschädigung während der Versuche zu erhalten. Bei der diagnostischen Bewertung ist darauf zu achten, dass die Konzentration an Kreatinin im Serum erst dann ansteigt, wenn die Filtrationsrate der Nieren auf 50% oder weniger abnimmt. Trotzdem ist das Serumkreatinin der empfindlichste Routineparameter für eine eingeschränkte glomeruläre Filtration. Es ergeben sich erhöhte Werte bei akuten Nierenversagen, bei chronischer Niereninsuffizienz, bei prärenal Niereninsuffizienz (Hypovolämie, Minderdurchblutung bei Herz-Kreislaufinsuffizienz) bei postrenalen Harnwegsobstruktionen und durch extrarenale Ursachen (massive Muskeltraumen) (Dörner 2001). Physiologisch gesehen, sollte bei Schafen ein Wert von 1,4 mg/dl nicht überschritten werden. Der Durchschnittswert der Kreatininkonzentration während des gesamten Versuchsaufbaus lag bei $1,0 \pm 0,11$ mg/dl und somit im physiologischen Bereich.

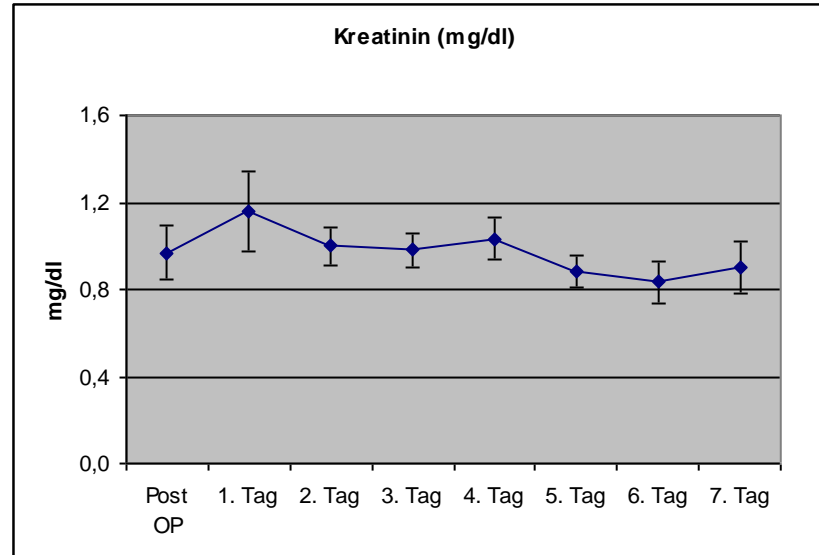


Diagramm 15: **Kreatinin in mg/dl**

4.2.11 Serumharnstoff

Die Bestimmung der Harnstoffkonzentration erfolgte um einerseits die Verlaufskontrolle einer möglichen Niereninsuffizienz andererseits ein drohendes akutes Nierenversagen zu erkennen (Dörner 2001). Werte über 30 mg/dl werden beim Schaf als pathologisch eingestuft. Während der gesamten Versuchsdauer wurden für die Serumharnstoffkonzentration keine höheren Werte als 20 mg/dl erreicht und betragen im Mittel $11 \pm 2,8$ mg/dl.

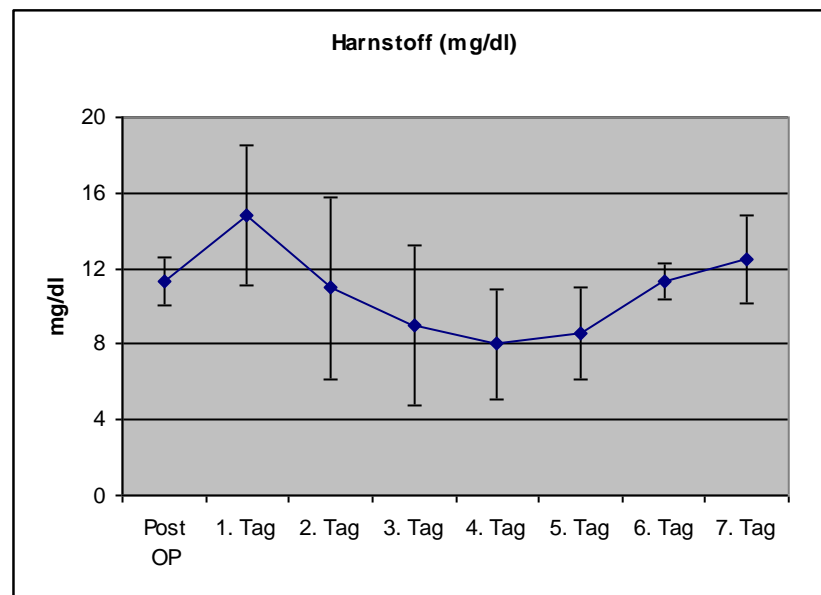


Diagramm 16: Serumharnstoff in mg/dl

4.2.12 Kreatininkinase

Als nächsten Parameter wird die Kreatininkinase erwähnt. Die Indikation bestand darin, mögliche Herzmuskelschädigungen, wie sie z. B. bei Operationen am Herzen oder bei kardiogenem Schock auftreten, zu deuten (Dörner 2001). Die Graphen geben den Verlauf der Enzymaktivität der Kreatininkinase in U/I wieder. Am ersten postoperativen Tag ist eine Maximalaktivität der CK nachzuweisen, die am zweiten und dritten postoperativen Tag signifikant abnimmt und sich bis zu den letzten Tagen dem Normwert annähert. Die Durchschnittsgröße der Enzymaktivität der Kreatininkinase lag bei 2557 ± 725 U/I.

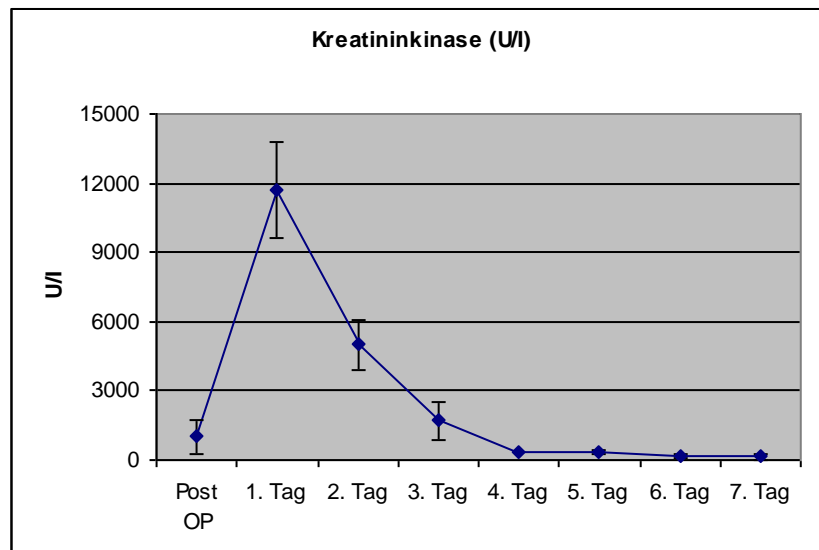


Diagramm 17: **Kreatininkinase in U/I**

4.2.13 Troponin T

Troponin T, ein sehr spezifisches Strukturprotein für Herzmuskelzellen, ist ein prognostischer Marker für Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Aufgrund seiner hohen Spezifität für Herzmuskelzellschädigungen wurde TnT in dieser Versuchreihe ebenfalls bestimmt und kontrolliert (Dörner 2001). Spezielle Grenzwerte für das Schafsmodell liegen in der Literatur nicht vor. In der unten angeführten Graphik ist ein postoperativer, progredienter Verlauf bis zum dritten post OP-Tag zu erkennen. Ab dann kann eine deutliche Regredienz auf die Ausgangswerte aufgezeichnet werden. 0,207 (\pm 0,07) ng/ml an TropT waren durchschnittlich in allen Versuchsdurchführungen nachzuweisen.

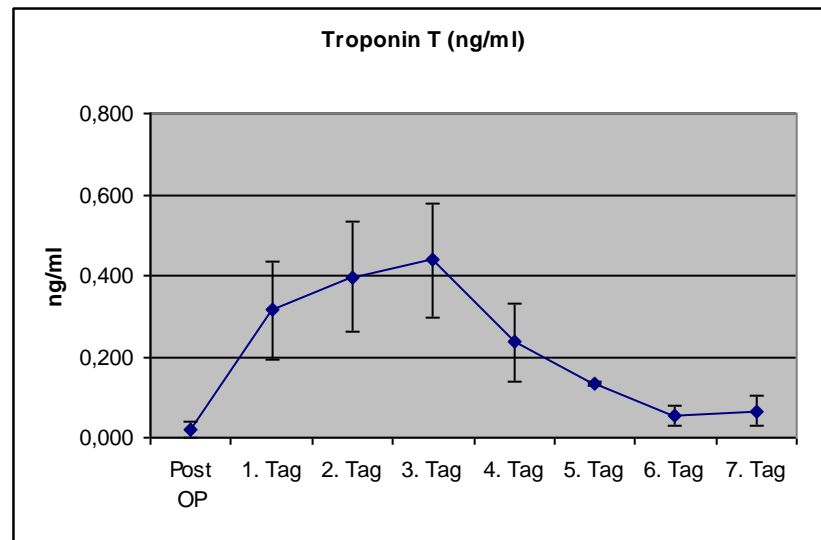


Diagramm 18: Troponin T in ng/ml

4.3 Histologische Ergebnisse

4.3.1 Herz

Aufgrund der Indikation für die Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems, der so genannten terminalen Herzinsuffizienz, wird primär das Organ Herz betrachtet. Bei den Schafen lagen präoperativ keinerlei Erkrankungen bzw. chirurgische Eingriffe vor, weshalb man von einem physiologischen Gewebezustand des Herzens ausgehen kann. Es wurden nach der Versuchsdauer Gewebeproben im Bereich des linken und rechten Ventrikels, im Bereich der Implantationsstelle der Kanüle im linken Vorhof, und der Kanüle im Bereich der Aorta descendens untersucht.

4.3.1.1 Rechter und linker Ventrikel

Im erfolgreich durchgeführten Tierversuch DPILT-14 mit pulsatilem Perfusionstechnik der MDP konnten im linken Ventrikel zahlreiche kleinere Einblutungen im Myokard im Bereich des Übergangs von Herzohr zu Ventrikel festgestellt werden. Der rechte Ventrikel war weitgehend unauffällig und wies keine pathologischen Veränderungen auf.

