

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

DISSERTATION

„Effekte der langfristigen mechanischen
Kreislaufunterstützung: Vergleich zwischen pulsatilen
und kontinuierlichen Fluss-Pumpen mittels klinischer
und histologischer Untersuchungen“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von
Sajjad Rezaei
aus
Varamin

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstract English.....	I
Abstrakt Deutsch.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1 Definition, Pathophysiologie und Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz.....	1
1.2 Klinik und Prognose der chronischen Herzinsuffizienz.....	2
1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz.....	2
1.4 Therapie und Behandlungsziele der Herzinsuffizienz.....	3
1.5 Mechanische Kreislaufunterstützung.....	4
1.5.1 Indikationen, Therapieziele und Kontraindikationen der mechanischen Kreislaufunterstützung.....	5
1.5.2 Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung.....	9
1.5.3 Einteilung der Kreislaufunterstützungssysteme.....	10
1.5.4 Prinzipien der mechanischen Kreislaufunterstützung.....	10
1.5.5 Ergebnisse der Kreislaufunterstützung.....	18
1.5.6 Kreislaufunterstützung mit pulsatilem und kontinuierlichem Blutfluss..	19
1.5.7 Komplikationen der mechanischen Kreislaufunterstützung.....	20
1.5.8 Nachsorge.....	23
1.6 Zielsetzung.....	25
1.7 Fragestellung.....	25
2. Material und Methoden.....	26
2.1 Patienten.....	26
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
2.3 Studiendurchführung.....	26
2.3.1 Klinische Parameter.....	27
2.3.2 Histologie.....	28

2.4	Statistische Auswertung.....	30
3.	Ergebnisse.....	31
3.1	Patientencharakteristika.....	31
3.2	Hämodynamik und Laborparameter.....	32
3.2.1	Hämodynamik.....	32
3.2.1.1	Systolischer Wert.....	32
3.2.1.2	Diastolischer Wert.....	34
3.2.1.3	Blutdruckamplitude.....	35
3.2.1.4	Mittlerer arterieller Blutdruck.....	36
3.2.1.5	Herzfrequenz (HF)	37
3.2.2	Kleines Blutbild.....	38
3.2.2.1	Leukozyten.....	38
3.2.2.2	Hämoglobin.....	38
3.2.2.3	Hämatokrit.....	39
3.2.2.4	Thrombozyten.....	39
3.2.3	Klinische Chemie.....	41
3.2.3.1	Harnstoff.....	41
3.2.3.2	Kreatinin.....	41
3.2.3.3	Bilirubin total.....	42
3.2.3.4	C-reaktives Protein.....	42
3.3	Histologische Befunde bei Autopsie.....	43
3.3.1	Leber.....	43
3.3.2	Niere.....	44
3.3.3	Koronararterie.....	45
3.3.4	Cerebralarterie.....	46
3.4	Todesursache.....	47
4.	Diskussion.....	48
4.1	Patientencharakteristika.....	48
4.2	Gesamtzustand der Patienten.....	48
4.2.1	Leber- und Nierenfunktion.....	48
4.2.2	Entzündungsreaktionen.....	51
4.2.3	Parameter des Blutbildes.....	52
4.3	Histologie.....	53
4.4	Hämodynamik.....	55
4.5	Pulsatiler vs kontinuierlicher Blutfluss.....	57

4.6	Einschränkungen dieser Studie.....	58
5.	Zusammenfassung.....	59
6.	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	61
7.	Literatur.....	63
8.	Eidesstattliche Versicherung/ Anteilserklärung	75
9.	Lebenslauf.....	77
10.	Publikationsliste.....	79
11.	Danksagung.....	80

Abstract English

Sajjad Rezaei

Effect of mechanical circulatory support on changes of arterial wall: histological study of pulsatile and rotary blood pump recipients.

Background:

Continuous flow (CF) blood pumps are an established option for treatment of end-stage heart failure. However, the impact of long-term continuous flow with lack of peripheral arterial wall motions on blood pressure regulation and end-organ arterial wall sclerosis, especially in case of chronic support over 2 years, remain unclear.

Methods:

Samples of arterial wall (liver, kidney, coronary and cerebral arteries) of total 27 autopsies of VAD-recipients, with devices implanted between September 2000 and July 2009 were examined for perivascular infiltrate index, intravascular infiltrate index, wallthickness, thrombosis, endothelium cells swelling, vessel wall necrosis and perivascular fibrosis.

In nine patients (group P) pulsatile devices and in other 18 patients CF devices had been inserted (group CF). The pathologist was blinded to the group distribution. Additionally, clinical course and follow-up data were retrospectively analysed.

Results:

Median duration of support for group P was 467 days (range 235-1588 days), in group CF 263 days (range 154-942 days). Through a whole follow-up period mean arterial pressure was not different between both pump type recipients. Diastolic and systolic blood pressures in CF device recipients were lower after 2-3 weeks of support. Histological studies did not recognize any relevant differences of arterial wall properties between both groups.

Conclusion:

Chronic mechanical circulatory support up to 2 years with CF devices does not adversely influence arterial wall properties of end-organs vasculature.

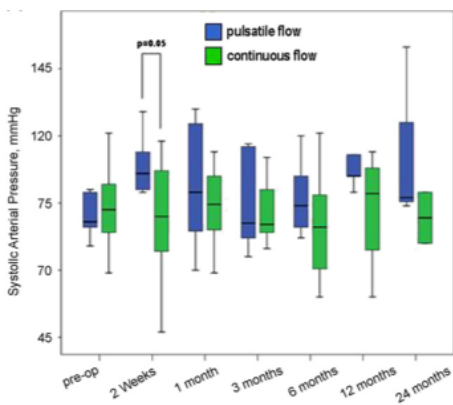


fig.: 12: boxplot of the systolic value in mmHg

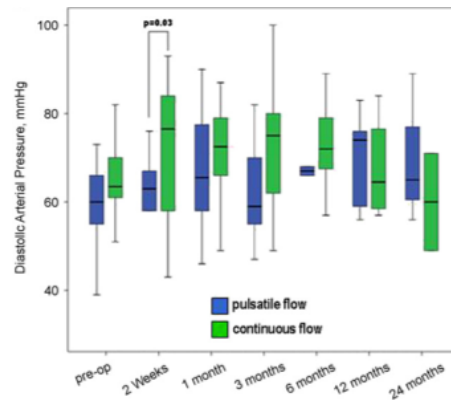


fig.: 13: boxplot of the diastolic value in mmHg

Abstrakt Deutsch

Sajjad Rezaei

Effekte der langfristigen mechanischen Kreislaufunterstützung auf die Arterienwand: Vergleich histologischer Untersuchungen von Patienten mit Kreislaufunterstützung mit pulsatilen und kontinuierlichen Fluss-Pumpen.

Hintergrund:

Die mechanische Kreislaufunterstützung durch kontinuierliche Blutpumpen stellt eine etablierte Strategie für die Behandlung der Herzinsuffizienz im Endstadium dar. Jedoch ist der Einfluss eines langfristigen kontinuierlichen Blutflusses, mit daraus resultierender Unbeweglichkeit der peripheren Arterienwand, auf die Blutdruckregulation und auf die Arterienwand der Endorgane nicht ausreichend erforscht.

Methoden:

Die Studie wurde mit 27 Patienten mit terminal chronischer Herzinsuffizienz durchgeführt, die eine Kreislaufunterstützung mit pulsatilen oder kontinuierlichen Fluss-Pumpen im Zeitraum September 2000 bis Juli 2009 am Deutschen Herzzentrum Berlin erhalten haben und bei denen Ergebnisse einer Obduktion vorlagen.

Von allen eingeschlossenen Patienten wurden die klinischen Daten erfasst. Von den insgesamt 27 Patienten wurden 18 Patienten kontinuierliche (Gruppe CF) und 9 Patienten pulsatile Blutpumpen (Gruppe P) implantiert.

Die vorhandenen histologischen Präparate der Koronar- und Cerebralarterien sowie der Arterienwand aus Leber und Niere wurden nach einem extra dafür entwickelten Score beurteilt.

Ergebnisse:

Die mediane Dauer der Gerätenutzung in der Gruppe P betrug 467 Tage (min: 235 Tage, max: 1588 Tage), in der Gruppe CF 263 Tage (min: 154 Tage, max: 942 Tage).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der erhobenen klinischen Parameter festgestellt werden. Lediglich der systolische und diastolische Wert 2-3 Wochen nach Implantation waren in der Gruppe mit kontinuierlichem Blutfluss signifikant niedriger als in der Gruppe mit pulsatilem Fluss. Auch die histologischen Untersuchungen zeigten keine signifikanten Unterschiede der Struktur der Arterienwand zwischen den beiden Gruppen.

Schlussfolgerung:

Eine langfristige mechanische Kreislaufunterstützung mit kontinuierlichem Blutfluss für mehr als 2 Jahre übt keine negativen Effekte auf die Eigenschaften der Arterienwand der Endorgane aus.

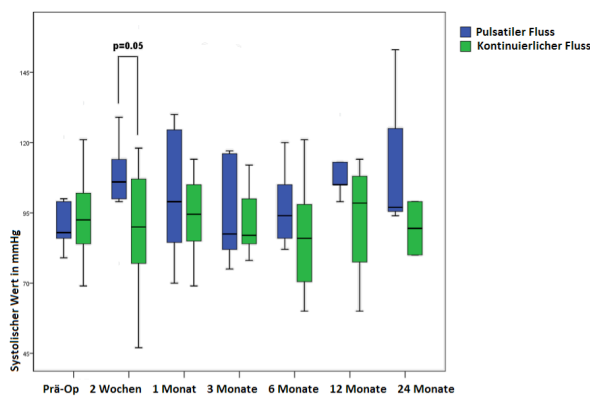


Abb.: 12: Boxplot des systolischen Werts in mmHg

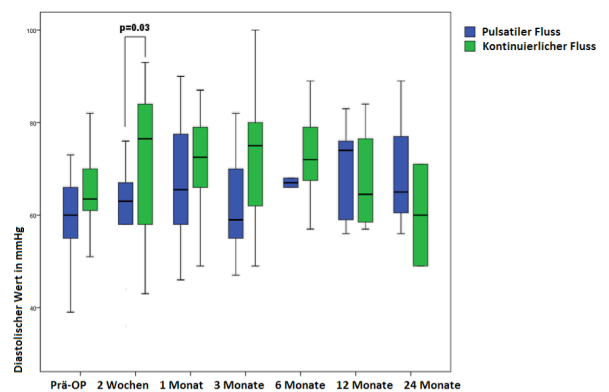


Abb.: 13: Boxplot des diastolischen Werts in mmHg

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Warteliste für Herztransplantation in Europa, Anzahl der Patienten am Ende des jeweiligen Jahres, geordnet nach Dringlichkeit (1).....	4
Abbildung 2: Entwicklung der linksventrikulären VADs: Links: 1te Generation: pulsatile VAD (Thoratec HeartMate I); Mitte: 2te Generation: kontinuierliche Axialpumpe (Thoratec HeartMate II); Rechts: 3te Generation: kontinuierliche Zentrifugalpumpe (HeartWare HVAD) (2).....	11
Abbildung 3: Blutpumpe Berlin Heart EXCOR (24).....	12
Abbildung 4: Lage der Einlasskanülen bei biventrikulärer Kanülierung (24).....	13
Abbildung 5: Patient mit einem biventrikulären System (Originalaufnahme aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin)	14
Abbildung 6: Schematischer Aufbau des DeBakey-LVAS (46).....	15
Abbildung 7: DeBakey LVAD (Originalaufnahme aus dem Deutschen Herzzentrum)	15
Abbildung 8: Prinzipieller Aufbau eines implantierbaren Linksherzunterstützungssystems mit Axial-Fluss-Pumpe (Berlin Heart INCOR I System) zwischen Herzspitze und Aorta ascendens (3).....	16
Abbildung 9: DuraHeart VAD (24).....	17
Abbildung 10: Lage nach der Implantation.....	17
Abbildung 11: Implantation einer Zentrifugalpumpe Typ HeartWare HVAD (Originalaufnahme aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin).....	17
Abbildung 12: Boxplot des systolischen Werts in mmHg.....	33
Abbildung 13: Boxplot des diastolischen Werts in mmHg.....	34
Abbildung 14: Boxplot der Blutdruckamplitude in mmHg.....	35
Abbildung 15: Boxplot des mittleren arteriellen Blutdrucks in mmHg.....	36
Abbildung 16: Boxplot der Herzfrequenz in Schläge/min.....	37
Abbildung 17: Boxplot der Thrombozytenkonzentration in *1000/ μ l.....	40

Abbildung 18: Nierenmorphologie A: 1- normale Nierenarterie 2- Glomerulus
Vergrößerung 100x, B: fragliches paravaskuläres Infiltrat,
Vergrößerung 200x, C: organisierter Thrombus Vergrößerung 100x,
D: Wandverdickung Vergrößerung 100x.....45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präoperative und demographische Daten	31
Tabelle 2: Mittelwert des systolischen Werts in mmHg und statistische Auswertung.....	33
Tabelle 3: Mittelwert des diastolischen Werts in mmHg und statistische Auswertung.....	34
Tabelle 4: Mittelwert der Blutdruckamplitude in mmHg	35
Tabelle 5: Mittelwert des mittleren arteriellen Blutdrucks in mmHg und statistische Auswertung.....	36
Tabelle 6: Mittelwert der Herzfrequenz in Schläge/min und statistische Auswertung.....	37
Tabelle 7: Mittelwert der Leukozytenkonzentration /nl und statistische Auswertung.....	38
Tabelle 8: Mittelwert der Hämoglobinkonzentration in g/dl und statistische Auswertung.....	38
Tabelle 9: Mittelwert des Hämatokrits in % und statistische Auswertung	39
Tabelle 10: Mittelwert der Thrombozytenkonzentration in *1000/ μ l und statistische Auswertung.....	40
Tabelle 11: Mittelwert der Harnstoffkonzentration in mg/dl und statistische Auswertung.....	41
Tabelle 12: Mittelwert der Kreatininkonzentration in mg/dl und statistische Auswertung.....	41
Tabelle 13: Mittelwert der Bilirubin-Konzentration in mg/dl und statistische Auswertung.....	42
Tabelle 14: Mittelwert des C-reaktiven Proteins in mg/dl und statistische Auswertung.....	42
Tabelle 15: histologische Daten: Leber	43
Tabelle 16: histologische Daten: Niere.....	44
Tabelle 17: histologische Daten: Koronararterie	46
Tabelle 18: histologische Daten: Cerebralarterie	47
Tabelle 19: Todesursache.....	47

Abkürzungsverzeichnis

BVAD	biventrikuläres Kreislaufunterstützungssystem
CI	Herzindex
CK	Kreatinkinase
CK-mb1	Kreatinkinase-MB
CRP	C-reaktives Protein
CT	Kreatinin
DIAS	Diastolischer Wert
EKG	Echokardiogramm
EZS	Endothelzellen-Schwellung
GWN	Gefäßwandnekrose
HB	Hämoglobin
HCT	Hämatokrit
HF	Herzfrequenz
HST	Harnstoff
IVI	Intravaskulärer Infiltrat-Index
KHK	koronare Herzkrankheit
LVAD	linksventrikuläres Kreislaufunterstützungssystem
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PLT	Thrombozyten
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PVF	Perivaskuläre Fibrose
PVI	Perivaskulärer Infiltrat-Index
RVAD	rechtsventrikuläres Kreislaufunterstützungssystem
SBP	Systolischer Blutdruck
SYS	Systolischer Wert
THR	Thrombose
WBC	Leukozyten
WD	Wanddicke