In den vier Versuchen, in denen die Linksherzunterstützungspumpe mit nichtpulsatilen Antrieb lief, wurden ebenfalls Proben für die histologische Untersuchung entnommen. In Abbildung 10 des linken Ventrikels des Versuches DPILT-16 konnte man neben physiologischen Kardiomyozyten auch Herzmuskelzellen mit Texturstörung erkennen. In allen anderen drei erfolgreichen Versuchen mit nichtpulsatiler Lauftechnik lagen überwiegend Zellen des Myokards des linken Ventrikels in physiologischer Form vor. Das Herzmuskelgewebe des rechten Ventrikels war in allen erfolgreichen Tierversuchen ohne mikroskopisch sichtbaren pathologischen Befund.

In dem folgenden histologischen Bild des linken Ventrikels des Tierversuches DP1LT-15 zeigt sich aufgrund einer defekten Anastomose eine subendokardiale Einblutung im Bereich des Übergangs von Herzohr zu Ventrikel.

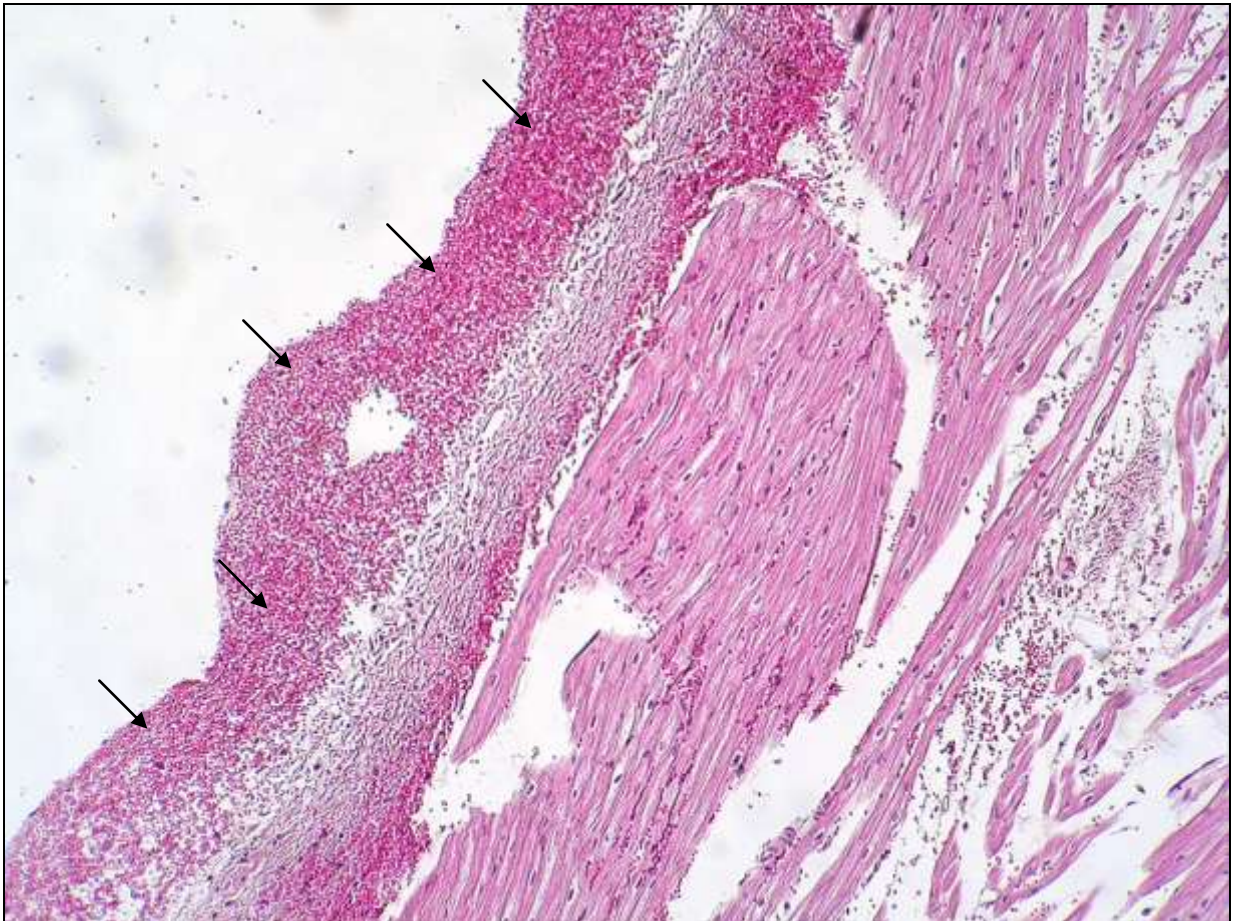


Abb. 9: Linker Ventrikel (H.E.-Färbung) des Tierversuchs DP1LT-15

In diesem Schnittbild wurde das Endokard sowie ein Teil des Myokards des linken Ventrikels im Bereich des Übergangs vom Herzohr zum Ventrikel dargestellt. Das Endokard ist hier komplett von Erythrozyten unterwandert (siehe Pfeil). Die Sektion des Tieres wurde wenige Stunden postoperativ durchgeführt.

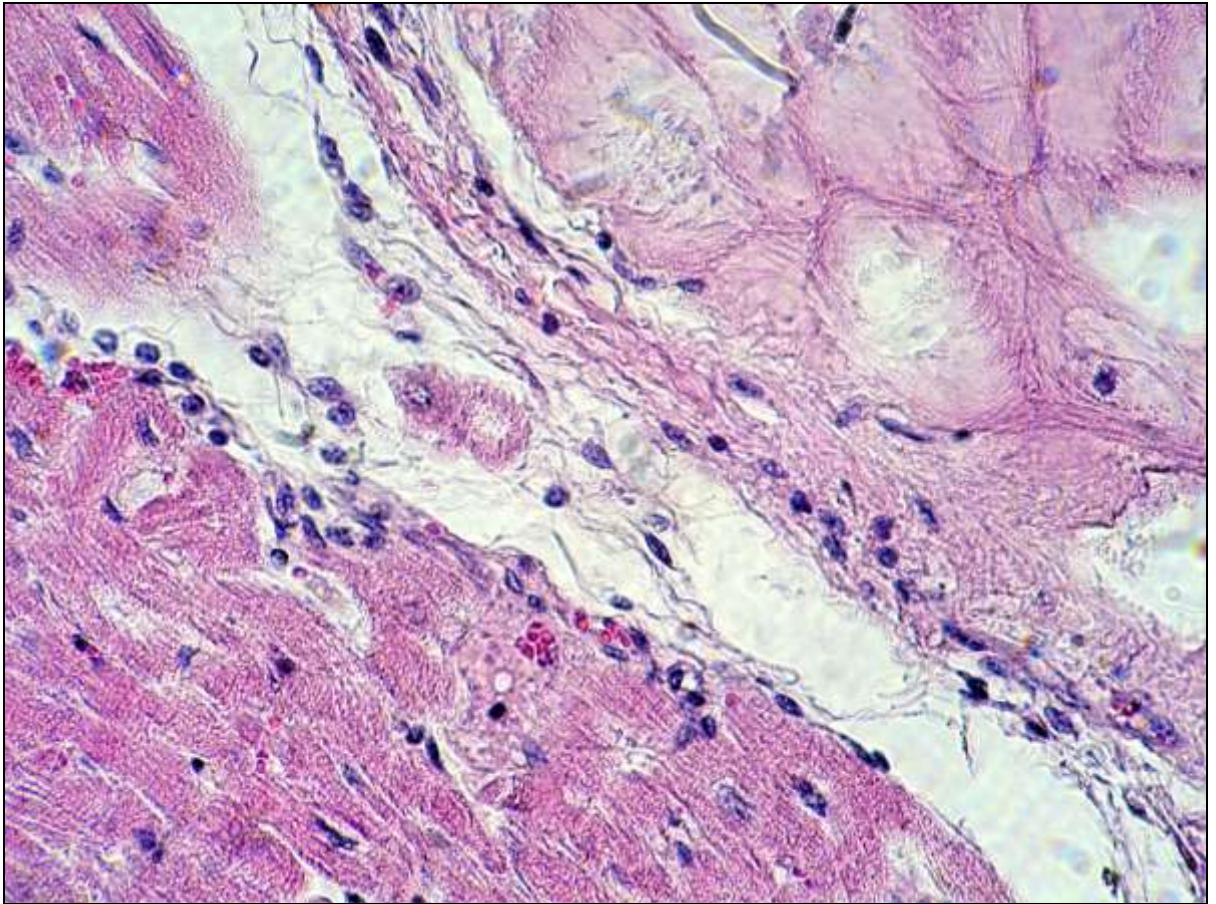


Abb. 10: Linker Ventrikel (H.E.-Färbung) des Tierversuchs DP1LT-16

In diesem Schnittbild ist das Myokard des linken Ventrikels dargestellt. Die Myozyten im linken unteren Teil des Bildes entsprechen der normalen physiologischen Form von Herzmuskelzellen. Im oberen Teil des Bildes treten histologische Texturstörungen der Kardiomyozyten auf.

4.3.1.2 Vorhofkanüle

An der Implantationsstelle der Medos[®] 32 French Vorhofkanüle im Bereich des linken Vorhofs wurden nach dem Versuch in der Sektion ebenfalls Gewebeprobe zur histologischen Untersuchung entnommen. Außer einer vermehrten Anreicherung von Bindegewebe am Eintrittskanal der Kanüle und vereinzelt Entzündungszellen konnten mikroskopisch keine pathologischen Veränderungen gefunden werden. Dies trifft sowohl für die nichtpulsatile als auch für die pulsatile Versuchsanordnung der Micro Diagonalpumpe Deltastream[®] zu.

4.3.1.3 Aortenkanüle

In der Sektion war im Versuchsaufbau DP1LT-14 im Bereich der End-Seit-Anastomose (Aorta descendens - EPTFe-Graft) ein bereits makroskopisch sichtbares Hämatom zu erkennen. In der histologischen Auswertung konnte in diesem Übergang eine vermehrte Anzahl von Erythrozyten und Entzündungszellen unterhalb der Tunica intima der Aorta descendens festgestellt werden. In der Versuchsreihe mit nichtpulsatiler Antriebstechnik waren bis auf den Versuch DP1LT-18 an der Eintrittsstelle der Aortenkanüle keinerlei makroskopisch auffällige Befunde zu verzeichnen. Im erwähnten Versuch 18 konnte an der Aortenkanüle ein Hämatom diagnostiziert werden, das allerdings auf die Durchspießung der Aortenkanüle durch die Thoraxwand und auf dort auftretende intercostal bedingte Blutungen zurückzuführen war. In allen vier nichtpulsatil durchgeführten Versuchsaufbauten erkannte man histologisch Erythrozyten und Entzündungszellen im Bereich der Tunica intima der Aorta descendens.

4.3.2 Lunge

In der Versuchsdurchführung DP1LT-14 mit pulsatiler Perfusionstechnik der Diagonalpumpe Deltastream konnten histologisch verbreiterte Alveolarwände festgestellt werden. Die nichtpulsatilen Versuche wiesen ebenfalls eine Verbreiterung der alveolären Wandstruktur sowie vereinzelte Anreicherungen von Bindegewebszellen

auf. In allen Durchführungen traten atelektatische Veränderungen, teilweise bereits makroskopisch sichtbar, auf. Erythrozyten, Granulozyten und Lymphozyten wurden in den Versuchen DP1LT-18 und DP1LT-19 im Lungenparenchym histologisch nachgewiesen.

4.3.3 Leber

Mikroskopisch sowie makroskopisch konnten im Bereich der Leber in der nichtpulsatilen als auch in der pulsatilen Versuchsdurchführung der MDP keinerlei Pathologien festgestellt werden, die auf den intra- bzw. postoperativen Verlauf zurückzuführen wären. Diagnostisch waren keinerlei Stauungszeichen des Lebergewebes erkennbar.

4.3.4 Milz

Die nichtpulsatile und die pulsatile Versuchsanordnung der MDP führten im Rahmen der histologischen Untersuchung der Milz zu keinen pathologischen Veränderungen. In allen Schafsmodellen lag die Milz in physiologischer Form vor, sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch.

4.3.5 Niere

Von allen Versuchen wurden in der Sektion jeweils drei Proben der beiden Nieren entnommen. Man hat darauf geachtet, dass jeweils ein Teil des Segmentum superius, des Segmentum medium und des Segmentum inferius der rechten und linken Niere für die anschließende histologische Auswertung gefärbt wurden. Makroskopisch waren in allen Versuchen im Organ Niere Infarktareale sichtbar. In der histologischen Untersuchung der Nieren im pulsatilen Versuchsaufbau DP1LT-14 konnten in der

rechten Niere vermehrt größere Infarktareale diagnostiziert werden. Erythrozyten und Entzündungszellen waren im Rahmen dieser Untersuchung im Parenchym beider Nieren nachweisbar. In den Versuchen DPILT -17 bis 19, in der die nichtpulsatile Auswurfleistung der Diagonalpumpe Deltastream getestet wurde, konnten in den Nieren Infarkte histologisch festgestellt werden. Zusätzlich waren ebenfalls mehrere Erythrozyten sowie Entzündungszellen im Interzellularraum in den einzelnen mikroskopischen Schnitten zu erkennen. Die folgende Tabelle 3 zeigt einen Überblick über die Lokalisation der einzelnen Infarktareale in den Nieren der Versuchstiere, die die sieben Tage erfolgreich durchliefen. Die keilförmigen Formationen der Infarktareale verhalten sich in allen Versuchen nahezu identisch, jedoch sind in Größe und Anzahl der Gebiete Unterschiede zu erkennen. So trifft man sowohl im Bereich der Nieren bei pulsativer als auch bei nichtpulsativer Anwendung der MDP auf kleinere und auf größere postembolische Gebiete.

DPILT -	Niere	Infarktareal		
		Seg. superior	Seg. medium	Seg. inferius
14	links			
	rechts	x	x	(x)
16	links			
	rechts			x
17	links	x	x	
	rechts	x	x	x
18	links		(x)	
	rechts		x	xx
19	links	x		
	rechts		x	x

Zeichenerklärung (Infarktareal):	
(x)	1-2 kleine postembolische Gebiete
x	größeres postembolisches Infarktareal
xx	mehrere größere postembolische Infarktareale

Tabelle 3: **Übersicht**

Übersicht über die Lokalisation von postembolischen Gebieten (Infarktarealen).

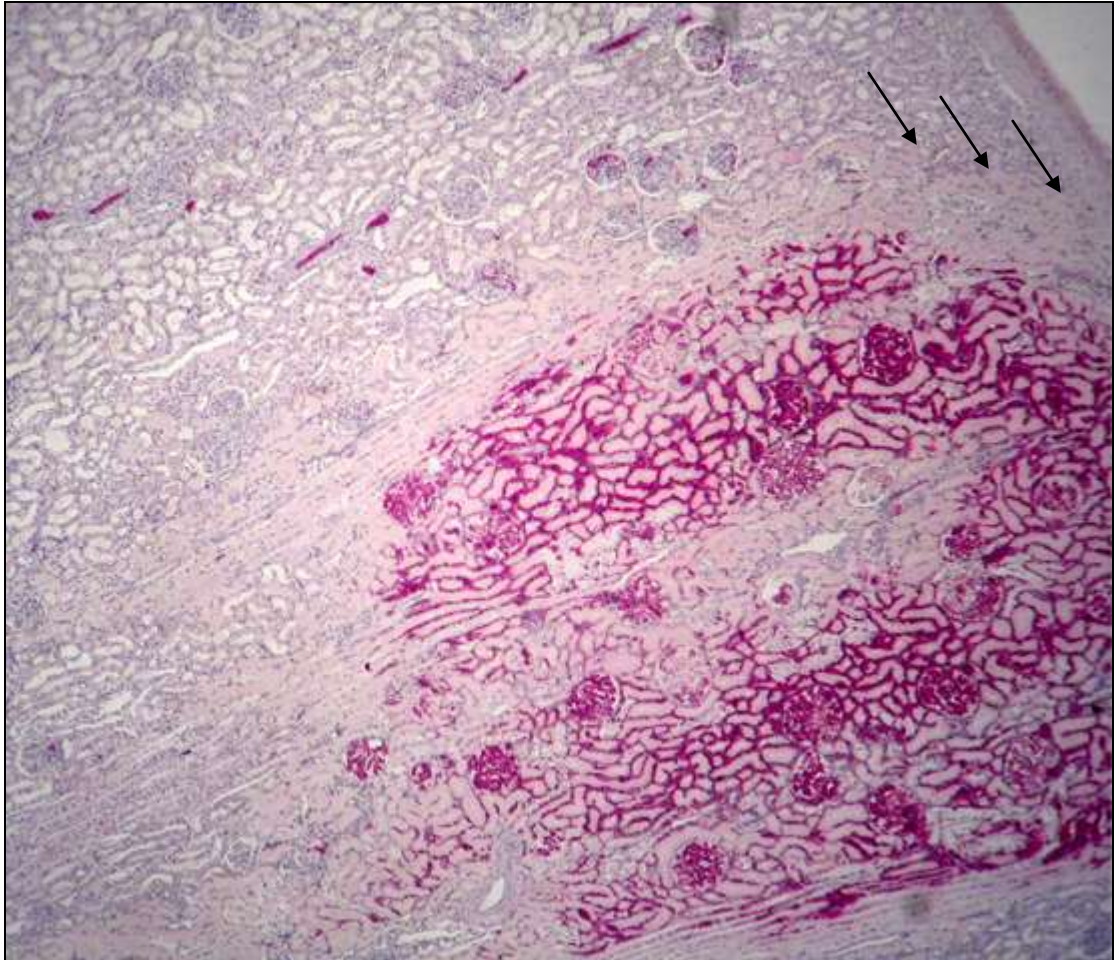


Abb. 6.3.5: Keilförmiger Infarkt im Bereich des kranialen Pols der linken Nieren des Tierversuchs DPILT-19

Im Bereich der Randzone ist der schmale subkapsuläre, teilweise noch vitale Streifen zu erkennen (siehe Pfeile), der über Kollateralen der Kapselarterien versorgt wird.

5 Diskussion

In dieser Studie sollten erste Erfahrungen mit der Micro-Diagonalpumpe Deltastream® der Firma Medos als linksventrikulärem Herzunterstützungssystem mit pulsatiler und laminarer Perfusion über die Dauer von sieben Tagen gesammelt werden. Die Intention dieser Arbeit besteht darin, Unterschiede und Korrelationen klinischer und laborchemischer Daten der Versuchstiere bei unterschiedlicher Anwendung der Diagonalpumpe zu demonstrieren.

5.1 Blutungen

Die postoperative Blutung stellt bei jeder Implantation eines Unterstützungssystems ein wichtiges Problem dar. Sie ist bedingt durch die Vollheparinisierung während des Eingriffs und der Größe des Operationsgebietes (Schmid et al 1999). Im Gegensatz zu dieser frühzeitig auftretenden Komplikation bildet die Spätblutung ein weiteres Risiko für das Versuchstier. Diese Form der Blutung wird meist durch eine „Überantikoagulation“ hervorgerufen und kann sich sowohl im Operationsgebiet als auch in anderen Körperregionen manifestieren (Schmid et al 1999).

Die chirurgische Implantation des EPTFe-Grafts in die Aorta descendens in Form einer End-Seit-Anastomose ist ein anspruchsvoller, operativer Eingriff. Um potentielle Blutungsquellen zu minimieren, wurden am Rande des Übergangs Perikardstreifen zur Unterstützung angebracht, um aufgrund der kardial bedingten Druckbelastungen das Risiko für potentielle Nahtinsuffizienzen im Bereich dieser Anastomose zu reduzieren (Scheld et al. 2000).

Die Antikoagulation postoperativ lag im Mittel bei 183 ± 17 sec. für die activated clotting Time bzw. bei 57 ± 18 sec. für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (siehe Diagramm 6 und 8). Die gewünschte Verlängerung der Gerinnungszeit ist auf die kontinuierliche Heparin-gabe zurückzuführen (Dörner 2001, Müller und Müller 2002). Postoperativ traten in den Versuchsaufbauten DP1LT-14 und 15 (pulsatiler Aufbau)

Hämatome im Bereich der Anastomose von EPTFe-Graft zur Aorta descendens auf. Da im restlichen Organismus keine weiteren Blutungsquellen lokalisierbar waren, sind die dort aufgetretenen Hämatome durch eine Nahtinsuffizienz zu erklären und nicht durch eine heparinbedingte Überantikoagulation. Intraoperativ waren diese Verbindungen suffizient und hielten anfänglich den dort aufgetretenen Druckbelastungen stand.