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Definition, Pathophysiologie und Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz

Als Herzinsuffizienz wird die Unfähigkeit des Herzens bezeichnet, trotz ausreichend venösem Blutangebot den gesamten Organismus adäquat mit Blut, Sauerstoff und Substraten zu versorgen. Dabei treten endogene Kompensationsmechanismen auf, um bei ungenügender Herzleistung die Perfusion der inneren Organe zu gewährleisten. (3) Es handelt sich dabei um ein komplexes Syndrom mit verschiedensten Ursachen, das eine physiologische Füllung oder Entleerung des Herzens stört. (4) Die Ursachen lassen sich in drei Gruppen einteilen: (5)

- myokardiale Erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt, Myokarditis, Kardiomyopathie)
- Druck- und Volumenbelastungen des Herzens (z.B. bei arterieller Hypertonie, Aortenklappenstenose, Aortenklappen- oder Mitralklappeninsuffizienz)
- diastolische Behinderung der Ventrikelfüllung bei Perikarderkrankungen oder Endokardfibrose

Die häufigste kardiale Ursache der chronischen Herzinsuffizienz ist die koronare Herzerkrankung mit konsekutivem Herzmuskelzelluntergang. Etwas seltener treten primäre oder sekundäre Kardiomyopathien mit globaler Einschränkung der Pumpfunktion auf. Die häufigste extrakardiale Ursache der chronischen Herzinsuffizienz ist die arterielle Hypertonie. (6)

Die Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten internistischen Diagnosen, die mit einer Vielzahl von Komorbiditäten assoziiert ist und die Lebensqualität stark negativ beeinflusst. (7) Die chronische Herzinsuffizienz ist eine führende Ursache für Morbidität und Mortalität in den Industriestaaten. Sie ist die einzige kardiovaskuläre Krankheit, deren Prävalenz (8), Hospitalisierungszeit und Mortalität (9) global kontinuierlich zunimmt. Weltweit sind circa 15 Mio. Menschen betroffen, die Lebenszeitprävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt 4,2%. (10) In den Industriestaaten lautet in jedem 1–4. Fall von 1.000

Neuerkrankungen die Diagnose Herzinsuffizienz. (11) Die Inzidenz und Prävalenz ist alters- und geschlechtsabhängig, wobei circa 90% aller Patienten über 50 Jahre alt sind und Männer 1,5 mal häufiger betroffen sind als Frauen. (11)

1.2 Klinik und Prognose der chronischen Herzinsuffizienz

Die klassischen Symptome der Herzinsuffizienz werden durch die sekundären Veränderungen weiterer Organe verursacht. Eine pulmonale Stauung verursacht Atemnot, infolge einer verminderten Nierenperfusion kommt es zu Salz- und Wasserretention und eine Minderperfusion der Skelettmuskulatur führt zu Leistungsminderung. Die Symptome treten häufig sehr spät auf und werden durch Dekompensation des Herzens verursacht. Sie gehen dabei hauptsächlich auf Stauungszeichen im großen und kleinen Kreislauf zurück (Verminderung der Blutversorgung der Kreislaufperipherie, Herzvergrößerung, Tachykardie und Zyanose). (12)

Die Herzinsuffizienz wird heutzutage als eine eigenständige Erkrankung behandelt, deren Verlauf chronisch progressiv ist. Ihre Prognose ist schlecht. Trotz großer Fortschritte in der Pharmakotherapie und der Versorgung mit implantierbaren Defibrillatoren ist eine Heilung nur in Ausnahmefällen möglich. (13; 14)

1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz ist häufig schon in der Anamnese und klinischen Untersuchung (Auskultation von Herz und Lunge, Ödeme etc.) erkennbar bzw. kann in der Regel klar differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Das Monitoring der Herzkreislauffunktion ist essenzieller Bestandteil der Diagnostik und Therapie kritisch kranker Patienten. Weitere wichtige Untersuchungen bei herzkranken Patienten sind EKG (auch Langzeit-EKG), ECHO, Röntgenbild (Thorax in 2 Ebenen), Laboruntersuchungen für spezifische Biomarker, Belastungstests, Blutdruck-Registrierung und Koronarangiographie. (4; 15)

Bei einigen speziellen Fällen ist auch der Einsatz von nuklearmedizinischen Verfahren, Magnetresonanztomographie, Lungenfunktionsprüfung und Schlafapnoe-Diagnostik sinnvoll. (15; 16)

1.4 Therapie und Behandlungsziele der Herzinsuffizienz

Das Ziel der Therapie der Herzinsuffizienz ist die Steigerung der Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten. Dabei werden als allgemeine Behandlungsziele definiert: (17; 11; 18)

1. Prognoseverbesserung
2. Senkung der Hospitalisationsrate
3. Progressionshemmung (Remodeling und Dilatation hemmen)
4. Verbesserung der Lebensqualität
5. günstige Beeinflussung/ Verminderung nachteiliger Effekte einer eventuell vorliegenden Komorbidität

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt die drei Therapiesäulen: kausale, nicht medikamentöse und medikamentöse Therapie. (17) Dabei sollten zunächst kausale Therapieansätze (operativ, katheter-interventionell, medikamentös) ausgeschöpft werden, um die Ursache einer Herzinsuffizienz zu beseitigen.

Die Herztransplantation stellt derzeit das Verfahren mit den besten Langzeitergebnissen in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz dar. (19) Mittels Herztransplantation kann die normale Hämodynamik ohne erhöhtes Blutungs- oder Thromboembolierisiko wieder hergestellt werden. Jedoch treten Limitationen durch die teilweise langen Wartezeiten (siehe Abbildung 1), die Nebenwirkungen der notwendigen Immunsuppression und die begrenzte Verfügbarkeit von Spenderorganen auf. Der Erfolg der Therapie mittels Herztransplantation ist in hohem Maße vom präoperativen Zustand des Patienten abhängig. (20)

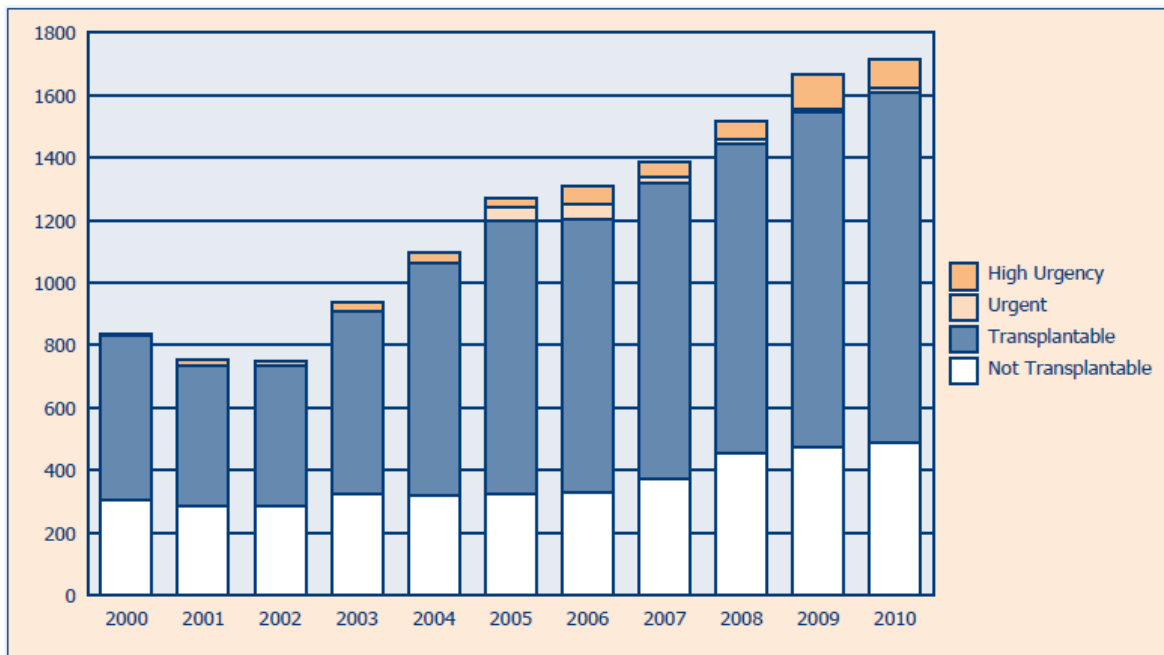


Abb. 1: Warteliste für Herztransplantation in Europa, Anzahl der Patienten am Ende des jeweiligen Jahres, geordnet nach Dringlichkeit (1)

1.5 Mechanische Kreislaufunterstützung

Die bittere Erfahrung der Transplantationssteams, immer wieder gerade junge Transplantationsanwärter unter ihren Händen versterben sehen zu müssen, erzwang geradezu die Anwendung von künstlichen Pumpsystemen, sowohl von „künstlichen Herzen“ als auch von Herzunterstützungssystemen, um Patienten bis zu einer späteren Transplantation am Leben zu erhalten. Diese erfolgt am günstigsten dann, wenn der Patient Zeit hatte, sich von den Folgen eines kardiogenen Schocks zu erholen und ein Spenderherz zur Verfügung steht.(21) Bei etwa der Hälfte der Patienten, die eine Herztransplantation benötigen, ist diese lediglich durch die überbrückende Implantation eines Systems zur mechanischen Kreislaufunterstützung des Blutkreislaufs möglich, welches die Patienten bis zur Transplantation am Leben erhält. (22) Die Überbrückung löst das Hauptproblem der Transplantation nicht, nämlich die begrenzte Organverfügbarkeit: Die Anzahl der benötigten Transplantate erhöht sich und das Herz, welches einem künstlich am Leben gehaltenen Patienten transplantiert wird, „fehlt“ dann einem anderen. Es wurde sogar gemutmaßt, dass die Ergebnisse der Transplantation nach der

Überbrückung schlechter seien als diejenigen der Primärtransplantation. Dies konnte mittlerweile eindeutig widerlegt werden. Für viele Patienten konnte somit die monate- bis jahrelange Wartezeit auf ein Transplantat mit künstlichen Herzpumpen erfolgreich überwunden und eine langzeitige Hospitalisierung vermieden werden: Zahlreiche Patienten konnten nach Hause entlassen werden und kamen damit gut im Alltags- und Berufsleben zurecht. Diese Behandlung markiert somit den Übergang von der temporären zur dauerhaften, permanenten Anwendung von „Kunstherzen“. (21)

1.5.1 Indikationen, Therapieziele und Kontraindikationen der mechanischen Kreislaufunterstützung

Laut der ESC – Leitlinien von 2012 sind Patienten für eine Implantation eines ventrikulären Kreislaufunterstützungssystems geeignet, wenn folgende Bedingungen erfüllt werden: (23)

Der Patient leidet seit mindestens 2 Monaten an starken Symptomen, trotz ausgereizter medikamentöser Therapie und Einsatz automatischer, implantierbarer Cardioverter-Defibrillator-kardinaler Resynchronisationstherapie (AICD-CRT). Darüber hinaus müssen mehr als einer der genannten Punkte zutreffen:

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $< 25\%$ und maximale Sauerstoffaufnahme (Peak VO₂), bei Messung, $< 12\text{mL/kg/min}$
- ≥ 3 Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten, ohne offensichtlicher Ursache
- Inotrope Unterstützung
- Progressive Störungen der End-Organfunktionen (verschlechterte renale und/ oder hepatische Funktion), die auf eine reduzierte Perfusion und nicht auf einen inadäquaten ventrikulären Fülldruck (PCWP ≥ 20 mm Hg und SBP $\leq 80\text{--}90$ mmHg oder CI ≤ 2 L/min/m²) zurückzuführen sind
- Verschlechternde rechtsventrikuläre Funktion

Folgende Therapieziele werden dabei festgelegt:

- Als Überbrückungsmaßnahme bis zur endgültigen Therapieentscheidung. Darunter versteht man die kurzfristige (meist notfallmäßige) Implantation eines Assist Device, um die Zeit bis zur endgültigen Therapieentscheidung bzw. Implantation des definitiven Unterstützungssystems zu überwinden. Häufig können die Patienten bis zum Zeitpunkt der Implantation nicht genau evaluiert werden (z.B. neurologisches Outcome nach Reanimation). (24)
- Kreislaufunterstützung bis ein geeignetes Spenderorgan für eine Herztransplantation gefunden wird (Bridge to transplantation). (25) Circa 80 % der Assist Devices werden in dieser Indikation implantiert. (26; 27) Betroffen sind z. B. Patienten auf der Warteliste für die Herztransplantation im NYHA-IV-Stadium mit hämodynamischer Instabilität. Bei der Entscheidung, ob bei einem Patienten vor der Transplantation ein VAD implantiert wird, ist auf jeden Fall die Wartezeit zu beachten, die u. a. von der Blutgruppe, dem Gewicht und dem Dringlichkeitsstatus abhängt. Eine Reihe verschiedener Systeme können zum Einsatz kommen, z. B. Berlin Heart Excor (uni- oder biventrikulär), Berlin Heart Incor, Thoratec, Medos, Abiomed, Heart Mate II, HeartWare oder Jarvik 2000 etc. (24)
- Bei ausgewählten Patienten kann sich nach Implantation und Entlastung des Herzens eine Erholung der Myokardfunktion einstellen und das System ersatzlos explantiert werden (Bridge to recovery). (28) Bei dieser Patientengruppe muss man zwei Untergruppen differenzieren. Zunächst gibt es das Herzversagen nach Operationen mit Herz-Lungen-Maschine, das Reperfusionssyndrom nach Herztransplantation oder den akuten Myokardinfarkt (notfallmäßig versorgt mittels PCI oder Bypass). Hier dauert die Erholung des Myokards lediglich einige Tage. Diese Zeit wird benötigt bis die verbrauchten ATP-Reserven wieder durch De-novo-Synthese aufgefüllt sind und damit wieder eine normale Kontraktilität möglich ist. Eine passagere Kreislaufunterstützung mit der veno-arteriellen ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) ist meist ausreichend. (24) Die zweite Gruppe ist die der Myokarditiden, von denen manche ein Potential zur Erholung besitzen, die dann aber längere Zeit in Anspruch nimmt. (29) Ischämische Kardiomyopathien haben weniger Erholungspotential. Es gibt

Evidenz dafür, dass eine fast komplette Entlastung des linken Ventrikels mit Hilfe eines LVADs (left ventricular assist device) über eine längere Zeit hinweg mit einem strukturellen reverse-remodeling und auch einer funktionellen Verbesserung der Ventrikelfunktion einhergeht. (30)

- Als permanente Therapie der terminalen Herzinsuffizienz, alternativ zur Herztransplantation, falls Kontraindikationen für die Herztransplantation vorliegen oder sie vom Patienten abgelehnt wird (Destination Therapy). (31) Die häufigsten Kontraindikationen sind fortgeschrittenes Alter, Niereninsuffizienz, Adipositas, fixierter pulmonaler Hypertonus, Alkohol- und Drogenabusus sowie bösartige Tumorerkrankungen. (27) Sind alle Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, ist es sinnvoll, den Patienten möglichst frühzeitig, d. h. bevor Endorganschäden durch die Kreislaufinsuffizienz entstehen, mit einem Herzunterstützungssystem zu versorgen. Zum Einsatz kommen z. B. Berlin Heart Incor, Jarvik 2000, HeartMate II oder HVAD HeartWare (in Europa). In Zukunft könnte die mechanische Kreislaufunterstützung in Kombination mit der besten medikamentösen Herzinsuffizienzmedikation bei Nichttransplantationspatienten zu einer gewissen Erholung des Myokards führen, welches dann im Anschluss durch Stammzelltherapie regeneriert wird. (24)

Es ist schwierig, klare Kontraindikationen für den Einsatz von Herzunterstützungssystemen zu formulieren, da eine Entscheidung gegen den Einsatz oft mit dem Tod des Patienten einhergeht. Trotzdem gibt es einige Orientierungspunkte für den sinnvollen Gebrauch bzw. Nichtgebrauch von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen.