Speziell bei den laminar durchgeführten Versuchen waren im Bereich der Aorten Anastomose keine Blutungsquellen zu diagnostizieren. Bei der Sektion des Tieres DP1LT-18 zeigte sich ein 500 bis 700 ml großer, somit auch makroskopisch sichtbarer Perikarderguss mit geronnenem Blut. Ursächlich für dieses Ereignis war eine Insuffizienz der Tabaksbeutelnaht im Übergangsbereich von Vorhofkanüle zum Vorhof, die dann zu einer Einblutung in das Perikard führte. Während der kompletten Versuchsdauer traten hier keine klinisch sichtbaren kardialen Komplikationen auf. In allen anderen Versuchsaufbauten waren hier keinerlei Pathologien zu diagnostizieren.

Die Aussage der Spätblutung, bedingt durch eine so genannte „Überantikoagulation“ durch Heparin-gabe, kann durch die engmaschige Kontrolle der Activated Clotting Time und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit verworfen werden, da sich hier die erhobenen Datensätze aller Versuche stets im angestrebten therapeutischen Bereich befanden. In Anbetracht der steigenden Heparindosierung während der sieben-tägigen Versuchsdauer ist dies auf eine Toleranzentwicklung mit vermehrter Enzyminduktion zurückzuführen, um gleichbleibende ACT-Werte zu erzielen (siehe Diagramm 6 und 8) (Schmid et al 1999).

Damit sich eine Therapie mit Heparin nicht zu einer Verlaufskoagulopathie bzw. zu einer HIT entwickelt bzw. um das Nichtansprechen einer derartigen Therapie beurteilen zu können, floss die Antithrombin III- und Thrombozytenbestimmung in die tägliche Routinekontrolle mit ein (Dörner 2001) (siehe Diagramm 10). Die Werte lagen stets im physiologischen Bereich.

In den Sektionen aller Versuche konnten außer den oben angegebenen Blutungen, wie sie in DP1LT 14 und 15 sowie in DP1LT 18 auftraten, keine weiteren Blutungsquellen im Organismus festgestellt werden. Speziell in der laminaren Versuchsreihe trat bei gleichem Versuchsaufbau keine Blutung im Bereich der Aorten Anastomose auf, im Gegensatz zur pulsatile Verwendung der MDP, wo zwei der drei Versuche Blutungen aufzeigten. Da die Versuchsaufbauten sich lediglich in dem unterschiedlichen Verwendungsmodus der Micro Diagonalpumpe unterscheiden, sind die dortigen

Hämatome auf die schwankende Druckbelastung der Diagonalpumpe mit pulsatilem Perfusionstechnik zurückzuführen.

Es zeigt sich in dieser Versuchsreihe, dass bei pulsatilem Verwendung der Micro Diagonalpumpe Deltastream im Hinblick auf postoperative Blutungen im Bereich der Anastomosen mehr Komplikationen auftreten bzw. es treten vermehrt Nahtinsuffizienzen im Bereich der End-Seit-Anastomose EPTFe-Graft Übergang Aorta descendens auf als bei laminaem Antrieb der Pumpe. Ursächlich hierfür sind die vorhandenen unterschiedlichen Druckbelastungen der Anastomose, die vor allem bei pulsatilem Verwendung der Diagonalpumpe auftreten (Scheld et al. 2000). Die Anastomoseninsuffizienzen sind somit Folge der durch die pulsatile fahrenden Pumpe auftretenden Druckschwankungen im Übergangsbereich der Anastomosen. Ob die Nahtinsuffizienzen aufgrund der schwierigen Operationsverhältnisse aufgetreten sind, kann in dieser Arbeit verworfen werden, da in beiden Versuchsanordnungen stets die identische Operationstechnik Verwendung fand und der gleiche Bereich für den Übergang von EPTFe-Graft zur Aorta descendens gewählt wurde.

5.2 Hämolyse

Für die Darstellung der Auswirkung der Micro Diagonalpumpe Deltastream auf Erythrozyten ist die Bestimmung des freien Hämoglobins ein entscheidender Parameter. Eine mechanisch bedingte, hämolytische Anämie kann durch physikalische oder chemische Schäden hervorgerufen werden (Herold 2004, Riede 1998). Durch ein Herzunterstützungssystem können solche physikalischen Schäden auftreten, die eine Schädigung von Erythrozyten zur Folge haben. In diesem Fall spricht man von der so genannten intravaskulären Hämolyse, die durch eine traumatische Läsion von Erythrozyten bedingt ist. Bei dieser auftretenden Form der Anämie werden die Erythrozyten ungewöhnlichen Scherkräften ausgesetzt und folglich mechanisch lädiert (Riede und Schaefer 1995). Diagnostisch gesehen, fällt durch die Zerstörung von Erythrozyten einerseits die Hämoglobinkonzentration, andererseits steigt bei diesem Vorgang der Anteil an freiem Hämoglobin im Serum an, was wiederum Rückschlüsse auf das Ausmaß der verursachten Schädigung der Diagonalpumpe auf die roten Blutkörperchen zulässt.

Laborchemisch zeigt sich bei Betrachtung der Hämoglobinkonzentration bereits postoperativ ein geringfügiger anämischer Zustand von 8 g/dl (physiologischer Hb-Gehalt bei Schafen 8,7 bis 12,8 g/dl). Dies ist durch den intraoperativen Blutverlust zu erklären, der in keiner der Versuchsdurchführungen durch Blutkonserven substituiert wurde. Weiterhin kann im Verlauf der Hb-Konzentrationskurve ein Rückgang während des siebentägigen Versuchablaufes festgestellt werden, der sich gegen Ende des Beobachtungszeitraumes ab dem vierten postoperativen Tag einem konstanten Wert von 7,5 g/dl annähert (siehe Diagramm 11) und somit 0,5 g/dl unterhalb des postoperativen Ausgangswertes liegt. Während der gesamten Versuchsreihe bestand kontinuierlich bei einem physiologischen Hämoglobinwert für Schafe zwischen 8,7 bis 12,8 g/dl eine geringfügige Anämie.

Bei Betrachtung der Serumkonzentration an freiem Hämoglobin lässt sich in der vorliegenden Versuchsreihe ein verstärkter Anstieg dieses Laborparameters postoperativ erkennen, der primär durch die intraoperative Manipulation und dadurch auftretende Hämolyse zu erklären ist. Während der siebentägigen Versuchsdauer war ab dem ersten postoperativen Tag stets ein regredienter Verlauf der Konzentrationskurve zu verzeichnen (siehe Diagramm 7), der sich gegen Ende dem physiologischen Bereich wieder annäherte. Das freie Hämoglobin im Serum wird bei verstärkt auftretender

Hämolyse vermehrt über die Nieren ausgeschieden, (Riede und Schaefer 1995) was somit als eine Erklärung für den Rückgang dieses Hämolyseparameters dient.

Zusammenfassend zeigt sich bei Ansicht beider Hämolyseparameter eine geringfügige Anämie bei gleichzeitig erhöhten Konzentrationen an freiem Hämoglobin. Dies lässt nach Riede und Schäfer (Riede und Schaefer 1995) einen Rückschluss auf eine intravasculäre Hämolyse zu, die in dieser Studie durch die in der Micro Diagonalpumpe auf die Erythrozyten wirkenden Scherkräfte zurückzuführen ist. Durch diese auftretenden Kräfte kommt es zu Läsionen im Bereich der Erythrozytenmembran, die zu einem Zerfall der einzelnen Bestandteile der Erythrozyten führen und dadurch den Anstieg an freiem Hämoglobin im Serum belegen (Riede und Schaefer 1995). Allerdings ist die nachweisbare Anämie im Verlauf ab dem vierten postoperativen Tag konstant bei einem Wert, der 1,3 g/dl unterhalb des physiologischen Wertes bei Schafen liegt. In Anbetracht des anämisch postoperativen Ausgangswertes von 8 g/dl lag der gegen Ende des Versuchszeitraumes gemessene Hämoglobinanteil lediglich 0,5 g/dl darunter, weshalb hier kein Rückschluss auf eine vermehrte intravaskuläre Hämolyse bedingt durch die Micro Diagonalpumpe gezogen werden kann. Zusätzlich nähert sich die Konzentrationskurve an freiem Hämoglobin wieder den Ausgangswerten an und führt während des Betriebes der Diagonalpumpe zu keinen nennenswerten pathologischen Werten.

Mithin weist die Micro Diagonalpumpe Deltastream® in Bezug auf die intravaskuläre Hämolyse keine erhebliche Komplikation auf.

5.3 Thromboembolien

Die am meisten gefürchteten und gefährlichsten Komplikationen nach der Implantation eines LVAD sind neben den Blutungen die Thromboembolien (Potapov et al. 2004, Schmid et al 1998 a, Schmid et al 1998 b, Schmid et al 2000). Dafür kommen mehrere Ursachen in Frage. Im Trabekelwerk des Herzens können sich durch eine auftretende Stase des Blutes Thromben bei schlechter Pumpfunktion ausbilden, insbesondere bei nicht ausreichender Antikoagulation. Im peripheren, venösen Gefäßsystem entsteht diese Krankheit durch eine länger anhaltende Immobilität. Bei mechanischen Unterstützungssystemen wird durch den Kontakt des Blutes mit körperfremder Oberfläche die Gerinnungskaskade aktiviert, was wiederum thrombotische Ablagerungen begünstigt. All diese Thromben können sich einerseits fest an ihre Unterlagen binden, andererseits teilweise fragmentieren und sich loslösen. Dies führt dann zu Thromboembolien. Statistisch gesehen, entwickeln sich bei ca. 20% aller Patienten, denen bisher ein Herzunterstützungssystem implantiert wurde, klinisch sichtbare Thromboembolien (Mehta et al. 1994).

Eine optimale Antikoagulation ist aus den vorangegangenen Punkten essentiell und erweist sich nach wie vor als schwierig. Um nicht eine Blutung durch übermäßige iatrogene Antikoagulation zu erhalten, muss ein Gleichgewicht gefunden werden, das weder Blutungskomplikationen noch Thromboembolien zulässt. Trotz dieser schweren Komplikationen existieren keine Standardtherapien bzw. Antikoagulationsschemata für LVAD's (Potapov et al. 2004).

Thromboembolien können sich am nativen kranken Herzen und auch im Unterstützungssystem bilden. Die Versuchstiere in dieser Studie befanden sich vor Operationsbeginn in einem physiologischen Zustand, weshalb von einem aus medizinischer Hinsicht gesunden Herzen der Tiere ausgegangen werden kann.

Wie bereits in Tabelle 2 dargestellt, konnten bis auf den Versuch DP1LT-19 in allen Versuchsansätzen Thromboembolien im Bereich der Micro Diagonalpumpe beobachtet werden. Die meisten dieser Ablagerungen fanden sich am Auslasskonnektor und am Schaufelrad, wobei am vorderen Lager der Pumpe und im Einflussbereich lediglich geringe Thrombenspuren zu verzeichnen waren. Ab dem Schaufelrad konnten in Flussrichtung zum Organismus vermehrte Ablagerungen nachgewiesen werden, die auf die dort auftretende Schubspannungen und dadurch entstandenen Verwirbelungen des Blutes zurückzuführen sind. In der Folge traten im Organismus Embolien auf, die in

allen Versuchen in unterschiedlicher Menge und Größe vorhanden waren. Überwiegend waren diese Verschlüsse im Bereich der Nieren lokalisiert und konnten in allen Sektionen der Versuchstiere diagnostiziert werden (siehe Tabelle 2). Zusätzlich fanden sich diese Verschlussereignisse auch in der A. mesenterica superior (Versuch DPILT-13).

An den Anastomosen konnten in den Sektionen weder im Vorhofbereich (venöse Kanüle) noch im Bereich der Aorta descendens (arterielle Kanüle), Spuren von Ablagerungen bzw. Blutgerinnsel entdeckt werden.

Die in der Micro Diagonalpumpe Deltastream auftretenden Ablagerungen sind ursächlich für die im Organismus diagnostizierbaren embolischen Verschlüsse einzelner Organsysteme. Die Blutgerinnsel konnten sich während des Versuchsablaufs in der Diagonalpumpe lösen und mit Hilfe des Blutstromes in den Organismus gelangen. Primär manifestierten sich die daraus resultierenden Embolien im Bereich beider Nieren.

5.4 Beurteilung einzelner Organfunktionen

Im Folgenden wird auf die einzelnen Organe und ihre Funktionen im Hinblick auf makroskopische, mikroskopische sowie laborchemische Gesichtspunkte näher eingegangen.

5.4.1 Herz

Bei der Betrachtung einzelner Organfunktionen wird primär das Organ Herz betrachtet. Im Rahmen der hämodynamischen Untersuchungen wurden die Herzfrequenz, der systolische Blutdruck, die Auswurfleistung der Pumpe selbst und die dafür benötigte Drehzahl der Diagonalpumpe gemessen und dokumentiert. Alle Parameter sind in den Versuchsreihen mit pulsatilem als auch mit nichtpulsatilem Versuchsaufbau der Diagonalpumpe Deltastream bestimmt worden.

Auffällig war bei Betrachtung der Herzfrequenz eine kontinuierlich bestehende Tachykardie während der gesamten Dauer in beiden Versuchsaufbauten (siehe Diagramm 1). Über den einwöchigen Versuchsaufbau konnte in beiden Versuchsansätzen ein durchschnittlich ansteigender Verlauf der Herzfrequenz erkannt und protokolliert werden. Ein solcher Tierversuch bedeutet für die verwendeten Versuchstiere eine außerordentliche Stresssituation. Dies führt zu einer erhöhten Katecholaminausschüttung und manifestiert sich in Form eines Anstiegs der Herzfrequenz (Von Borall et al. 2007). Ein signifikanter Zusammenhang mit anderen Funktionsparametern konnte mit der ansteigenden tachykarden Herzfrequenz in dieser Arbeit nicht hergestellt werden.

Die Auswurfleistung der Mikro-Diagonalpumpe lag stets in dem vom Hersteller vorgeschriebenen optimalen Leistungsbereich bei Teillastung des Herzens, d.h. zwischen ein bis drei Liter pro Minute. Auffällig war jedoch die erforderliche Drehzahl des Motors der Pumpe bei pulsatilem Lauftechnik, bei der im Durchschnitt annähernd 900 Umdrehungen pro Minute mehr erforderlich waren, um annähernd die gleiche Auswurfleistung der laminaren Versuchsanordnung zu erreichen. Solche erhöhte Umdrehungszahlen bedeuten eine stärkere Beanspruchung des Motors mit folglich

vermehrter Wärmeproduktion. Aufgrund der Tatsache, dass sich der Motor in einem zylindrischen Ringkanal befindet und dieser wiederum bei Verwendung der Pumpe von Blut umströmt wird, kann durch die erhöhte Wärmeentwicklung des Motors eine verstärkte Thrombenbildung in diesem Bereich begünstigt werden (Frasier et al. 2008, Knezevic und Dirnhofer 1986). Beobachtet man dieses Phänomen der Thrombenbildung und der erhöhten Anzahl von peripheren Verschlüssen in den Versuchsanordnungen mit pulsatilem Auswurfleistung, die mit dieser erhöhten Umdrehungszahl des Motors liefen.

Als nächstes wird auf herzspezifische, laborchemische Veränderungen eingegangen, bei denen Troponin T als ein spezifisches Strukturprotein für Herzmuskelzellen eine wichtige Rolle einnimmt (Dörner 2001, Finisterer et al. 2007, Martin et al. 2005, Gaze 2007). In beiden Versuchsansätzen konnten stets pathologisch erhöhte Werte dieses Proteins gemessen werden, die sowohl im Durchschnitt als auch im graphischen Verlauf (siehe Diagramm 18) keinen signifikanten Unterschied erkennen ließen. Diese vermehrte Konzentration von TnT lässt sich am ehesten durch die intraoperative Manipulation und Schädigung am Herzmuskelgewebe erklären, die ihrerseits zu einem Zelluntergang von Myokardzellen führt und dadurch dieses herzspezifische Strukturprotein freisetzt (Cummins et al. 1987, Dörner 2001, Finisterer et al. 2007, Gaze 2007, Martin et al. 2005). Da das Operationsverfahren, der operative Zugangsweg und die Implantationsstelle in beiden Versuchsansätzen gleich waren, erklärt dies die nahezu identische Proteinkonzentration von Troponin T im Blut während der sieben-tägigen Dauer aller Versuchsdurchführungen. Falls nach dem Eingriff eine weitere Schädigung von Myokardzellen eingetreten wäre, müsste ab dem dritten postoperativen Tag keine Regression sondern eine gleichbleibend hohe oder sogar ansteigende TnT-Konzentration festgestellt werden (Unverfehrt et al. 1984). Somit ist der pathologische Anstieg von Troponin T allein auf den operativen Eingriff und die damit im Zusammenhang stehende Schädigung von Myokardzellen zurückzuführen und nicht auf die Micro Diagonalpumpe Deltastream selbst.

Die Kreatinkinase kann zusätzlich zur Beurteilung von Herzmuskelschädigungen herangezogen werden. Dieses Enzym ist kein herzspezifisches Strukturprotein sondern ebenfalls in quergestreifter Muskulatur zu finden. Somit dient ein erhöhter Gehalt an CK als Hinweis für eine Muskulatschädigung, die sowohl kardialer als auch peripherer Genese sein kann. Der postoperative Anstieg der CK-Konzentration (siehe Diagramm 17) ist wie beim Troponin T durch die operative Zellschädigung von Myozyten und Interkostalmuskelzellen zu erklären (Cummins et al. 1987, Dörner 2001, Gaze

2007, Smith et al. 1994). Da der Zugangsweg im vierten Interkostalraum liegt und die dort befindliche Muskelschicht chirurgisch durchtrennt werden muss, kann bereits dieses Muskeltrauma einen pathologischen Gehalt an Kreatininkinase im Blut verursachen. Zudem spielt die kardiale Manipulation eine weitere wichtige Rolle für den CK-Konzentrationsanstieg. Wie bereits in der Diskussion über TropT erwähnt, wurde in beiden Versuchsdurchführungen ein identisches Operationsverfahren mit gleichem Zugangsweg verwendet. Bei Betrachtung des graphischen Verlaufs der CK-Konzentrationen über die gesamte Dauer von sieben Tagen wird ein primär ascendierender Verlauf ersichtlich, der sich gegen Ende wieder dem physiologischen Bereich annähert. Der postoperative pathologische Gehalt an CK ist somit auf die intraoperative Zellschädigung kardialer als auch interkostalmuskulärer Zellen zurückzuführen und nicht auf Folgeerscheinungen durch die Anwendung der Diagonalpumpe (Bessa et al. 2008, Cummins et al. 1987, Dörner 2001, Gaze 2007). Gegen Ende des Versuchszeitraums tritt eine physiologische CK-Konzentration auf, die zusätzlich einen Zusammenhang zwischen dem pathologischen Gehalt an der Kreatininkinase im Blut und dem Linksherzunterstützungssystem ausschließt.

Die MDP hat folglich keinen Einfluss auf die Konzentrationsveränderungen der Kreatininkinase im Organismus.

Bei der nach sieben Tagen durchgeführten Sektion wurde an mehreren Stellen des Herzens Gewebe zur histologischen Untersuchung entnommen. Dazu zählten Proben aus dem rechten sowie dem linken Ventrikel, der Eintrittsstelle der Kanüle in den linken Vorhof und einem Abschnitt der End-Seit-Anastomose zwischen dem EPTFe-Graft und der Aorta descendens.

Bereits bei der makroskopischen Betrachtung befand sich der rechte Ventrikel aller Versuchsanordnungen in physiologischer Form, was sich auch in der histologischen Auswertung dieser Schnitte bestätigte. Der linke Ventrikel wies allerdings im Rahmen der pulsatilen Versuchsanordnungen, histologisch gesehen, zahlreiche Einblutungen auf, die teilweise bereits makroskopisch zu erkennen waren. Bei den untersuchten Tieren mit laminarer Pumpenantriebstechnik konnten lediglich vereinzelte Kardiomyozten mit Texturstörungen diagnostiziert werden, wobei makroskopisch keinerlei nennenswerte Veränderungen aufgetreten sind. Dies lässt darauf schließen, dass die laminare Antriebstechnik der Diagonalpumpe Deltastream in dieser Versuchsreihe kardiologisch gesehen den primären Ausgangszustand der Herzmuskulatur vor der Operation weder makroskopisch als auch mikroskopisch

wesentlich beeinträchtigt. Dagegen waren diese Texturstörungen und somit pathologischen Veränderungen von Kardiozyten bei pulsatiler Verwendung der Diagonalpumpe im linken Ventrikel verstärkt festzustellen.