Vor diesem Hintergrund ist es sicher fraglich, Patienten, die sich bereits im Vollbild des Leber-, Lungen-, Multiorganversagens oder in der fulminanten Sepsis befinden, ein Kunstherz zu implantieren. In solch einer Situation muss man sehr genau abwägen, ob sich bei minimalen Erfolgsaussichten der extrem hohe Einsatz von Mensch und Material lohnt. Dasselbe gilt für Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und einer Lebenserwartung von unter 2 Jahren.

Es gibt Patienten, bei denen sich zumindest für einen gewissen Zeitraum jegliche Antikoagulation verbietet, z. B. bei frischer Hirnblutung oder aktiver

gastrointestinaler Blutung auf dem Boden eines Ulkus. Hier ist eine VAD-Implantation für diesen Zeitraum nicht möglich.

Eine schwere Lungen-, Leber- oder Nierenerkrankung (z. B. FEV1 < 1 l oder Leberzirrhose mit eingeschränkter Syntheseleistung oder permanente Dialyse), die die generelle Operabilität des Patienten in Frage stellt, ist ebenfalls eine Kontraindikation für die Implantation eines Assist Device.

Schwere Gefäßerkrankungen, wie z.B. ein unbehandeltes Bauchaortenaneurysma > 5 cm oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit im Endstadium mit Extremitätenulcera machen nicht nur die Kanülierung der Leistengefäße bei der VAD-Implantation problematisch, sondern erhöhen auch Morbidität und Mortalität bei diesem Eingriff.

Psychiatrische Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Compliance des Patienten einhergehen oder die Suizidalität erhöhen (z. B. Sucht, Schizophrenie, Depression) disqualifizieren für ein Kunstherz nicht weniger als für eine Herztransplantation. Bei jedem Akkuwechsel ist der Patient theoretisch in der Lage, sich das Leben zu nehmen. Eine genaue psychiatrische Evaluation sollte daher möglichst präoperativ erfolgen.

Neben dem vielfach erwähnten fixierten (präkapillären) pulmonalen Hypertonus gibt es noch einige weitere Kontraindikationen speziell für LVAD: Im akuten Infarktgeschehen oder bei vorhandenen Ventrikelthromben ist die Insertion einer Apexkanüle zwar nicht unmöglich, jedoch mit einem nicht zu unterschätzenden Risiko verbunden. In solchen Fällen ist genauso wie beim Vorliegen einer floriden Endokarditis, bösartiger kardialer Tumore oder therapierefraktärer maligner Rhythmusstörungen die Kardiektomie und damit ein TAH indiziert.

Eine vorliegende Aortenklappeninsuffizienz sollte auf jeden Fall korrigiert werden, da die Funktionstüchtigkeit des LVADs durch die Rezirkulation nicht gewährleistet ist. Eine biologische Prothese ist wegen geringerer thromboembolischer Komplikationen einer mechanischen vorzuziehen. Um eine gute Füllung des Device zu garantieren, muss auch eine vorliegende Mitralstenose mit korrigiert werden. Da ein LVAD die rechtsventrikuläre Vorlast erhöht, wird eine vorliegende

Trikuspidalinsuffizienz verstärkt und sollte korrigiert werden. Nur so kann der rechtsventrikuläre Auswurf und damit die linksventrikuläre Füllung des Device garantiert werden. Kardiale Shunts (ASD, VSD) führen nach einer LVAD-Implantation zu einem rechts-links-Shunt und können eine nicht gewünschte Entsättigung des Blutes zur Folge haben, weshalb sie intraoperativ mitversorgt werden sollten. (24)

1.5.2 Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung

Im Jahr 1953 führte Gibbon die erste Herzoperation mit Hilfe der Herz–Lungen–Maschine durch. (32) Damit begann eine neue Ära der Herzchirurgie. Es zeigte auch, dass die Herz- und Lungenfunktion von einem mechanischen Gerät übernommen werden kann. Die ersten erfolgversprechenden Experimente mechanischer Kreislaufunterstützung in Form von extrakorporaler Zirkulation wurden von S. Bruchonenko und N. Terebinskij Anfang des letzten Jahrhunderts in Moskau durchgeführt. (33) 1968 gelang M.E. DeBakey die erste erfolgreiche Anwendung eines linksventrikulären Unterstützungssystems (LVAD) bei einer jungen Frau mit postoperativem Myokardversagen nach einem Doppelklappenersatz. (34)

Die ersten mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme sollten das Patientenüberleben gewährleisten, bis ein Spenderorgan für eine Herztransplantation verfügbar war. (35; 36) So entstand das „Bridge to transplant“-Konzept (35; 37), anhand dessen die Erholungsfähigkeit des menschlichen Körpers und die Pathophysiologie mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme untersucht werden konnten.

Die erste Generation mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme beinhaltete para- oder extrakorporale, pulsatile, pneumatisch angetriebene Blutpumpen. Seit 1992 wird das extrakorporale pneumatische System Abiomed BVS 5000 weltweit verwendet, das auf einer Haltevorrichtung neben dem Patientenbett betrieben wird. (38) Die ersten implantierbaren elektrisch betriebenen Blutpumpen waren

1984 verfügbar. (38) Später entwickelte Systeme erzeugten einen nicht-pulsatilen, kontinuierlichen Blutfluss. (39; 40; 41)

1.5.3 Einteilung der Kreislaufunterstützungssysteme

Die Einteilung der Kreislaufunterstützungssysteme erfolgt nach vier verschiedenen Kriterien. Zum einen wird zwischen kurz- und langfristigen Systemen unterschieden. Entsprechend der unterstützten Ventrikel erfolgt die Einteilung in linksventrikuläre (LVAD), rechtsventrikuläre (RVAD) und biventrikuläre (BVAD) Systeme. Rund 85 % aller Patienten erhalten ein LVAD. (42) Bei dem Pumpsystem zur Blutbeförderung kann es sich um pulsatile, zentrifugale und axiale Pumpen handeln. Bei den pulsatilen Pumpen ist jeder Kunstventrikel mit zwei Klappen versehen und die Richtung des Blutflusses wird um 180° geändert. Zentrifugale und axiale Pumpen erzeugen einen kontinuierlichen Blutfluss, sie enthalten keine Klappen. Während zentrifugale Pumpen die Richtung des Blutflusses um 90° drehen, erfolgt mit axialen Pumpen keine Blutflussrichtungsänderung. Des Weiteren kann das System implantiert werden oder extrakorporal vorliegen. (21)

1.5.4 Prinzipien der mechanischen Kreislaufunterstützung

Die am häufigsten verwendeten pulsatilen Systeme sind parakorporale Pumpen wie das Thoratec percutaneous ventricular assist device (PVAD) (Thoratec Inc., Pleasanton, California, USA) und das Berlin Heart Excor (Berlin Heart AG, Berlin, Germany) und implantierbare Systeme wie das HeartMate XVE left ventricular assist device (LVAD) (Thoratec Inc.) und das Novacor VAD (WorldHeart Inc., Oakland, California, USA), wobei die Produktion der beiden letzten Systeme bereits eingestellt ist. (siehe auch Abbildung 2; 43)



Abb. 2: Entwicklung der linksventrikulären VADs: Links: 1te Generation: pulsatile VAD (Thoratec HeartMate I); Mitte: 2te Generation: kontinuierliche Axialpumpe (Thoratec HeartMate II); Rechts: 3te Generation: kontinuierliche Zentrifugalpumpe (HeartWare HVAD) (2)

Pulsatile Blutpumpen erzeugen den Blutfluss durch Kompression einer mit Blut gefüllten Kammer, die über Kanülen mit dem Kreislauf verbunden ist. Exemplarisch wird hier der Aufbau eines Berlin-EXCOR-VADs näher erläutert.

Das Berlin-EXCOR-VAD ist ein elektropneumatisches, parakorporales, pulsatile Herzunterstützungssystem, das sowohl zur Unterstützung des linken (LVAD) und rechten (RVAD) Ventrikels als auch für beide Herzkammern (BiVAD) bei Patienten mit terminaler oder akuter Herzinsuffizienz verwendet werden kann. Die EXCOR-Blutpumpe besteht aus einem transparenten Polyurethangehäuse, das durch eine luft- und blutdichte Dreifachmembran in eine Blut- und eine Luftkammer aufgeteilt ist. (Abbildung 3)

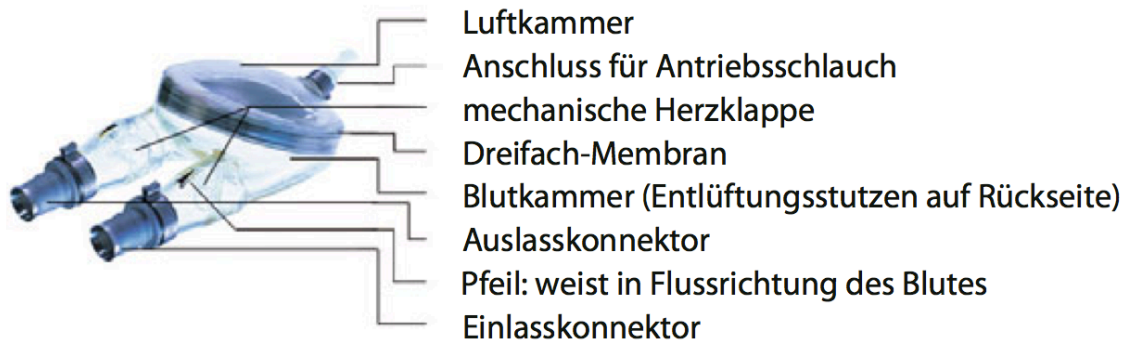


Abb. 3: Blutpumpe Berlin Heart EXCOR (24)

Die transparente Wand der Blutkammer ermöglicht eine direkte Kontrolle der Pumpenfüllung unmittelbar nach der Systemimplantation und eine Lagekorrektur der Auslasskanüle, wenn die Füllung der Blutkammer nicht ausreichend ist. Darüber hinaus ist die Erkennung von Thromben oder Fibrinauflagerungen, insbesondere im Klappenbereich, erleichtert.

Die Blutkammern sind in verschiedenen Größen von 10–80 ml erhältlich, d. h. das System kann auch bei Säuglingen und Kleinkindern implantiert werden. Die Einlass- und Auslasskanülen bestehen aus medizinischem Silikon mit praktisch unbegrenzter Haltbarkeit.

Die initial sehr große Steuerkonsole ist mittlerweile durch die robuste IKUS-Konsole ersetzt worden. Sie verfügt über drei Kompressoren (inkl. Back-up-System) und erlaubt multiple Einstellungen der Pumpe über einen Laptop mit fest installiertem Monitorprogramm zur Wahl und Kontrolle von verschiedenen Parametern.

Die LVADs werden festfrequentiert zwischen 30 und 150 Schlägen pro Minute (BPM) gesteuert. Das Füll- und Entleerungsverhalten der Pumpkammer ist dabei visuell durch eine transparente Wand zu kontrollieren, da es hierfür keinen Automatismus gibt. Sie ist mit Akkus bestückt, die dem Patienten eine Mobilität von etwa sechs Stunden gewährleisten. Durch eine neu entwickelte Regeltechnik wird das System der körperlichen Belastung des Patienten bzw. Kreislaufsituation automatisch angepasst. Dabei werden die Treibdrücke an den arteriellen Blutdruck adaptiert. Die Systeme werden je nach Bedarf des Patienten als

linksventrikuläre, rechtsventrikuläre oder biventrikuläre Kreislaufunterstützung eingesetzt. Die Kanülen werden in das Herz eingebracht und dann durch die Haut ausgeleitet. Bei einem LVAD wird das Blut aus der Spitze des linken Ventrikels ausgeleitet und in die Aorta ascendens zurückgeführt. Bei einem RVAD wird das Blut in der Regel aus dem rechten Vorhof ausgeleitet und in die A. Pulmonalis zurückgeführt. Die biventrikuläre Unterstützung leitet das Blut sowohl aus dem rechten als auch aus dem linken Vorhof aus und führt es dann dem Lungen- bzw. dem Körperkreislauf wieder zu.

Ein Beispiel für ein biventrikuläres System zeigen die Abbildungen 4 und 5. Man kann sehen, wie die Kanülen ins rechte und linke Herz eingebracht und perkutan mit dem Blutreservoir verbunden sind. (24)

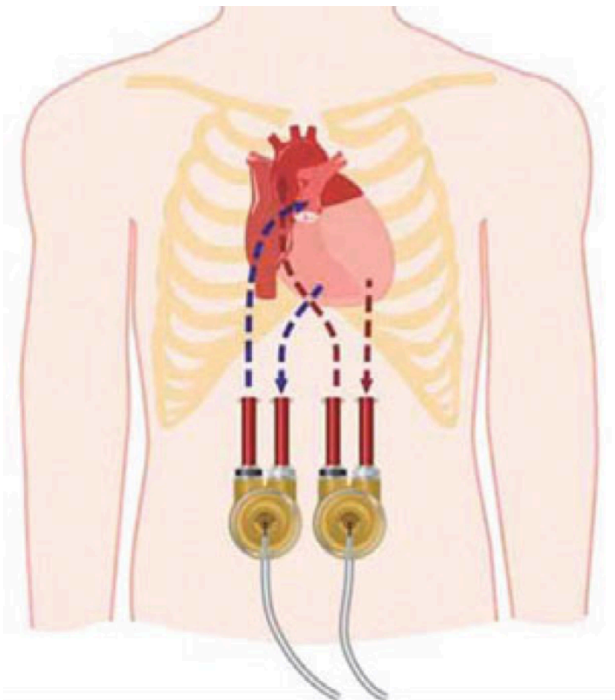


Abb. 4: Lage der Einlasskanülen bei biventrikulärer Kanülierung (24)



Abb. 5: Patient mit einem biventrikulären System (Originalaufnahme aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin)

Nicht-pulsatile Systeme werden in axiale und zentrifugale Systeme eingeteilt. Beide liefern einen kontinuierlichen Blutfluss und haben eine Vielzahl von Vorteilen: Sie sind kleiner, leichter, einfacher zu implantieren, verbrauchen weniger Energie und sind dauerhafter. (37)

Die zweite Generation künstlicher Blutpumpen erzeugt einen kontinuierlichen Blutfluss. Die am häufigsten verwendeten implantierbaren Systeme, die über Axialpumpen betrieben werden, sind HeartMate II VAD (Thoratec Inc.) (44), Jarvik 2000 (Jarvik Heart Inc., New York, New York) (44), Micromed DeBakey VAD (45) und Berlin Heart Incor (Berlin Heart AG) (45).

Axiale Pumpen zeichnen sich durch einen schraubenähnlichen Aufbau aus. Diese Schrauben sind, je nach System, in der Lage, sich von ca. 5000 RPM bis ca. 15000 RPM zu drehen und können bis zu 10 Liter/min Blut bewegen. Die 375 g schwere und ca. 6 cm lange Schraube des Heartmate II, besteht, mit einem

1. Einleitung und Fragestellung

Durchmesser von 4 cm, aus poliertem Titan und bewegt sich durch elektromotorische Kraftübertragung. Bei dem DeBakey LVAD dreht sich die Schraube mit 7500 bis 12500 RPM. Das Blut wird bei diesen Pumpen axial entlang der Schraube transportiert. (Abbildungen 6,7 und 8)

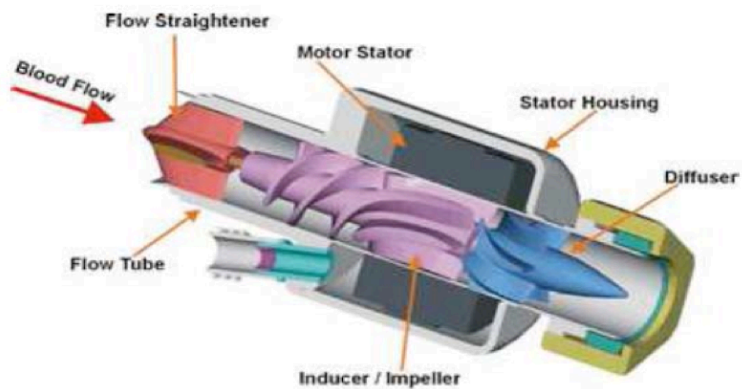


Abb. 6: Schematischer Aufbau des DeBakey-LVAS (46)



Abb. 7: DeBakey LVAD (Originalaufnahme aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin)

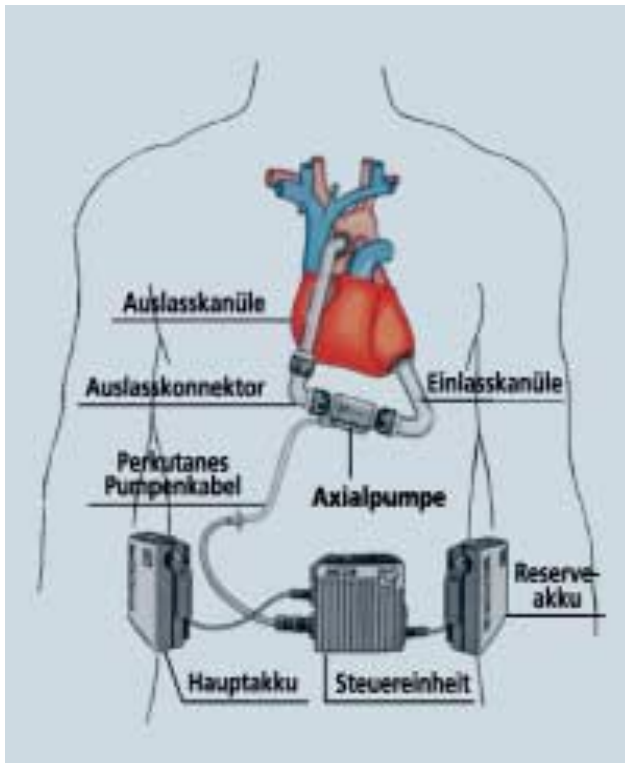


Abb. 8: Prinzipieller Aufbau eines implantierbaren Linksherzunterstützungssystems mit Axial-Fluss-Pumpe (Berlin Heart INCOR I System) zwischen Herzspitze und Aorta ascendens (3)

Zu den häufig verwendeten implantierbaren Zentrifugalpumpen zählen DuraHeart (Terumo, Somerset, New Jersey, USA) (47) und HeartWare HVAD™ (HeartWare Ltd.) (48; 49). Die Blutbeschleunigung in den Zentrifugalpumpen erfolgt über einen magnetisch oder hydromagnetisch freischwebenden rotierenden Impeller. Bei dieser Art von Pumpe wird der Impeller mit ca. 1500 bis 3000 RPM angetrieben. Die maximal bewegte Blutmenge liegt hier bei ungefähr 8 Liter/min. Das System wiegt ungefähr 300 Gramm und hat einen Durchmesser von 6 cm. Hier wird das Blut durch die Drehung des Rotors bewegt. Es wird bei diesen Pumpsystemen vom Apex des linken Ventrikels in die Aorta transportiert. Dieses Prinzip erlaubt u. a. eine deutlich geringere Größe und ein minimales Gewicht des Geräts sowie den Verzicht auf eingebaute Klappenprothesen. (Abbildungen 9, 10 und 11)

1. Einleitung und Fragestellung



Abb. 9: DuraHeart VAD (24)



Abb. 10: Lage nach der Implantation (24)



Abb. 11: Implantation einer Zentrifugalpumpe Typ HeartWare HVAD
(Originalaufnahme aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin)

1.5.5 Ergebnisse der Kreislaufunterstützung

Alle verfügbaren mechanischen Kreislaufsysteme gelten trotz ihrer Komplikationen als etablierter Therapieansatz der chronischen Herzinsuffizienz im Endstadium. Zu den häufigsten Komplikationen zählen zerebrovaskuläre Ereignisse (10 bis 44 Prozent), Blutungen (15 bis 40 Prozent) und Infektionen (10 bis 50 Prozent). (3)

Die REMATCH-Studie ist bisher die einzige prospektiv randomisierte Studie, die eine Überlegenheit der LVAD-Therapie als permanente Unterstützung im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei terminaler chronischer Herzinsuffizienz beweisen konnte. Sie zeigte eine 48-prozentige Reduktion der Sterblichkeit durch eine Unterstützungstherapie. Auch lagen die 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten der LVAD-Gruppe mit 52 % bzw. 23 % gegenüber 25 % bzw. 8 % über denen der medikamentös therapierten Gruppe. (31)

Mit der kontinuierlichen Pumpe HeartMate II (Thoratec, Pleasanton, California, USA) wurden sogar noch bessere Ergebnisse erzielt. Es wurden 1-Jahres-Überlebensraten von 85 % (50), 80 bis 95 % (51), 69 % (52) bzw. 68 % (53) erzielt. Die frühen postoperativen Todesfälle waren auf Rechtsherzversagen, Multiorganversagen und/ oder Blutungskomplikationen in 12 % der Fälle und Thromboembolien und Schlaganfälle in 5 % der Fälle zurückzuführen. (51; 52)

Die neueste, dritte Generation der Zentrifugalpumpen verfügt über eine magnetisch schwebende Rotationsscheibe als Schaufelrad, die die mechanische Beanspruchung weiter minimiert. (54) Die klinischen Ergebnisse des HeartWare HVAD™ wurden in der ADVANCE Studie untersucht. Dabei erzielte dieses System die besten Ergebnisse aller bisher eingesetzten Pumpen in einer Bridge to transplant - Studie nach 180 Tagen. Das HeartWare HVAD™ verbessert die Lebensqualität der Patienten signifikant, weist eine 92 %ige Überlebensrate nach 180 Tagen und eine 90.6 %ige Überlebensrate nach einem Jahr auf. (55) Pauwaa (56) berichtete ein halbes Jahr nach der Implantation von Überlebensraten von 100 %. Strüber et al. (49) erzielte nach 6, 12 und 24 Monaten Überlebensraten von 90 %, 84 %, und 79 %.

1.5.6 Kreislaufunterstützung mit pulsatilem und kontinuierlichem Blutfluss

Kreislaufunterstützungssysteme mit pulsatilem oder kontinuierlichem Blutfluss haben sich in der Therapie von Herzinsuffizienz bewährt. Jedoch erzeugen Systeme mit kontinuierlichem Blutfluss einen nicht physiologischen Blutfluss. Es wird angenommen, dass der pulsatile Blutfluss aufgrund der Effekte auf den systemischen Gefäßwiderstand und die Mikrozirkulation (57) sowie aufgrund reduzierter endothelialer Schädigungen (58) und normaler NO-Freisetzung (59; 60) von Vorteil sei. Aber auch von positiven Effekten des pulsatilen Blutflusses auf die splanchnische Durchblutung (61), die Gehirnmikrozirkulation und die Bewegung der Cerebrospinalflüssigkeit (62) wird berichtet. Ein kontinuierlicher Blutfluss soll eine transiente Aktivierung des Immunsystems hervorrufen (63; 64). Zwei Studien zeigten pathologische Veränderungen in der Struktur der Aortenwand und den Nierenarterien, aufgrund kontinuierlichen Blutflusses. (65; 66; 67) So soll der kontinuierliche Blutfluss zu Arterienhypertrophie und Infiltration inflammatorischer Zellen in die Nierenrinde führen. (65) Aber immer mehr Studien deuten auch darauf hin, dass der kontinuierliche Blutfluss keine negativen Effekte auf die Organfunktionen hat. (51; 68; 69; 70; 71) Letztendlich ist die langzeitige Auswirkung des pulslosen bzw. pulsreduzierten Blutflusses auf die Endorgane nicht ausreichend geklärt.

Zusammengefasst stellt die mechanische Kreislaufunterstützung durch kontinuierliche Blutpumpen eine etablierte Strategie für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz im Endstadium dar. Jedoch ist der Einfluss eines langfristigen (über 3 Jahre) kontinuierlichen Blutflusses mit daraus resultierender Unbeweglichkeit der peripheren Arterienwand auf die Blutdruckregulation und die Arterienwand der Endorgane nicht ausreichend erforscht.

1.5.7 Komplikationen der mechanischen Kreislaufunterstützung

Thromboembolische Komplikationen gehören zu den wichtigsten Komplikationen einer mechanischen Kreislaufunterstützung. Kreislaufunterstützungssysteme bewirken aufgrund ihrer Kontaktfläche mit dem Blut sowie aufgrund der verwendeten Materialien eine Aktivierung der Blutgerinnung, sowohl der plasmatischen Gerinnung als auch der Thrombozytenaggregation. Für den Patienten bedeutet dies ein Risiko thromboembolischer Komplikationen, das durch eine effektive Antikoagulation verringert wird. (24)

Die in der Literatur angegebene Rate an thromboembolischen Komplikationen spiegelt eine sehr große Spannweite wider. So kann generell festgehalten werden, dass thromboembolische Komplikationen in der Frühphase nach einer LVAD-Implantation häufiger auftreten als im Langzeitverlauf. (72) In verschiedenen Primärstudien wurden sehr unterschiedliche Raten an Thromboembolien angegeben, die zwischen 3 % und 47 % lagen. (72; 73; 74; 75; 76; 77; 78)

Eng assoziiert mit der Rate an Thromboembolien ist die Rate an neurologischen Störungen am LVAD, welche in der Regel entweder durch intrakranielle Blutungen oder intrazerebrale Thromboembolien verursacht werden. Allgemein kann die Rate der neurologischen Störungen bei moderneren VAD-Systemen in einem Bereich von 7 % bis 28 % angegeben werden, wobei die große Spannweite dieser Zahlen v.a. durch unterschiedliche Größen von Studienkollektiven und durch die Verwendung unterschiedlicher VAD-Systeme zu erklären ist. (72; 76; 79; 80; 81; 82)

Zudem ist anzumerken, dass die Definition der neurologischen Störungen sehr unterschiedliche Krankheitsbilder umfassen kann: von milden, transienten Symptomen bis hin zu anhaltenden neurologischen Ausfällen, die eine spezielle Rehabilitation nach sich ziehen. In einer jüngeren Multicenter-Studie konnte für das non-pulsatile Berlin-Heart-Incor-System eine Inzidenzrate für Schlaganfälle von 0,11 pro Patient/ Jahr festgestellt werden. (83)

Seitens der Hersteller von VAD-Systemen wird allgemein angestrebt, Pumpen mit möglichst glattwandigen Blut-Kontaktflächen zu entwerfen. Jede Unterbrechung

der Oberfläche, sei es durch ein Conduit oder durch integrierte Klappen, kann eine Region bevorzugter Thrombusbildung sein. Das Risiko der Thrombenbildung innerhalb der Pumpe korreliert mit dem Risiko z.B. zerebraler Thromboembolien, das durch eine therapeutische Antikoagulation aufzufangen versucht wird. Hieraus wiederum können Blutungskomplikationen entstehen, sodass der Grad der optimalen Gerinnung am LVAD generell schmal ist. Erst mit der Einführung der LVAD-Systeme der 3. Generation (z.B. HeartWare, HeartMate II), die aufgrund ihrer Konstruktion weniger anfällig gegenüber einer Thrombenbildung sind, konnte auch das Wechselspiel aus Thromboembolie und zerebraler Blutungskomplikation etwas entschärft werden. (24)

Die meisten Zentren setzen zur therapeutischen Antikoagulation eine Kombination aus Hemmung der plasmatischen Gerinnung und Hemmung der Thrombozytenaggregation ein. Ähnlich wie bei Patienten mit künstlichen Herzklappen wird für Patienten mit Kreislaufunterstützungssystemen ein therapeutischer Korridor angestrebt, in dem sich das Risiko einer Thromboembolie einerseits und das Risiko einer Blutungskomplikation andererseits in einem Bereich des Minimums bewegen. Für die modernen Kreislaufunterstützungssysteme liegt nach unseren Erfahrungen der therapeutische INR (international normalized ratio) bei 2,0– 3,0. Es gibt aber auch Zentren, die selbst einen Bereich von 1,5– 2,0 akzeptieren. (84; 49; 54) Unter bestimmten Bedingungen wie Blutungskomplikationen kann/ muss sogar eine komplette Aussetzung der Antikoagulation bei modernen nicht-pulsatilen LVADs toleriert werden. (24;54; 84; 85)

Bezüglich der Blutungskomplikationen wird gemäß dem Zeitpunkt ihres Auftretens zwischen perioperativen Blutungen und Blutungen im Langzeitverlauf unterschieden. Während die chirurgische Blutung ein erhebliches Risiko für VAD-Empfänger darstellt, ist die Mehrzahl unerwünschter Blutungen nicht-chirurgisch. Erste Vergleiche zwischen den pulsatilen und CF-VADs berichteten von ähnlichen chirurgischen und nicht-chirurgischen Blutungsraten bei den Empfängern. (53) Mehrere unabhängige Analysen haben eine isolierte Erhöhung der Rate von gastrointestinalen Blutungen bei CF-VAD-Empfängern im Vergleich zu Empfängern von pulsatilen Geräten identifiziert. In der Tat werden

gastrointestinale Blutungskomplikationen bei CF-VAD-Empfängern fast 10-mal häufiger beobachtet. (86)

Die Auswirkungen von VADs auf das Gerinnungssystem sind noch nicht abschließend geklärt. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um zusätzliche Faktoren zu identifizieren. Wären weitere Prädiktoren bekannt, würde dies die Entwicklung individualisierter Strategien zur Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei VAD-Empfängern erleichtern. Angesichts der beträchtlichen Letalität, die mit Blutungen verbunden ist, bleibt diese Komplikation ein wichtiges Hindernis bei der Verbesserung der Behandlungsergebnisse, das es zu überwinden gilt. (24)

Nachdem Infektionsproblematiken in allen Teilen der operativen Medizin deutlich zugenommen haben, erfordern sie ein besonderes Augenmerk hinsichtlich der Therapie. Zusätzlich hat die Verschärfung der Resistenzsituation durch Problemkeime das antibiotische Spektrum weiter dezimiert. Es besteht wohl kein Zweifel daran, dass der technische Fortschritt und somit der Grad der Invasivität in den operativen Disziplinen während der vergangenen drei Dekaden stark zugenommen hat. Dies trifft insbesondere auch für das Fachgebiet Herzchirurgie und hier im Speziellen für die Herzinsuffizienzchirurgie zu. (24) Unmittelbar hiermit verknüpft ist, nicht zuletzt auch durch das Einbringen alloplastischen Materials in den Patienten, die steigende Rate an Infektionen bei Schwerstkranken auf Intensivstationen. (87)

Gerade die Thematik der nosokomialen Infektionen gewinnt vor diesem Hintergrund eine besondere Bedeutung. Haben diese während des gleichen Zeitraums ebenso zugenommen, sind sie zu einem Großteil »device-assoziiert«, was zunächst durch jedwede Form von Fremdmaterial wie z. B. auch zentrale Venenwege, Urinkatheter oder Endotrachealtuben repräsentiert werden kann. (88) Ein Vergleich mit implantierten Kunstherzsystemen zeigt aus genannten Gründen eine vergleichsweise höhere Infektionsrate. (89)

In der nächsten Dekade sind durch die pharmakologische Weiterentwicklung neuerer Wirkgruppen nach dem Grundsatz »bad bugs need new drugs« verheißungsvolle Ansätze zu erwarten. (24)

1.5.8 Nachsorge

Das Gerinnungsmanagement ist bei Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung der wichtigste Aspekt der chirurgischen Nachsorge. Im Deutschen Herzzentrum werden die Patienten in der VAD-Ambulanz regelmäßig betreut.