An der Implantationsstelle der Vorhofkanüle im linken Atrium des Herzens konnten keinerlei pathologische Auffälligkeiten aufgezeigt werden, weder während der Sektion noch in der darauf folgenden histologischen Untersuchung.

Als nächster Punkt wird der Bereich der End-Seit-Anastomose von EPTFe-Graft zur Aorta descendens betrachtet. Hier traten bei nichtpulsatiler Anwendung der Diagonalpumpe bei allen Tieren im Bereich der Tunica intima der Aorta descendens vermehrt Erythrozyten und Entzündungszellen auf. Im gleichen Abschnitt waren bei den Versuchsdurchführungen mit laminaem Modus der MDP in diesem Bereich geringfügige Einblutungen zu erkennen. Ursächlich hierfür sind die ständig unterschiedlichen Volumen- und Druckschwankungen, die ihrerseits zu kleineren Läsionen im Bereich der Tunica intima der Aorta führten. Als Erklärung für diese Schwankungen dienen zum einen die physiologisch vorhandene Windkesselfunktionen der Gefäßwände zum anderen auch die unterschiedlichen Druck- und Volumenveränderungen, bedingt durch den pulsatilen und somit nicht kontinuierlichen Blutfluss der Pumpe (Scheld et al. 2000). Letzteres tritt durch die laminaire Anwendung der Diagonalpumpe nicht auf, da durch den kontinuierlichen Blutfluss keine von der Pumpe ausgehenden unterschiedlichen Druck- und Volumenspitzen entstehen. Die End-Seit-Anastomose ist somit im Bereich der Aorta descendens bei pulsatiler Anwendung der MDP anfälliger für Innenwandläsionen als bei Verwendung des Linksherzunterstützungssystems mit laminarer Antriebstechnik, wobei es bei laminarer Antriebstechnik ebenfalls zu kleinen Läsionen der Tunica intima kommen kann. Ablagerungen von embolischem Material im Bereich der Aortenkanüle konnte in keinem der untersuchten Materialien, weder makroskopisch noch mikroskopisch, angetroffen werden.

5.4.2 Leber

Makroskopisch als auch histologisch waren bei der Leber keinerlei Veränderungen sichtbar. Laborchemisch sind jedoch bei den drei Leberfunktionsparametern deutliche Pathologien zu erkennen. Postoperativ konnte man eine vermehrte Serumenzymaktivität der GOT, der GLDH und der γ GT beobachten (siehe Diagramm 12 bis 14). Bis auf die GLDH treten alle erwähnten Enzyme in der Leber und im Herzen auf (Dörner 2001, Renner und Dällenbach 1992). Die erhöhte Enzymaktivität lässt deshalb einerseits auf eine Schädigung von Myokardzellen oder Hepatozyten andererseits auf eine Schädigung von Muskelzellen in der Peripherie schließen (Dörner 2001, Renner und Dällenbach 1992, Smith et al. 1994). Eine genaue Organzuordnung für diese Aktivität ist deshalb nicht möglich. Ob hier die kardiale Belastung oder eine sekundäre Leberbeteiligung im Vordergrund steht, kann lediglich der Verlauf der Aktivität der Enzyme über die gesamte Versuchsdauer zeigen. Da sich gegen Ende der Versuchszeit die Enzymaktivität von GLDH und GOT wieder dem Normbereich annähert (Diagramm 12 und 13), wird nicht von einer chronischen Leberzellschädigung ausgegangen; denn in diesem Falle würde keine Regression dieser Enzymparameter in diesem Zeitraum auftreten. Bei einer dauerhaften Leberzellschädigung könnte sich das mitochondriale GLDH frühestens ab der dritten Woche wieder normalisieren, wie es lt. Dörner K. z.B. bei akuter Virushepatitis der Fall ist. Falls eine Durchblutungsstörung der Leber während des Versuchszeitraumes aufgetreten wäre, müssten zusätzlich laborchemisch wesentlich höhere Enzymaktivitäten von mehr als 500 U/I nachzuweisen sein (Dörner 2001).

Ursächlich für den Verlauf der Enzymkonzentration von GOT im Blut sind die intraoperativ bedingten Schädigungen von quergestreifter Interkostalmuskulatur und Herzmuskelzellen, in denen dieses Enzym reichlich enthalten ist. Würde es zu einer anhaltenden, dauerhaften Schädigung von Leberzellen während des Einsatzes der MDP kommen, wäre über den gesamten Versuchszeitraum ein deutlich pathologischer Verlauf der GOT-Enzymaktivität ohne Regression zu verzeichnen (Dörner 2001, Renner und Dällenbach 1992, Smith et al. 1994).

Aufgrund der schlechten Spezifität des γ GT's für Lebererkrankungen ist der im Diagramm 14 gezeigte Anstieg nur teilweise auf eine Beeinträchtigung der Leber oder Gallenwege zurückzuführen. Da dieses Enzym auch als membrangebundenes Enzym in Herzmuskelzellen vorkommt, kann davon ausgegangen werden, dass einerseits die

kardiale Belastung der Auslöser andererseits eine postoperative hepatologische Beeinträchtigung Grund für den Anstieg der Enzymaktivität von γ GT im Plasma waren (Dörner 2001, Müller und Müller 2002, Sakuta et al. 2005, Whitefield 2001). Beim operativen Eingriff kam es hierbei zur Zerstörung von Herzmuskelgewebe, was die Freisetzung dieses Enzyms in die Blutbahn verursachte. Dies erklärt auch den Anstieg der in den Herzzellen vorhandenen Transaminase GOT. Erwähnenswert ist, dass eine wie in dieser Studie aufgetretene Hämolyse eine Störung der GOT-Bestimmung laborchemisch bewirken kann. Dem pathologischen Anstieg dieser Enzymaktivität darf deshalb nur geringe Bedeutung beigemessen werden (Dörner 2001, Sakuta et al. 2005, Whitefield 2001).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass keine hepatischen Funktionsbeeinträchtigungen vorliegen, sowohl in der pulsatilen als auch in der laminaren Anwendung der Micro Diagonalspumpe Deltastream. Bei Betrachtung der Kurvenverläufe aller drei erwähnten Leberenzyme zeigt sich gegen Ende der sieben-tägigen Versuchsdauer stets eine regrediente Entwicklung der Parameter, die sich teilweise dem Normbereich annähern oder ihn erreichen. Die pathologischen Enzymaktivitäten sind primär auf die kardialen Beeinträchtigungen während des operativen Eingriffs zurückzuführen. Zusätzlich konnten in den Sektionen keinerlei sichtbare Veränderungen an der Leber diagnostiziert werden. Dies bestätigten auch die anschließenden histologischen Untersuchungen. Ein signifikanter Unterschied beider Funktionsarten der Diagonalspumpe Deltastream ist bei der Betrachtung der Leber nicht zu erkennen.

5.4.3 Milz

Die Milz weist makroskopisch weder im Versuchsaufbau mit pulsatiler noch mit laminarer Pumpenantriebstechnik Veränderungen auf. In den Sektionen wurde stets eine in physiologischer Größe und Form vorhandene Milz entnommen. Die anschließenden histologischen Untersuchungen der entnommenen Milzproben zeigten keinerlei pathologische Befunde, die für embolische Verschlüsse oder sonstige Pathologien sprechen würden.

5.4.4 Niere

Die beschriebenen Niereninfarkte können durch embolische Gefäßverschlüsse verursacht worden sein. Morphologisch gesehen, sind diese Infarkte aufgrund ihrer keilförmig aussehenden Form die Folge von Verschlüssen der Interlobulararterien der jeweiligen Nierenabschnitte. Vereinzelt erkennt man an den Randzonen der Infarktgebiete noch einen schmalen subkapsulären Streifen, der noch vital ist und der über Kollateralen der Kapselarterien versorgt wird. Diese Art von anämischen Niereninfarkten werden auch in der Literatur meist in Verbindung mit embolischen Verschlüssen beschrieben, seltener durch stenosierende Arteriosklerose oder Panarteriitis nodosa (Riede und Schaefer 1995). Makroskopisch war bereits in den Sektionen in allen Versuchstieren eine unterschiedliche Anzahl von embolischen Verschlüssen in den Nieren zu diagnostizieren, die sich auch in der anschließenden feingeweblichen Untersuchung der Gewebeproben bestätigten. Diese Embolien verhielten sich in Form und Größe in allen Versuchsdurchführungen nahezu identisch. So fanden sich sowohl kleinere und größere Infarktareale in beiden Nieren.

Zur Darstellung der Nieren- und Ausscheidungsfunktion wurden das Serumkreatinin und der Serumharnstoff bestimmt. Bei der Diagnostik eines Nierenversagens werden im klinischen Alltag diese beiden Parameter herangezogen. Äußere Faktoren, wie z.B. Volumentherapie und/oder Diuretikaapplikation beeinflussen ebenfalls diese Nierenwerte. Folglich stehen bei Betrachtung dieser Laborergebnisse primär der Verlauf und nicht die absoluten Größen im Vordergrund. Eine Erhöhung beider Parameter ist zum Beispiel als ein Zeichen eines durch niedrigen, arteriellen Perfusionsdruck verursachten prärenalen Nierenversagens, wie es z.B. bei embolischen Verschlüssen im Bereich der A. renalis in Erscheinung tritt, zu deuten (Bellomo et al. 2004 a, Bellomo et al. 2004 b, Dörner 2001, Druml 1996). Laborchemisch wiesen diese beiden Nierenfunktionsparameter über die gesamte Versuchsdauer keine pathologisch erhöhten Werte auf und zeigten auch keinen nennenswerten aszendierenden bzw. deszendierenden Verlauf. Sowohl die Konzentration des Kreatinins als auch die des Serumharnstoffs befanden sich während des gesamten Zeitraumes von sieben Tagen im physiologischen Bereich (siehe Diagramm 15 und 16).

Mithin war während des Einsatzes der Micro Diagonalpumpe Deltastream die Nierenfunktion als physiologisch zu sehen, obwohl makroskopisch und histologisch deutlich erkennbare Embolien auftraten. Einen signifikanten Unterschied beider

Funktionsarten der MDP, sowohl laborchemisch als auch mikroskopisch, kann im Falle der Niere nicht aufgezeigt werden. Die Aussage des prärenalen Nierenversagens aufgrund eines zu niedrigen arteriellen Perfusionsdruckes ist mit Hilfe der physiologischen Kreatinin- und Harnstoffwerte und des laminaren Verlaufs der jeweiligen Konzentrationskurven zu verwerfen.

6 Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz stellt aktuell in den westlichen Industrieländern eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. Im Endstadium dieser Erkrankung ist die Herztransplantation das Mittel der Wahl, wenn optimale medikamentöse Therapien und operative Maßnahmen erfolglos verlaufen sind. Aufgrund stagnierender Zahlen der zur Verfügung stehenden Spenderherzen müssen Alternativen aufgezeigt werden, um dieser Diskrepanz entgegenzuwirken. Eine dieser Alternativen stellen Herzunterstützungssysteme dar, bei denen in der ambulanten dauerhaften Kreislaufunterstützung den univentrikulären Systemen in Form der linksventrikulären Herzunterstützung eine besondere Aufmerksamkeit zuteil wurde. Ein neues System, die Micro Diagonalpumpe Deltastream[®], die aufgrund ihrer geringen Größe und des geringen Gewichts intrathorakal platziert werden kann, ist somit für die „Minimal Invasive Chirurgie“ in besonderer Art und Weise geeignet. Zusätzlich konnte aufgrund des neuen Pumpendesigns eine Magnetlagerung integriert werden, um die Problematik der Thrombenablagerung im Bereich der Schaufelradlager zu beseitigen. Dieses Linksherzunterstützungssystem Deltastream der Firma Medos[®] bietet zwei Verwendungsmöglichkeiten: Einen pulsatilen und einen laminaren Antriebsmodus. Die Intention dieser Arbeit bestand darin, erste Erfahrungen mit dieser Diagonalpumpe im Tierversuch zu sammeln und etwaige Vor- und Nachteile der jeweiligen Betriebsmodi darzustellen im Hinblick auf klinische, histologische als auch laborchemische Gesichtspunkte. In der Studie wurden acht schwarzköpfigen Fleischschafen Diagonalpumpen für die Zeit von sieben Tagen implantiert. Fünf der acht Versuchstiere überlebten diesen Zeitraum und wurden am siebten Tag euthanasiert. Drei Versuchsdurchführungen mussten aufgrund einer Beschädigung der Pumpe sowie auftretender Komplikationen durch das Schaf frühzeitig beendet werden. Die histologischen, laborchemischen und hämodynamischen Ergebnisse wurden aufgezeigt, wobei ein spezielles Augenmerk auf Blutungskomplikationen, Hämolyse und Thromboembolien gelegt wurde.

Die häufigsten Komplikationen in den Versuchen mit pulsatilem Modus der MDP waren Blutungen im Bereich der Aorten Anastomose, die primär auf die hohen Druckbelastungen im Bereich dieser Anastomose zurückzuführen sind. Für die Versuche mit laminarer Anwendung der Diagonalpumpe bestanden anfänglich hohe Hämolysewerte, die sich gegen Ende der siebentägigen Versuchsdauer normalisierten.

Thromboembolien traten in allen Durchführungen auf, wobei in besonderer Weise die Nieren betroffen waren. Pumpenspezifisch bildeten sich Ablagerungen primär im Bereich des Schaufelrades sowie des Auslasskonnektors. Durch die dort auftretenden Schubspannungen und Verwirbelungen entstanden in diesem Bereich vorwiegend bei pulsatiler Anwendung vermehrt Gerinnsel. Signifikante Unterschiede organspezifischer Seite bei Verwendung beider Antriebsmodi konnten bei Leber, Milz und Niere nicht nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der histologischen Ergebnisse des Herzens waren vermehrte Einblutungen im Bereich des Myokards des linken Ventrikels festzustellen. Zusätzlich konnten bei diesen Versuchsaufbauten Innenwandläsionen der Aorta descendens in unmittelbarer Nähe zur Implantationsstelle des EPTFe-Grafts diagnostiziert werden.

Eine zusammenfassende Betrachtung dieser Arbeit zeigt, dass die neuartige Micro Diagonalpumpe Deltastream[®], trotz ihrer geringen Größe und ihres geringen Gewichts, organschonend die Aufgaben eines Linksherzunterstützungssystems erfolgreich erfüllt und somit eine echte Alternative für herkömmliche Systeme bei der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz darstellt.

7 Literaturverzeichnis

1. American Heart Association: Heart and stroke statistical update 2002. American Heart Association Washington 2001
2. Arusoglu L, Reiss N, Morshuis, Körfer R, Banayosy AE (2004): Implantation of CardioWest total artificial heart in irreversible acute myocardial infarction shock-new hope for patients with infaust prognosis. Implantation of CardioWest total artificial heart in irreversible acute myocardial infarction shock - new hops for patients with infaust prognosis. *Z Kardiol* 11, 916-924
3. Banayosy AE, Deng MC, Loisanca DY, Vetter H, Grouda E, Loebe M, Vigano M (1999): The european experience of Novacor left ventricular assist (LVAS) therapy as a bridge to transplant: a retrospective multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg* 15, 835-841
4. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2004 a): Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 30, 33-37
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA (2004 b): Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8, 19912
6. Bessa A, Nissebaum M, Monteiro AN (2008): High intensity ultraendurance promotes early release of muscle injury markers. *Br J Sports Med.* 18
7. Beyersdorf F, Martin J, Zehender M, Siepe M, Heilmann C, Jung W, Zeh W. (2005): Chirurgische Behandlungsoptionen bei terminaler chronischer Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztebl* 102 (37), 2468-2476
8. Chon JN, Levine B, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB (1984): Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with congestive hart failure. *N Engl J Med* 311, 819-823
9. Classen M, Diehl V, Kochsiek K: Innere Medizin, 4. Auflage Urban und Schwarzenberg Verlag, München Wien Baltimore, 1998
10. Cooley DA, Loitta D, Hallmann GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD (1969): Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am J Cardiol* 24, 723-730

11. Copeland JG, Richard MD, Smith G, Arabia FA, Nolan PE, Pharm D, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ (2004): Cardiac Replacement with a Total Artificial Heart as a Bridge to Transplantation. *N Engl J Med* 151, 859-867.
12. Cummins B, Auckland ML, Cummins P (1987): Cardiac-spezifische troponin-I radioimmunoassay in der Diagnose von akuter Myokardinfarkt. *Am Heart J* 113, 1333-44
13. Deng MC, Weyand M, Hammel D, Schmid C, Kerber S, Schmidt C, Breithardt G, Scheld HH (1998): Selection and outcome of ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant* 17, 817-825
14. De Vries WC (1988): The permanent artificial heart: four case reports. *JAMA* 259, 849-859
15. Dörner K: *Klinische Chemie und Hämatologie*, 4. Auflage Thieme Verlag Stuttgart, 2001
16. Druml W (1996): Prognosis of acute renal failure 1975-1995 *Nephron* 73, 8-15
17. Farrar DJ (1994): Thoratec Ventricular Assist Device Principal Investigators. Preoperative predictors of survival in patients with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 13, 93-101
18. Farrar DJ, Lawson JH, Litwak P, Cederwall G. (1990): Thoratec VAD System as a bridge to heart transplantation. *J Heart Transplant* 9, 415-423
19. Finsterer J, Stöllberger C, Krugluger W (2007): Cardiac and noncardiac, particularly neuromuscular, disease with troponin-T positivity. *Neth J Med* 65 (8), 289-95
20. Frasier K, Latessa V (2008): Minimally invasive vein therapy and treatment options for endovenous heat-induced thrombus. *J Vasc Nurs* 26 (2), 53-7
21. Frazier OH, Macris MP, Myers TJ, Duncan JM, Radovancevic B, Parnis SM, Cooley DA (1994): Improved survival after extended bridge to cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 57, 1416-1422
22. Gaze DC (2007): The role of existing and novel cardiac biomarkers for cardioprotection. *Curr Opin Investig Drugs* 8 (9), 711-717
23. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M (1992): Prognostic importance of atrial natriuretic peptide of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 57, 1416-1422

24. Grabowski EF, Didisheim P, Lewis JC, Franta JT, Stropp JQ (1977): Platelet adhesion to foreign surfaces under controlled conditions of whole blood flow: human vs rabbit, dog, calf, sheep, pig, macaque, and baboon. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23, 141-51
25. Herold G: *Innere Medizin*; Eigenverlag Köln 2004 169-175
26. Hogness JR: *The artificial heart: prototypes, policies and patients: Clinical effectiveness and need for long-term circulatory support*. National Academic Press Washington DC 1991 65-84
27. Höhle P: *Zur Übertragbarkeit tierexperimenteller endovaskulärer Studien: Unterschiede der Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systeme bei häufig verwendeten Tierspezies im Vergleich zum Menschen*. Med. Diss. Aachen 2000, 38-80
28. Joyce LD, Johnson KE, Pierce WS (1986): Summary of the world experience with the clinical use of total artificial hearts as heart support devices. *J Heart Transplant* 5, 229-235
29. Kannel WB, Savage D, Castelli WP: *Cardiac failure in: The Framingham study: twentyyear follow-up. Congestive heart failure*. Grune & Stratton, New York 1981, 15-30
30. Kappler J, Ziesche S, Nelson J (1986): Reproducibility of hemodynamic and gas exchange data during exercise in patients with stable congestive heart failure. *Heart Fail* 4, 157-163
31. Kaye MP (1992): The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official report – 1992. *J Heart Lung Transplant* 11, 599-606.
32. Keogh AM, Freund J, Baron DW, Hickie JB (1988): Timing of cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 61, 418-422
33. Knezevic D., Dirnhofer R. (1986): Heat thrombosis of burned skin. *Arch Kriminol* 178 (3-4), 88-94
34. Kormos RL, Murali S, Dew MA, Armitage JM, Hardesty RL, Borovetz HS, Griffith BP (1994): Chronic mechanical circulatory support: rehabilitation, low morbidity and superior survival. *Ann Thorac Surg* 57, 51-58
35. Lee WH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, Laks H, Walden JA (1993): Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 72, 672-676