Bei axialen und zentrifugalen Pumpen erfolgt postoperativ eine Antagonisierung von Heparin. Auf der Intensivstation und in den ersten 24 Stunden sollte eine Aggregationshemmung mittels ASS überprüft werden. Zwischen dem 1. und 2. postoperativen Tag sollte eine i.v. Heparin-gabe initialisiert werden (PTT-Zielwert zwischen 40 und 60 Sekunden). Alternativ kann man eine Antikoagulation mit Marcumar starten, falls kein Anhalt für eine Blutung existiert. Zwischen dem 2. und 3. postoperativen Tag und nach Entfernung von Thoraxdrainagen sollte überlappend zur Heparin-gabe (PTT-Zielwert zwischen 60 und 80 Sekunden) eine Antikoagulation mit Marcumar und eine Aggregationshemmung mit ASS gestartet werden (INR-Zielwert zwischen 2-3).

Bei pulsatilen Pumpen ist das Gerinnungsmanagement etwas anders. Hier wird erst am 2. postoperativen Tag eine Aggregationshemmung und i.v. Heparinisierung empfohlen. Am 3. Tag folgt dann die überlappende Antikoagulation mit einem INR-Zielwert zwischen 2,5 und 3,5. (90)

Bei Patienten mit einem VAD/ TAH erfolgt eine Gerinnungsaktivierung v.a. an den nicht-endothelen Oberflächen der Systeme. Zudem finden sich am Ventrikel akinetische Zonen mit einer Stase des Blutstromes, besonders im Bereich der Inflow-Kanüle, die eine Entstehung von Thromben begünstigen.

Die antikoagulatorische Therapie bei VAD/ TAH-Patienten verfolgt zwei Ziele: Einerseits soll das Gerinnungssystem, aufgrund komplexer Veränderungen, genügend gehemmt werden, um thromboembolische Komplikationen zu vermeiden. Andererseits sollen ebenso Blutungskomplikationen verhindert werden. Eine Infektion übt starke Auswirkungen auf das Gerinnungssystem und den Effekt der medikamentösen Antikoagulation aus, da die Koagulationskaskade Teil der inflammatorischen Reaktion ist. Unter den Bedingungen einer Infektion ist

es möglich, dass ein medikamentös adäquat versorgter Patient Blutungskomplikationen und thromboembolische Komplikationen entwickelt.

Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach der Implantation eines VADs. Zur Infektionsprophylaxe werden eine sofortige Stabilisierung der Driveline nach Implantation und während der Unterstützungsdauer sowie die Durchführung des Verbandwechsels unter sterilen Bedingungen empfohlen. Weiterhin ist eine sofortige Anpassung der Kleidung des Patienten nach der Implantation des mechanischen Kreislaufunterstützungsgeräts sinnvoll.

Bedingt durch zunehmend längere Zeitspannen mechanischer Kreislaufunterstützung, steigt die Wahrscheinlichkeit einer Infektion für den einzelnen Patienten, obgleich die meisten Infektionserkrankungen binnen 90 Tagen nach der VAD-Implantation auftreten. (24) Die Inzidenz einer Infektion variiert in Abhängigkeit von der zugrunde gelegten Studie bei 13–188 %, wobei im Erkrankungsfall mit einer Mortalität von 5–30% zu rechnen ist. In der multizentrischen REMATCH-Studie (91) wurde eine Sepsis als häufigste Todesursache bei VAD-Patienten beobachtet.

Obwohl die Bedeutung von VAD-Infektionen, in epidemiologischer sowie ökonomischer Hinsicht, bekannt ist, gibt es nach wie vor keine Richtlinien für eine sinnvolle Prävention und Prophylaxe. Das mag zu einem großen Teil an einer evidenzschwachen Datenlage liegen, die sich darin äußert, dass es keine prospektiven, randomisiert kontrollierten Therapiestudien zur komparativen Evaluation verschiedener antiinfektiver Regime gibt. Lediglich Berichte über Infektionsraten im Lichte eines vor Ort definierten Präventionsmanagements lassen sich in der aktuellen Literatur finden. (24)

Nur ein Consensuspaper der ISHLT wurde vor kurzem über die Definitionen der VAD-Infektionen veröffentlicht. (90)

1.6 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Analyse der klinischen und histopathologischen Befunde bei Patienten, die mindestens ein halbes Jahr mit pulsatilem und kontinuierlichen Fluss-Pumpen unterstützt wurden.

1.7 Fragestellung

Es soll die Frage beantwortet werden, ob ein langzeitiger, kontinuierlicher, wenig pulsierender Blutfluss pathologische Veränderungen im arteriellen Gefäßsystem und Endorgengefäßbett hervorruft. Zur Beantwortung dieser Frage dient der Vergleich der erhobenen klinischen Daten beider Gruppen wie der Hämodynamik (systolischer Wert, diastolischer Wert, Blutdruckamplitude, mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz), des klinischen Blutbildes (Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten) und der klinischen Chemie (Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin total) mit den histologischen Proben der Arterienwand aus der Leber, Niere sowie der Koronar- und Cerebralarterie aller Patienten.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Die Durchführung der retrospektiven Studie erfolgte in Übereinstimmung mit den Deklarationen von Helsinki. Die Studie wurde mit 27 Patienten mit terminaler chronischer Herzinsuffizienz, die eine Kreislaufunterstützung mit pulsatilen oder kontinuierlichen Fluss-Pumpen im Zeitraum September 2000 bis Juli 2009 am Deutschen Herzzentrum Berlin erhalten haben und bei denen Ergebnisse einer Obduktion vorlagen, durchgeführt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als einzige Einschlusskriterien galten die Implantation eines Kreislaufunterstützungssystems mit einer pulsatilen oder kontinuierlichen Fluss-Pumpe, die länger als ein halbes Jahr den Kreislauf unterstützte sowie das Vorhandensein von Obduktionsergebnissen von Patienten, die länger als 6 Monate ein Kreislaufunterstützungssystem implantiert hatten.

2.3 Studiendurchführung

Von allen eingeschlossenen Patienten wurden die demographischen und klinischen Parameter vor der Operation sowie Komorbiditäten wie Hypertonus, Diabetis mellitus, diabetische Nephropathie und Niereninsuffizienz retrospektiv erfasst.

Von den insgesamt 27 Patienten wurden bei 18 Patienten kontinuierliche (Gruppe CF) und bei 9 Patienten pulsatile Blutpumpen (Gruppe P) implantiert. Im Anschluss an die Implantation wurden zur Untersuchung des klinischen Status der Patienten ausgewählte Blutparameter und der Blutdruck erfasst. (Die Verteilung der VADs findet sich in den Ergebnissen)

Nach dem Versterben der Patienten wurden Proben der Koronar- und Cerebralarterien und der Arterienwand aus Leber und Niere histologisch untersucht. Die histologische Untersuchung des Materials durch den Pathologen erfolgte verblindet.

2.3.1 Klinische Parameter

Den Patienten wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme im Deutschen Herzzentrum Berlin und nach Entlassung in die Ambulanz des Deutschen Herzzentrums (insgesamt zu 7 verschiedenen Zeitpunkten, genaueres siehe: 3.2 Hämodynamik und Laborparameter) zur Bestimmung der folgenden klinischen Parameter Blut entnommen: Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration, Hämoglobin, Hämatokrit, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, C-reaktives Protein.

Zusätzlich wurde der systolische, diastolische und mittlere arterielle Blutdruck ermittelt und die Herzfrequenz bestimmt. Bei stationären Aufnahmen und Aufhalten auf unserer Intensivstation wurde, soweit technisch möglich, die direkte Druckmessung (IBP: invasive blood pressure) durchgeführt. Dazu wird die Arteria radialis punktiert und ein Drucksensor mittels eines Katheters in die Arterie eingebracht. So wird eine genaue und kontinuierliche Blutdruckmessung ermöglicht, die auf einem Monitor verfolgt werden kann.

Die ambulante Messung des Blutdrucks wurde in unserer Sprechstunde durchgeführt, die vormittags zwischen 9 und 12 Uhr stattfindet. Hier wurde der Blutdruck indirekt (NIBP: non-invasive blood pressure) gemessen. Dazu wurde eine Blutdruckmanschette an den Oberarm auf Herzhöhe angebracht. Nach dem Aufpumpen der Blutdruckmanschette wird der Blutdruck mit Hilfe eines Stethoskops ermittelt. Da bei dieser Art der Messung keine direkte Messung des mittleren arteriellen Blutdrucks möglich ist, wurde dieser Wert mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

MAD = Diastolischer Druck + $\frac{1}{3}$ (Systolischer Druck – Diastolischer Druck).

2.3.2 Histologie

Die Proben der Arterienwand aus der Leber, der Niere sowie der Koronar- und Cerebralarterie wurden ein bis drei Tage nach dem Tod des Patienten entnommen, welcher bereits zuvor eine Einverständniserklärung für die wissenschaftliche Verwendung von Gewebeproben bei einer Operation oder seinem Tod unterschrieben hatte. Ein Ethik-Antrag ist aus diesem Grund nicht weiter nötig gewesen.

Vergleichende Gewebeproben von Herz, Niere, Leber und Gehirn wurden aus dem Archiv des Institutes für Pathologie und Neuropathologie des Berliner Universitätskrankenhauses Charité entnommen.

Das Patientengewebe wurde direkt nach der Entnahme in ca. 1x1x0,5 cm große Blöcke geteilt, in 4%igem, gepuffertem Formalin fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet. Zu morphologischen Untersuchungen wurde eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) durchgeführt und die gefärbten Schnitte mit wässrigem Eindeckmedium und einem Deckglas dauerhaft versiegelt. Die histologische Begutachtung erfolgte an einem Standard-Lichtmikroskop (Leitz DMRBE, Leica, Wetzlar, Germany) unter 25-facher bis 400-facher Vergrößerung.

In jedem Organ wurden alle vorliegenden Arterien und Arteriolen in den Gewebeschnitten auf eventuelle Änderungen hin untersucht, die als Konsequenz der KHKs entstanden sein könnten, wobei eine Einteilung in 4 Stadien erfolgte:

Perivaskuläre inflammatorische Infiltrate: Die Dichte der perivaskulären (also in der Adventitia und darüber) infiltrierenden Lymphozyten, Makrophagen und/ oder Granulozyten wurde als nicht vorhanden (=0), wenige vereinzelte Zellen (=1), kleine zelluläre Aggregate (=2) und stark Vasculitis-ähnlich (=3) eingeteilt.

Intravaskuläre inflammatorische Infiltrate: Die Dichte der intravaskulären (also medial, in der Intima oder im Lumen mit direktem Kontakt zum Endothelium) infiltrierenden Lymphozyten, Makrophagen und/ oder Granulozyten wurde gleich bewertet.

Wanddicke: Eine fibrotische oder ödematöse Verdickung der Intima und/ oder Media wurde von nicht vorhanden (=0) bis stark (=3) eingeteilt. Die Dicke der Kollagen- und glatten Muskelzellfasern, die mittels Färbung sichtbar gemacht wurde sowie die Anzahl und Morphologie eventueller fibroblastischer/ myofibroblastischer Zellen wurde ebenfalls berücksichtigt. Es wurde nicht unterschieden, ob die Wandverdickung aufgrund bereits bestehender Arteriosklerose oder als Konsequenz der KHKs vorlag.

Perivasculäre Fibrose: Ein Anstieg der Dichte und/ oder Dicke des fibrösen Gewebes in der Adventitia und darüber wurde als nicht vorhanden (=0), geringfügig (=1) bis deutlich (=2) bewertet.

Thrombosen: Die Gefäßlumen wurden auf das Vorhandensein (=1) oder Nichtvorhandensein (=0) von Thromben untersucht. Wenn Thromben vorgefunden wurden, wurde notiert, ob diese frisch, in beginnender oder fortgeschrittener Organisation vorlagen.

Endothelzell-Schwellung: Die Dicke der Endothelialzellen wurde als normal (=0), schwach vergrößert (=1) oder offensichtlich geschwollen (=2) eingeteilt. Der letzte Grad wurde als Zeichen beginnender Zellschädigung interpretiert.

Nekrose: Es wurde bewertet, ob das Gewebe vital erschien (=0) oder ob nekrotische Foci, ähnlich zu einer fibrinösen Nekrose bei Vasculitis (=1), erkennbar waren.

Der Pathologe wurde für die Gruppenzuteilung geblindet, das heißt, er wusste, von welchem Patienten, die jeweilige Gewebeprobe stammte, jedoch nicht, welches Unterstützungssystem dem Patienten implantiert worden war. Alle Ergebnisse wurden in MS Excel-Tabellen übertragen, die die Autopsienummer für die Identifizierung trugen.

Im Rahmen dieser Studie wurde initial überlegt, elektronenmikroskopische Bilder anzufertigen, um neben den klinischen Daten und den HE-gefärbten Schnitten eine weitere Untersuchungsmethode zu haben. Dieses Vorhaben war nicht möglich, da aktuell kein Score zur Beurteilung der elektronenmikroskopischen Bilder vorhanden ist.

2.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung des Programms IBM SPSS Statistics 19 getätigt. Zur Beschreibung der Gruppen wurden der Median, Minimum und Maximum herangezogen. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zwischen den beiden Gruppen wurde der non-parametrische Mann-Whitney U und Wilcoxon - Test verwendet. Ein P-Wert von 0,05 galt als signifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 27 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 18 Patienten kontinuierliche (Gruppe CF) und 9 Patienten pulsatile Blutpumpen (Gruppe P) implantiert. Die präoperativen und demographischen Daten der Patientengruppe sind in Tabelle 1 dargestellt und unter 3.1.1 - 3.1.3 näher erläutert.

Parameter	Gruppe P	Gruppe CF	p
Patientenzahl	9	18	
Alter (Median), (Spanne)	52 (40-68)	59 (47-68)	n.s.(0,110)
Geschlecht (m/w)	8/1	15/3	n.s.(0.323)
ICMP (n)/ DCMP (n)	3/6	11/7	n.s.(0,236)
Arterielle Hypertension (n)	4	7	n.s. (0.093)
Diabetes mellitus (n)	Type 2 n=2	Type 1 n=1, type 2 n=2	n.s. (0.142)
Niereninsuffizienz (n)	5	10	n.s. (0.852)
Kreatininlevel >2mg/dl	2	2	n.s.(0.472)
Diabetische Nephropathie (n)	2	2	n.s. (0.639)
ACE Inhibitor (n)	5	11	n.s. (0.230)
Spirolacton (n)	5	8	n.s. (0.304)
β-Blocker (n)	5	6	n.s. (0.271)
Diuretika (n)	6	12	n.s. (0.105)
Ca-Antagonisten (n)	1	0	n.s. (0.092)
Amiodaron (n)	4	11	n.s. (0.229)
Mediane Dauer der Unterstützung (Tage), (Spanne)	467 (235-1588)	263 (154-942)	n.s.(0,067)

Tabelle 1: Präoperative und demographische Daten (n.s*: nicht signifikant)

3.2 Häodynamik und Laborparameter

Von allen Patienten wurden die klinischen Parameter: die Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration, Hämoglobin, Hämatokrit, Kreatinkinase, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin und C-reaktives Protein des Blutes bestimmt. Zusätzlich wurde der systolische, diastolische und mittlere arterielle Blutdruck ermittelt und die Herzfrequenz bestimmt. Diese Werte wurden zu 7 Zeitpunkten erhoben (1 Tag vor Implantation (T1), 2 Wochen nach Implantation (T2), 1 Monat nach Implantation (T3), 3 Monate nach Implantation (T4), 6 Monate nach Implantation (T5), 12 Monate nach Implantation (T6), 24 Monate nach Implantation (T7)). Nachfolgend sind die Ergebnisse für alle Parameter als Tabellen dargestellt. Lediglich zum Zeitpunkt T1 und T2 waren die Werte für alle Patienten verfügbar.

3.2.1 Häodynamik

3.2.1.1 Systolischer Wert

Der systolische Normwert liegt bei 120 mmHg. Er stieg in der Gruppe P postoperativ an und blieb in der Gruppe CF relativ konstant. 2 bis 3 Wochen nach Implantation war er in der Gruppe mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen signifikant niedriger als in der Gruppe mit pulsatilen Fluss-Pumpen (Tabelle 2 und Abbildung 12). Alle folgenden Abbildungen sind Boxplots. Auf der X-Achse der Boxplots befinden sich die verschiedenen Zeitpunkte, an denen eine Datenerhebung durchgeführt wurde. Auf der Y-Achse befindet sich der erhobene Parameter in seiner gesamten Spannbreite. Ein Boxplot besteht immer aus einem Rechteck, das die Box genannt wird. Die Ober- bzw. die Untergrenze der Box entspricht der 75. bzw. der 25. Perzentile, somit liegen in der Box die mittleren 50 % der Daten. Ein durchgehender Strich in der Box repräsentiert den Medianwert.

Weiterhin verlängern zwei Linien, sogenannte "Antennen" oder "Whisker" die Box. Die "Antennen" werden durch einen Strich abgeschlossen. Dieser markiert die 95. bzw. die 5. Perzentile.

Die Spannbreite der Boxplots ist unterschiedlich, was darauf zurückzuführen ist, dass nicht alle Patienten immer zu Nachsorgeuntersuchungen erschienen sind.

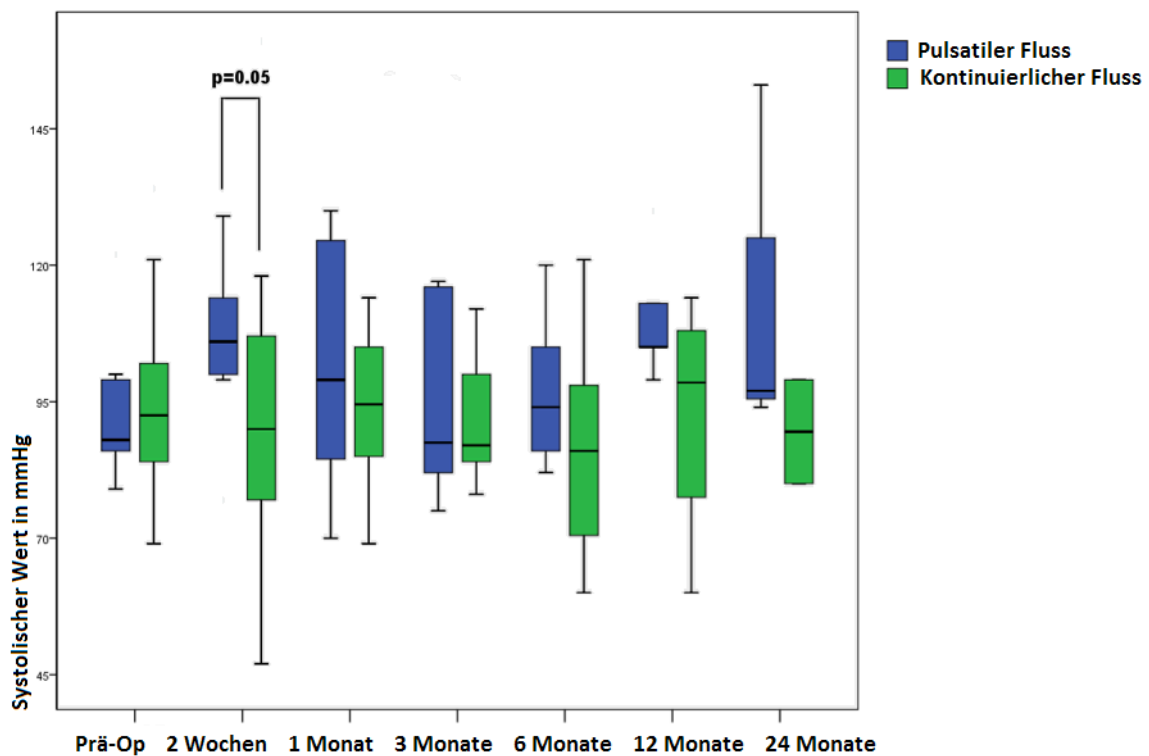


Abb. 12: Boxplot des systolischen Werts in mmHg

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	87 (9)	106 (9)	112 (5)	117 (7)	91 (6)	104 (5)	153 (1)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	92,5 (18)	90 (18)	91 (7)	82 (5)	92 (3)	72 (1)	99 (1)
P-Wert	0,967	0,051	0,376	0,914	0,129	0,171	0,629

Tabelle 2: Mittelwert des systolischen Werts in mmHg und statistische Auswertung

3.2.1.2 Diastolischer Wert

Der diastolische Wert sollte bei einem gesunden Erwachsenen bei 80 mmHg liegen. Er stieg in beiden Gruppen postoperativ an. 2 bis 3 Wochen nach der Implantation war er in der Gruppe P signifikant niedriger als in der Gruppe CF. (Tabelle 3 und Abbildung 13)

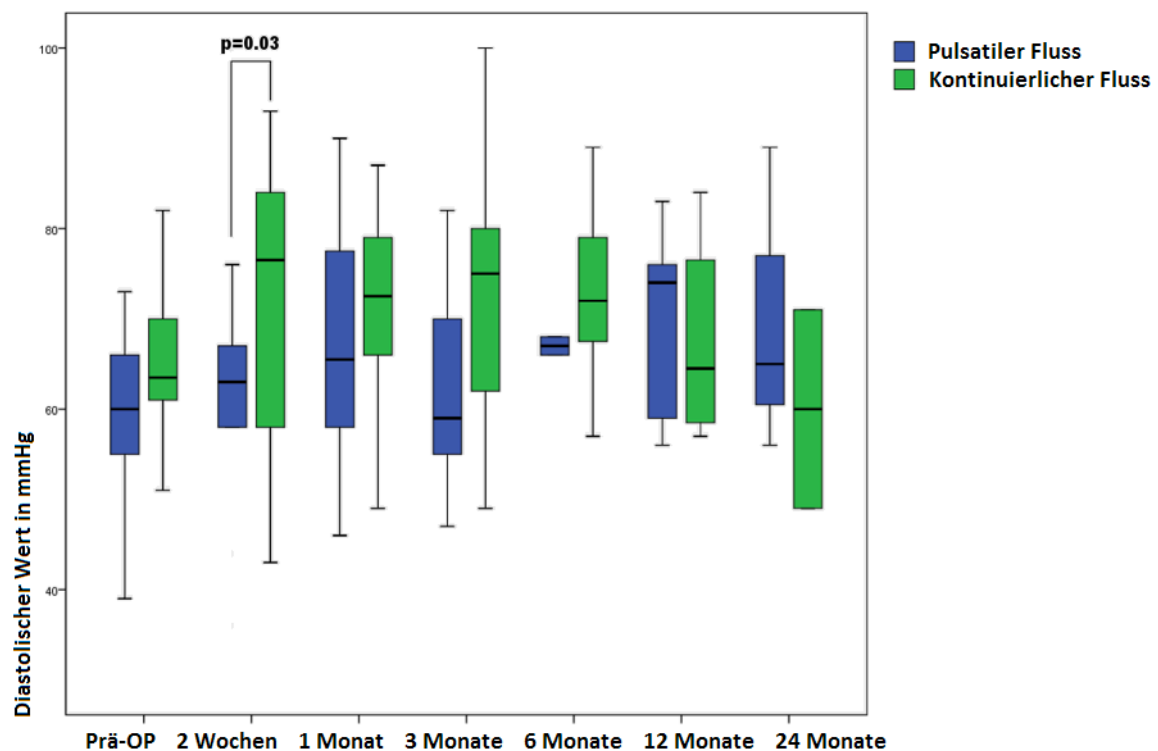


Abb. 13: Boxplot des diastolischen Werts in mmHg

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	57 (9)	63 (9)	70 (5)	70 (7)	64 (6)	68 (5)	89 (1)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	63,5 (18)	76,5 (18)	69 (7)	61 (5)	69 (3)	67 (1)	71 (1)
P-Wert	0,131	0,030	0,360	0,215	0,235	1,000	0,629

Tabelle 3: Mittelwert des diastolischen Werts in mmHg und statistische Auswertung

3.2.1.3 Blutdruckamplitude

Aus der Differenz des systolischen und diastolischen Blutdrucks errechnet sich die Blutdruckamplitude (Tabelle 4 Abbildung 14). Die beschriebenen Unterschiede im systolischen und diastolischen Blutdruck spiegeln sich in der Blutdruckamplitude wider, die für die Patienten mit kontinuierlichen Pumpen deutlich niedrigere Werte zeigte als für die Patienten mit pulsatilen Pumpen.

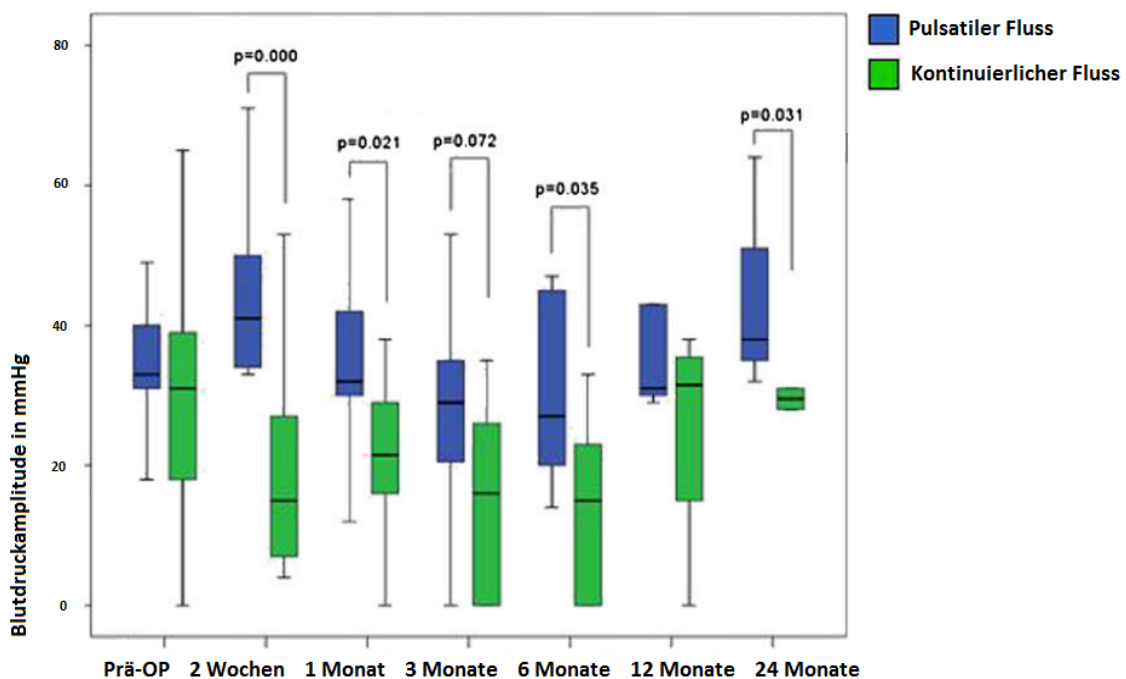


Abb. 14: Boxplot der Blutdruckamplitude in mmHg

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	30 (9)	43 (9)	42 (5)	47 (7)	27 (6)	36 (5)	64 (1)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	29 (18)	13,5 (18)	22 (7)	21 (5)	23 (3)	5 (1)	28 (1)

Tabelle 4: Mittelwert der Blutdruckamplitude in mmHg

3.2.1.4 Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) ist der durchschnittlich herrschende Mittelwert des Blutdrucks. Er berechnet sich annäherungsweise nach folgender Formel: $MAD = \text{Diastolischer Druck} + \frac{1}{3} (\text{Systolischer Druck} - \text{Diastolischer Druck})$. Er stieg in beiden Gruppen postoperativ an und blieb relativ konstant, wobei die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant waren. (Tabelle 5 und Abbildung 15)