36. Lee WH, Packer M (1986): Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 73, 257-267
37. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG (2002): Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 347, 1397-1402
38. Likoff MJ, Chandler SI, Kay HR (1987): Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 59, 634-638
39. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP (2002): Lifetime risk for developing congestive heart failure, the Framingham Heart Study. *Circulation* 106, 3068-3072
40. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR (1991): Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 83, 778-783
41. Martin M, Mullenix P, Rhee P (2005): Troponin increases in the critically injured patient, mechanical trauma or physiologic stress? *J Trauma*. 59 (5), 1086-1091
42. McCarthy PM, James KB, Savage RM, Vargo R, Kendall K, Harasaki H, Hobbs RE, Pashkow FJ (1994): Implantable left ventricular assist device. Approaching an alternative for end-stage heart failure. Implantable LVAD Study Group. *Circulation* 90, 83-86
43. McCarthy PM, Sabik JF (1994): Implantable circulatory support devices as a bridge to heart transplantation. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 6, 174-180
44. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971): The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285, 1441-1446
45. Mehta MS, Aufiero TX, Pae WE (1994): Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart in conjunction with the heart transplantation: six official report. *J Heart Lung Transplant* 14, 585-593
46. Mottaghy K, Oedekoven B, Poppel K (1989): Heparin free long-term extracorporeal circulation using biocactive surfaces. *ASAIO-Trans* 35, 635-637

47. Müller K, Müller S: Klinische Chemie; 15. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart, 2002, 105-113
48. Murali S (1999): Mechanical circulatory support with the Novacor LVAS: world wide clinical results. *Thorac Cardiovasc Surg* 47, 1991-325
49. Norman JC, Cooley DA, Kahan BD, Keats AS, Massin EK, Solis RT, Luper WE, Brook Mi, Klima T, Frazier OH, Hacher J, Duncan JM, Dasco CC, Winston DS, Reul GJ (1978): Total support of the circulation of a patient with postcardiotomy stone heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet* 1978, 1, 1123-1127
50. O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR (1992): Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement and medical follow up, *Circulation* 86, 1061-1079
51. Oedekoven B, Bey R, Mottaghy K (1984): Gebexate mesilate (Foy) as an anticoagulant in extracorporeal Thromb Haemost 52, 329-332
52. Packer M, Greenberg B, Massie B, Dash H (1982): Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 306, 1326-1331.
53. Palatianus GM, Edmunds LH, Cohen DJ (1983): Extracorporeal left ventricular assistance with prostacyclin and heparinized centrifugal pump. *Ann Thorac Surg* 35 (5), 504-515
54. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM (1992): Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327, 669-677.
55. Poirier VL (1999): Worldwide experience with the TCI HeartMate System: issues and future perspective. *Thorac Cardiovasc Surg* 47 (2), 316-320
56. Portner PM: A totally implantable heart assist system: the Novacor programm. *Heart replacement*; Springer Verlag, Tokyo 1993
57. Portner PM, Oyer PE, McGregor CG, Baldwin JC, Ream AK, Wyner J, Zusman DR, Shumway NE (1985): First human use of an electrically powered implantable ventricular assist system. *Artif. Organs* 9, 36

58. Potapov EV., Ignatenko S., Nasser BA., Loebe M., Harke C., Bettmann M., Doller A., Regitz-Zagrosek V., Hetzer R (2004): Clinical significance of P1A polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support. *Ann Thorac Surg* 77, 869-874
59. Ramasamy N, Portner PM (1993): Results with bridge to transplant and chronic support (state-of-the art-review). *Cardiac Surg* 7, 363-376
60. Renner EL, Dällenbach A (1992): Increased liver enzymes: what should be done? *Ther Umsch.* 49 (5), 281-6
61. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thieme G, Goodwin J, Gyarsfas I, Martin I, Nordet P (1996): Report of the 1995 World Health Organisation, International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies, WHO-Report 93, 841-842
62. Riede UN, Schaefer HE: *Allgemeine und spezielle Pathologie*; 4. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart, 1995, 525-589; 798-828
63. Riede UN: *Taschenatlas der allgemeinen Pathologie*, 5. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 1998, 104-116
64. Roger VL, Weston SA, Redfield MM (2004): Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 101, 344-50
65. Rose E, Gelijns A, Moskowitz A (2001): Long-Term Use of al Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *N Engl J Med* 345, 1435-1443
66. Roskamm H, Reindell H (1989): *Herzkrankheiten*, Springer Verlag 3, 449-450
67. Sakuta H, Suzuki T, Yasuda H (2005): Gamma-glutamyl transferase and metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Intern Med.* 44 (6), 538-541
68. Scheld HH, Hammel D, Schmid C, Weyand M, Deng M, Möllhoff T, Kerber S (1996): Beating heart implantation of a wearable Novacor left ventricular assist device. *Thorac Cardiovasc Surg* 17, 1024-1028
69. Scheld HH, Deng MC, Hammel D, Schmid C (2000): *Leitfaden Herztransplantation*; 2. Auflage; Steinkopf Verlag, Münster, 2000
70. Schmid C, Deng MC, Hammel D, Weyand M, Loick HM, Scheld HH (1998 a): Emergenca versus elective/ urgent left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 17, 1024-1028

71. Schmid C, Weyand M, Nabavi DM, Hammel D, Deng MC, Ringelstein EB, Scheld HH (1998 b): Cerebral and systemic embolization during left ventricular support with the Novacor N100 device. *Ann Thorac Surg* 65, 1703-1710
72. Schmid C, Hammel D, Deng MC, Weyand M, Baba H, Tjan TD, Drees G, Roeder N, Schmidt C, Scheld HH (1999): Ambulatory care of patients with the left ventricular assist devices. *Circulation* 100 (9), 224-228
73. Schmid C, Wilhelm M, Rothenberger M, Nabavi D, Deng MC, Hammel D, Scheld HH (2000): Effects of high dose platelet inhibitors treatment on thromboembolism in Novacor patients. *Eur J of Cardiothorac Surg* 17, 331-335
74. Smith GM, Fry JM, Allen JG (1994): Plasma indicators of muscle damage in a model of nutritional myopathy in weaner sheep. *Aust Vet J* 71, 12-17
75. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton MA, Lau M, Chelirnski-Follick C, Morguchi J, Walden J. (1990): Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection factor < 20 % secondary to ischemic or non dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 6, 1348-1354
76. Swedberg K (1987): Use of nitrates in acute and chronic congestive heart failure. *Drugs* 33 (4), 147-149
77. The Consensus Trial Study Group (1987): Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus). *N Engl J Med* 316, 1429-1435
78. The Solvd Investigators (1991): Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325, 293-302
79. Tjan TDT, Schmid C, Deng MC, Schmidt C, Kerber S, Kehl G, Scheld HH (1999): Evolving short-term and long-term mechanical assist for cardiac failure – a decade experience in Muenster. *Thorac Cardiovasc Surg* 47, 294-297
80. Unverfehrt DV, Magorien RD, Moeschberger ML (1984): Factors influencing the 1-year-mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 4, 147-152

81. Von Borall E, Langbein J, Deprés G (2007): Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals – a review . *Physiol Behav* 92 (3), 293-316
82. Weyand M, Kececioglu D, Kehl HG, Schmid C, Loick HM, Vogt J, Scheld HH (1998): Neonatal mechanical bridging to total orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 66,519-522
83. Whitefield JB (2001): Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 38 (4), 263-355
84. Wieselthaler GM, Schima H, Hiesmayr M, Pacher R, Laufer G, Non GP, De Bakey M, Wolner E (2000): First clinical experience with the De Bakey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation. *Circulation* 101 (04), 356-359
85. Wittels E, Hay J., Gotto A (1990): Medical cost of coronary artery disease in the United States. *Am J Cardiol* 65, 432-440
86. Young JB, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Clemson BS, Porter CB, Rodeheffer RJ, Kenzora JL (1994): Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. The- 113 - Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 13, 353-365.

8. Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich ganz herzlich für die Unterstützung, die ich von vielen Seiten erfahren habe. Die Namen der Personen, die mir behilflich waren, darf ich alphabetisch aufzählen:

- | | |
|----------------------|---|
| Herr Alekuzei H.; | Cand. med.
Doktorand der Thorax-, Herz- und
Gefäßchirurgie Göttingen |
| Frau Ballat C.; | Dr. med. vet.
Abteilung: Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Göttingen |
| Herr Holland R.; | EDV Beauftragter
Abteilung: Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Göttingen |
| Herr Schmitto J.D.; | Dr. med.
Abteilung: Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Göttingen |
| Herr Schöndube F.A.; | Prof. Dr. med. Dipl-Physiker
Direktor der Klinik und Poliklinik der
Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Göttingen |
| Frau Steinke K.; | Cand. med.
Doktorandin der Thorax-, Herz- und
Gefäßchirurgie Göttingen |

Frau Waldmann-Beushausen R.: Leitende medizinisch technische Assistentin der
experimentellen Thorax-, Herz- und
Gefäßchirurgie
Abteilung: Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Göttingen

9. Lebenslauf

Alfred Hans Rudolf Tylla, wurde am 22. August 1979 als Sohn des Diplomingenieurs Manfred Tylla, Direktor und Werkleiter der Stadtwerke Neumarkt, und der Bankkauffrau Ursula Tylla, geborene Kurz in Neumarkt in der Oberpfalz als drittes Kind geboren. Meine beiden Geschwister sind Frau Annette Tylla, von Beruf Rechtsanwältin, Fachanwältin für Steuerrecht und Steuerberaterin, und Hans Tylla, von Beruf Facharzt für Innere Medizin. Ich bin ledig und habe keine Kinder.

Von 1986 bis 1990 besuchte ich die Grundschule am Schießstättenweg in Neumarkt und von 1990 bis 1999 das Willibald-Gluck Gymnasium in Neumarkt. 1999 bestand ich erfolgreich die Abiturprüfung.

Von 1999 bis 2000 arbeitete ich als Zivildienstleistender im Rettungsdienst Neumarkt. Während dieser Zeit absolvierte ich mit Erfolg die Ausbildung zum staatlich geprüften Rettungssanitäter. Im Oktober 2000 begann mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August Universität in Göttingen. Neben meinem Studium arbeitete ich ehrenamtlich von 2000 bis 2007 als Rettungssanitäter im Rettungsdienst des Kreisverbandes Neumarkt. Im Juli 2003 begann ich als Doktorand in der Abteilung der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie bei Prof. Dr. med. Dipl.-Physiker F.A. Schöndube an der Georg-August-Universität Göttingen. 2006 beendete ich mein Studium der Humanmedizin in Göttingen. Seit 2007 arbeitete ich als Assistenzarzt in der Allgemein- und Visceralchirurgie/ Gefäßchirurgie Roth bei Dr. med. H. Rogenhofer und in der Orthopädie und Unfallchirurgie Roth bei Dr. med. T. Strube.