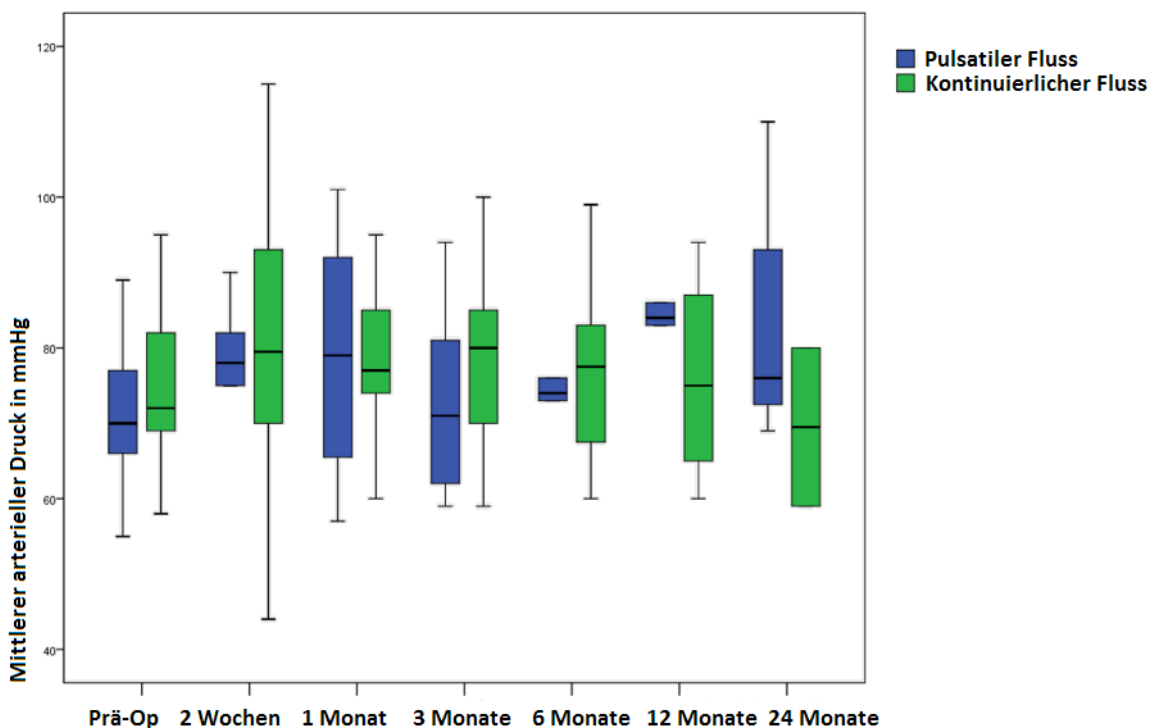


Abb. 15: Boxplot des mittleren arteriellen Blutdrucks in mmHg

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	67 (9)	78,3 (9)	80 (5)	80 (7)	73 (6)	75,3 (5)	110 (1)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	71,83 (18)	79,5 (18)	71,67 (9)	70 (9)	90,5 (4)	81,83 (2)	80 (1)
P-Wert	0,232	0,625	0,964	0,399	0,897	0,354	0,471

Tabelle 5: Mittelwert des mittleren arteriellen Blutdrucks in mmHg und statistische Auswertung

3.2.1.5 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz eines gesunden Erwachsenen beträgt 65-85 Schläge pro Minute. Während die Herzfrequenz in der Gruppe P postoperativ sank, blieb sie in der Gruppe CF konstant. (Tabelle 6 und Abbildung 16)

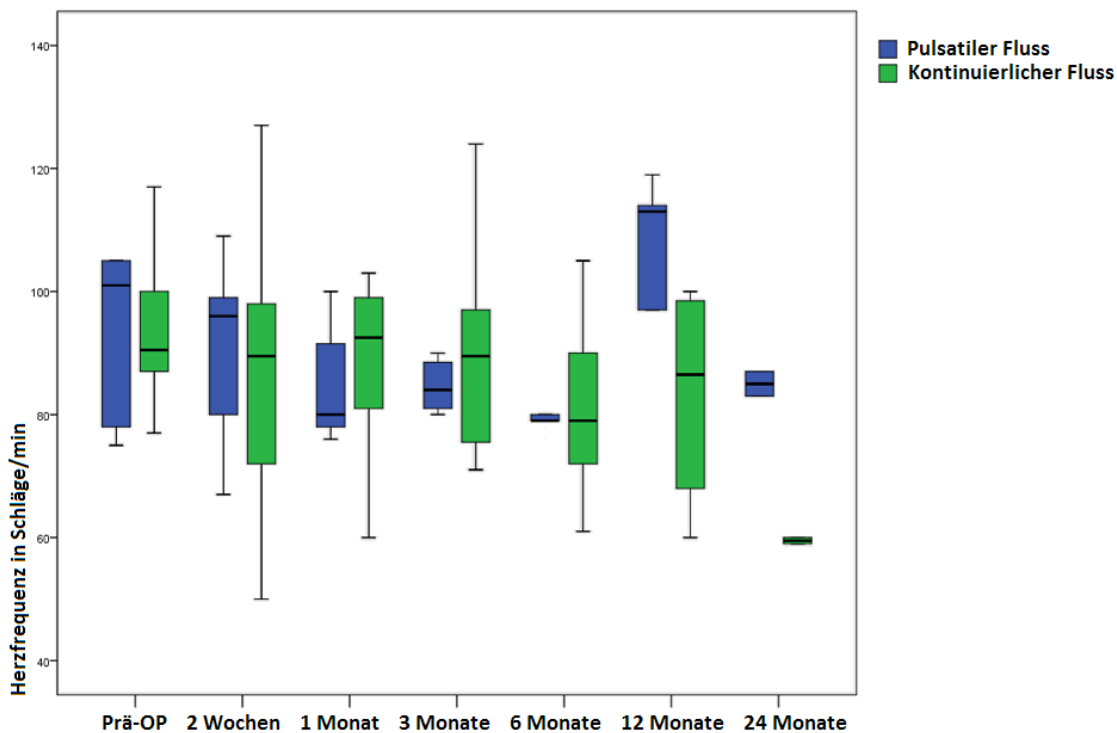


Abb. 16: Boxplot der Herzfrequenz in Schläge/min

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	101 (9)	96 (9)	84 (6)	81 (9)	79 (7)	80 (6)	77,5 (2)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	90,5 (18)	89,5 (18)	92 (12)	79,5 (10)	90 (7)	89 (1)	60 (1)
P-Wert	0,791	0,511	0,126	0,729	0,971	0,222	0,133

Tabelle 6: Mittelwert der Herzfrequenz in Schläge/min und statistische Auswertung

3.2.2 Kleines Blutbild

3.2.2.1 Leukozyten

Die Leukozytenzahl gibt Auskunft über den immunologischen Status der Patienten. Sie blieb in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum konstant und lag im Normbereich von 4 bis 10 Zellen pro Nanoliter, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden. (Tabelle 7)

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	9,61 (9)	12,1 (9)	9,42 (6)	9,06 (7)	10,8 (6)	8,81 (5)	6,17 (3)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	9,21 (18)	10,2 (18)	9,11 (14)	9,04 (17)	6,95 (8)	8,16 (3)	11,06 (2)
P-Wert	0,320	0,530	0,773	0,796	0,897	0,833	0,229

Tabelle 7: Mittelwert der Leukozytenkonzentration/nl und statistische Auswertung

3.2.2.2 Hämoglobin

Der Hämoglobinwert gibt Auskunft über einen eventuell bestehenden Eisenmangel, Blutverlust oder Blutbildungsstörungen. Die Hämoglobinwerte sanken postoperativ in beiden Gruppen leicht und lagen über den gesamten Beobachtungszeitraum unter dem Normbereich von 12-16 g/dl, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden konnten. (Tabelle 8)

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	12,1 (9)	10,3 (9)	10,2 (6)	10,4 (7)	10,2 (6)	9,55 (5)	10,7 (3)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	11,5 (18)	10,5 (18)	10,5 (14)	10,4 (17)	11,1 (8)	11,2 (3)	11,8 (2)
P-Wert	0,548	0,459	0,345	0,285	0,081	0,354	0,229

Tabelle 8: Mittelwert der Hämoglobinkonzentration in g/dl und statistische Auswertung

3.2.2.3 Hämatokrit

Der Hämatokritwert gibt Aufschluss über die Erythrozytenzahl und den Wasserhaushalt der Patienten. Der Wert lag in beiden Gruppen über dem gesamten Zeitraum unter dem Normbereich von 37-48%. Während er in der Gruppe P über den Beobachtungszeitraum fiel, blieb er in der Gruppe CF relativ konstant, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden konnten. (Tabelle 9)

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	35,4 (9)	31,1 (9)	31,5 (6)	31,4 (7)	30,9 (6)	28,3 (5)	31,4 (3)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	34,95 (18)	31,5 (18)	30,8 (14)	32,2 (17)	32,75 (8)	32,3 (3)	35,85 (2)
P-Wert	0,442	0,665	0,482	0,356	0,115	0,435	0,629

**Tabelle 9: Mittelwert des Hämatokrits in %
und statistische Auswertung**

3.2.2.4 Thrombozyten

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung. Der Normbereich liegt bei 150-400 Zellen pro Nanoliter. In beiden Gruppen stieg die Thrombozytenkonzentration postoperativ und fiel wieder über den Untersuchungszeitraum. Zu den Zeitpunkten T2, T3 und T6 war die Thrombozytenkonzentration der Gruppe mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen signifikant niedriger als in der Gruppe mit pulsatilen Fluss-Pumpen. (Tabelle 10 und Abbildung 17)

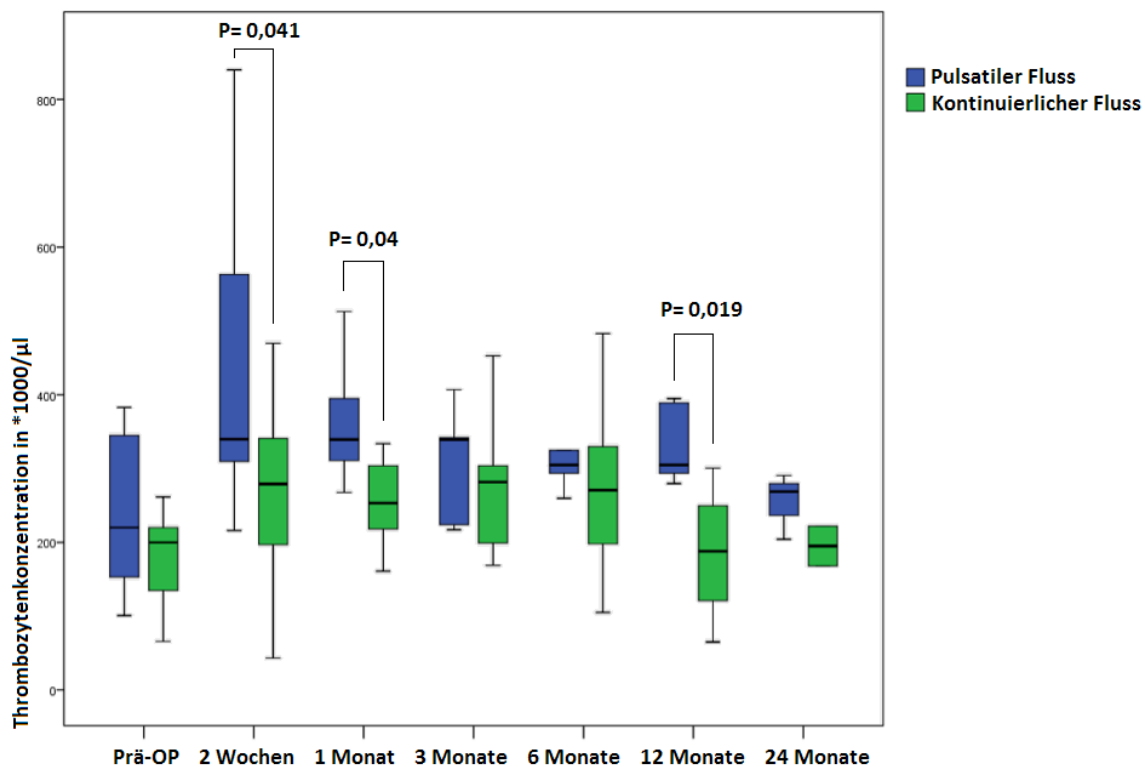


Abb. 17: Boxplot der Thrombozytenkonzentration in *1000/µl

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	220 (9)	340 (9)	351 (6)	311 (7)	283 (6)	294 (5)	269 (3)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	200 (18)	275 (17)	313 (14)	277 (17)	263 (8)	241 (3)	231 (2)
P-Wert	0,146	0,041	0,040	0,356	0,235	0,019	0,229

Tabelle 10: Mittelwert der Thrombozytenkonzentration in *1000/µl und statistische Auswertung

3.2.3 Klinische Chemie

3.2.3.1 Harnstoff

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann zu einem erhöhten Harnstoffwert im Blut führen. Der Normbereich für die Harnstoffkonzentration liegt zwischen 17-50 mg/dl. Wie zu erwarten, sank die Harnstoffkonzentration in beiden Gruppen nach der Implantation, lag im Normbereich und stieg anschließend im Beobachtungszeitraum kontinuierlich an, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden konnten. (Tabelle 11)

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	79 (9)	24 (9)	42,5 (6)	44,3 (6)	50,3 (6)	61 (5)	47,5 (2)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	45,5 (18)	35,5 (18)	35,5 (12)	49 (17)	45 (8)	65 (3)	46 (2)
P-Wert	0,081	0,567	0,048	0,561	0,536	0,093	1,000

Tabelle 11: Mittelwert der Harnstoffkonzentration in mg/dl und statistische Auswertung

3.2.3.2 Kreatinin

Die Kreatininkonzentration erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion, der Normbereich liegt zwischen 0,6 -1,4 mg/dl. Auch die Kreatininkonzentration sank, wie zu erwarten, in beiden Gruppen nach der Implantation und stieg anschließend im Beobachtungszeitraum kontinuierlich an, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden konnten. (Tabelle 12)

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P (Anzahl der untersuchten Patienten)	1,54 (9)	0,87 (9)	1,01 (6)	1,15 (7)	1,16 (6)	1,32 (5)	0,96 (3)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	1,13 (18)	0,91 (18)	0,97 (14)	1,11 (17)	1,14 (8)	1,2 (3)	1,61 (2)
P-Wert	0,221	0,834	0,800	0,494	0,514	0,171	0,057

Tabelle 12: Mittelwert der Kreatininkonzentration in mg/dl und statistische Auswertung

3.2.3.3 Bilirubin total

Bilirubin ist ein gelbes Abbauprodukt des Häm-Anteils des Hämoglobins. Ein erhöhter Wert deutet auf Lebererkrankungen hin. In diesem Zusammenhang könnte ein Anstieg der Bilirubinkonzentration auf eine Hämolyse hindeuten. Der Normbereich für Bilirubin liegt zwischen 0,2-1,1 mg/dl. In beiden Gruppen sank die Bilirubinkonzentration postoperativ und befand sich dann im Normbereich. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. (Tabelle 13)

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P(Anzahl der untersuchten Patienten)	1,09 (8)	0,88 (5)	0,61 (3)	0,52 (5)	0,91 (4)	0,6 (4)	0,67 (2)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	1,16 (15)	0,92 (18)	0,6 (10)	0,56 (14)	0,81 (8)	0,58 (2)	0,55 (2)
P-Wert	0,635	1,000	,0399	0,112	0,600	1,000	0,400

Tabelle 13: Mittelwert der Bilirubin-Konzentration in mg/dl und statistische Auswertung

3.2.3.4 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, das als unspezifischer Entzündungsmarker unter anderem zur Beurteilung des Schweregrades entzündlicher Erkrankungen herangezogen wird. Der Normwert liegt bei 1 mg/dl. In beiden Gruppen stieg die CRP-Konzentration zum Zeitpunkt der Entlassung im Vergleich zum präoperativen Wert an und sank im weiteren Verlauf. Über den gesamten Zeitraum lag der CRP-Wert über dem Normwert. Die beobachteten Gruppenunterschiede waren nicht signifikant. (Tabelle 14)

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Gruppe P(Anzahl der untersuchten Patienten)	3,28 (8)	7,11 (8)	2,51 (6)	2,93 (7)	5,73 (6)	1,46 (5)	1,23 (3)
Gruppe CF (Anzahl der untersuchten Patienten)	1,76 (18)	6,26 (18)	2,67 (14)	1,4 (16)	4,01 (8)	0,82 (3)	3,24 (2)
P-Wert	0,393	0,967	0,086	0,588	0,674	0,284	0,057

Tabelle 14: Mittelwert des C-reaktiven Proteins in mg/dl und statistische Auswertung

3.3 Histologische Befunde bei Autopsie

Proben der Arterienwand aus der Leber, der Niere und der Koronar- und Cerebralarterie wurden nach den Kriterien Perivaskulärer Infiltrat-Index (PVI), Intravaskulärer Infiltrat-Index (IVI), Wanddicke (WD), Thrombose (THR), Endothelzellen-Schwellung (EZS), Gefäßwandnekrose (GWN) und Perivaskuläre Fibrose (PVF) bewertet. Es erfolgte eine Einteilung in 4 Stadien. Für die einzelnen Organe sind die histologischen Ergebnisse tabellarisch dargestellt.

3.3.1 Leber

In der Leber konnten in beiden Gruppen, mit Ausnahme eines Falles von perivaskulärer Fibrose Grad 1 in der Gruppe CF, keine Veränderungen in der Arterienwand festgestellt werden. (siehe Tabelle 15)

Leber	PVI		IVI		WD		THR		EZS		GWN		PVF	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gruppe P														
0	9	100	9	100	9	100	9	100	9	100	9	100	9	100
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gruppe CF														
0	18	100	18	100	18	100	18	100	18	100	18	100	17	94,4
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5,6
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 15: histologische Daten: Leber

(Legende: PVI = Perivaskulärer Infiltrat-Index, IVI = Intravaskulärer Infiltrat-Index, WD = Wanddicke, THR = Thrombose, EZS = Endothelzellen-Schwellung, GWN = Gefäßwandnekrose, PVF = Perivaskuläre Fibrose)

3.3.2 Niere

Die histologische Befundung der Nierenarterien zeigte eine erhöhte Wanddicke bei 6 Patienten (66,7 %) der Gruppe P (Grad 1: 5 Patienten; Grad 2: 1 Patient) und bei 8 Patienten (45,5 %) der Gruppe CF (Grad 1: 7 Patienten; Grad 2: 1 Patient). Perivaskuläre Infiltrate traten bei einem Patienten (11,1 %) der Gruppe P und Thrombosen bei 3 (33,3 %) bzw. einem (5,6 %) Patienten der Gruppe P bzw. CF und eine perivaskuläre Fibrose bei 2 Patienten (11,2 %) der Gruppe CF auf. Die beobachteten Unterschiede waren nicht signifikant. (siehe Tabelle 16 und Abbildung 18)

Niere	PVI		IVI		WD		THR		EZS		GWN		PVF	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gruppe P														
0	8	88,9	9	100	3	33,3	6	66,7	9	100	9	100	9	100
1	1	11,1	0	0	5	55,6	3	33,3	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	1	11,1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gruppe CF														
0	18	100	18	100	10	55,5	17	94,4	18	100	18	100	16	88,8
1	0	0	0	0	7	38,8	1	5,6	0	0	0	0	2	11,2
2	0	0	0	0	1	5,7	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 16: histologische Daten: Niere

(Legende: PVI = Perivaskulärer Infiltrat-Index, IVI = Intravaskulärer Infiltrat-Index, WD = Wanddicke, THR = Thrombose, EZS = Endothelzellen-Schwellung, GWN = Gefäßwandnekrose, PVF = Perivaskuläre Fibrose)

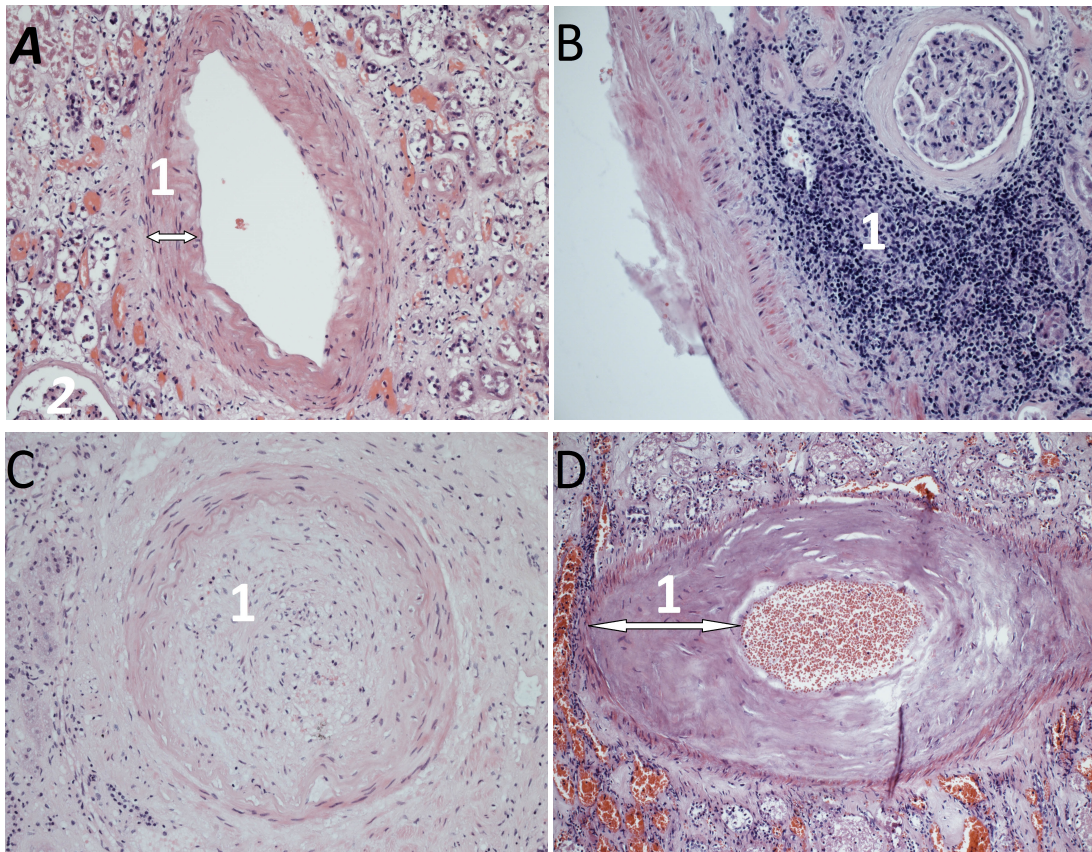


Abb. 18: Nierenmorphologie A: 1- normale Nierenarterie 2- Glomerulus Vergrößerung 100x, B: fragliches paravaskuläres Infiltrat, Vergrößerung 200x, C: organisierter Thrombus Vergrößerung 100x, D: Wandverdickung Vergrößerung 100x

3.3.3 Koronararterie

Die Koronararterie wies bei 2 (22,2 %) bzw. einem (5,6 %) Patienten der Gruppe P bzw. CF eine erhöhte Wanddicke auf. Auch eine perivaskuläre Fibrose wurde bei 2 Patienten (22,2 %) der Gruppe P und 5 (27,8 %) Patienten (Grad 1: 4 Patienten; Grad 2: 1 Patient) der Gruppe CF festgestellt. Die beobachteten Unterschiede waren nicht signifikant. (siehe Tabelle 17)

Koronar- arterie	PVI		IVI		WD		THR		EZS		GWN		PVF	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gruppe P														
0	9	100	9	100	7	77,8	9	100	9	100	9	100	7	77,8
1	0	0	0	0	2	22,2	0	0	0	0	0	0	2	22,2
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gruppe CF														
0	18	100	18	100	17	94,4	18	100	18	100	18	100	13	72,2
1	0	0	0	0	1	5,6	0	0	0	0	0	0	4	22,2
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5,6
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 17: histologische Daten: Koronararterie

(Legende: PVI = Perivaskulärer Infiltrat-Index, IVI = Intravaskulärer Infiltrat-Index, WD = Wanddicke, THR = Thrombose, EZS = Endothelzellen-Schwellung, GWN = Gefäßwandnekrose, PVF = Perivaskuläre Fibrose)

3.3.4 Cerebralarterie

Die histologische Befundung der Cerebralarterien zeigte eine erhöhte Wanddicke bei 4 Patienten (Grad 2; 45,5 %) der Gruppe P und bei 3 Patienten (16,7 %) der Gruppe CF (Grad 1: 1 Patient; Grad 2: 2 Patienten). Perivaskuläre Infiltrate traten bei einem Patienten (Grad 1; 11,1 %) der Gruppe P und 4 Patienten (22,3 %) der Gruppe CF (Grad 1: 3 Patienten, Grad 2: 1 Patient) auf. Intravaskuläre Infiltrate wurden bei 2 Patienten (11,2 %) der Gruppe CF gefunden. Eine Gefäßwandnekrose wurde bei einem Patienten (5,6 %) der Gruppe CF gefunden. Die beobachteten Unterschiede waren nicht signifikant. (siehe Tabelle 18)

Cerebral- arterie	PVI		IVI		WD		THR		GWN	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gruppe P										
0	8	88,9	9	100	5	55,5	9	100	9	100
1	1	11,1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	4	45,5	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gruppe CF										
0	14	77,7	16	88,8	15	83,3	18	100	17	94,4
1	3	16,6	2	11,2	1	5,5	0	0	1	5,6
2	1	5,7	0	0	2	11,2	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 18: histologische Daten: Cerebralarterie

(Legende: PVI = Perivaskulärer Infiltrat-Index, IVI = Intravaskulärer Infiltrat-Index, WD = Wanddicke, THR = Thrombose, GWN = Gefäßwandnekrose)

3.4 Todesursache

Die Todesursache der Patienten ist in Tabelle 19 dargestellt.

Todesursache	Gruppe P	Gruppe CF
Sepsis	4	5
Hirnblutung	2	4
Atemversagen	2	3
Zerebrale Thromboembolie	1	0
Unklar	0	5
Implantatversagen	0	1

Tabelle 19: Todesursache

4. Diskussion

Die vorliegende Studie konnte Hinweise darauf liefern, dass ein langfristiger Einsatz kontinuierlicher Pumpen keine nachteilige Wirkung auf die Gefäßwand der Endorgane mit sich bringt.

4.1 Patientencharakteristika

Bei einem retrospektiven Vergleich von zwei Gruppen ist es entscheidend, dass sich die Gruppen in der Ausgangssituation nicht unterscheiden. Das Ziel konnte in der vorliegenden Arbeit erreicht werden, obwohl die Patientenzahl limitiert war. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant im medianen Alter, Geschlecht und den ermittelten Komorbiditäten wie Hypertonus, Diabetes mellitus, diabetischer Nephropathie und Niereninsuffizienz. Auch bei der Medikamentenanamnese waren die Unterschiede nicht signifikant.

4.2 Gesamtzustand der Patienten

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene klinische Parameter ermittelt und die Morphologie der Nieren-, Leber-, Koronar- und Cerebralarterien ausgewertet, die eine Aussage über den Gesamtzustand der Patienten im Untersuchungszeitraum zulassen.

4.2.1 Leber- und Nierenfunktion

Viele Patienten mit terminaler chronischer Herzinsuffizienz zeigen Störungen der End-Organfunktionen verschiedenen Ausmaßes. Nieren-, Leber-, Lungen- und neurologische Störungen werden als Risikofaktoren für das Überleben nach einer LVAD-Implantation angesehen. (92; 93) Die meisten Patienten zeigen nach der Implantation milde bis moderate Dysfunktionen in einem oder mehreren Organsystemen.

Die End-Organfunktion ist dabei von der Blutversorgung in den einzelnen Organen abhängig. LVADs unterstützen die Pumpfunktion des linken Ventrikels und damit auch die Versorgung der Organe. Die Blutversorgung kann bei nicht ausreichender Vorlast, bei erhöhtem SVR (systemic vascular resistance), bei Pumpenstörungen oder bei zu langsamer Drehzahl ungenügend sein. Jedoch zeigen neueste Studien weniger Komplikationen in Verbindung mit renalen, hepatischen und neurologischen End-Organfunktionsstörungen bei Patienten mit kontinuierlichen LVADs im Vergleich zu pulsatilen LVADs. (94; 95; 96; 97)

Routinemäßig kontrollierte Leber- und Nierenparameter sind für die Bewertung der systemischen Durchblutung am zuverlässigsten. (81)

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Harnstoff- und Kreatininwerte bzw. Bilirubinwerte (total) lassen auf die Funktion der Niere und der Leber schließen. Die Harnstoff- und Kreatinkonzentration sank in beiden Gruppen von präoperativen Werten über dem Normbereich nach der Implantation in den Normbereich und stiegen anschließend im Beobachtungszeitraum kontinuierlich an, wobei, außer den Kreatininwerten der Patienten mit kontinuierlichem Fluss, alle Werte unterhalb der präoperativen Werte blieben. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Dies deutet in beiden Gruppen auf eine Stabilisierung der Nierenfunktion direkt nach der Implantation hin, die sich im zeitlichen Verlauf jedoch wieder verschlechterte. Bei LVAD-Patienten sollten zusätzliche Informationen über die ZVD- und RV-Funktion, die Nierenfunktion, Thromboembolien und Niereninfarkte als Verschlechterungsfaktoren mit berücksichtigt werden.

Die totale Bilirubinkonzentration lag präoperativ in beiden Gruppen über dem Normbereich, sank postoperativ und befand sich dann zu jedem Zeitpunkt im Normbereich. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Histologisch fanden sich nur wenige Hinweise, die auf pathologische Veränderungen in den Nieren- und Leberarterien und damit auf eine eingeschränkte Funktion hindeuten. In der Leber konnten in beiden Gruppen, mit Ausnahme eines Falles von perivaskulärer Fibrose in der Gruppe CF, keine

Veränderungen in der Arterienwand festgestellt werden. Die Nierenarterien zeigten eine erhöhte Wanddicke bei 6 Patienten der Gruppe P und bei 8 Patienten der Gruppe CF. Perivaskuläre Infiltrate traten bei einem Patienten der Gruppe P auf, Thrombosen bei 3 bzw. einem Patienten der Gruppe P bzw. CF und eine perivaskuläre Fibrose trat bei 2 Patienten der Gruppe CF auf.

Auch Kamdar et al. (68) bzw. Letsou et al. (98) berichteten von milden präoperativen Dysfunktionen der Leber und Niere, die sich postoperativ nach Implantation eines kontinuierlichen LVADs normalisierten und 3 bzw. 6 Monate im Normalbereich blieben. Kamdar et al. (68) stellten keine Unterschiede der Nieren- und Leberfunktion zwischen Patienten mit kontinuierlichen und pulsatilen Blutpumpen fest. Auch andere Studien zeigten keine signifikanten Unterschiede ausgesuchter klinischer Parameter zwischen Patienten mit pulsatilen und kontinuierlichen Fluss-Pumpen. Radovancevic et al. (69) ermittelten 6, 9, 12 und 15 Monate nach Implantation eines Jarvik 2000 oder HeartMate II (kontinuierliche Pumpen) bzw. HeartMate (pulsatile Pumpe) keine signifikanten Unterschiede der Kreatinin-, Albumin-, total Bilirubin-, AST-, ALT- und LDH-Werte. Über den gesamten Zeitraum befanden sich alle Werte im Normbereich. Die Daten von Russell et al. (99) deuten sogar darauf hin, dass kontinuierliche Fluss-Pumpen die Funktion der Leber und der Niere bei Patienten mit präoperativen Dysfunktionen verbessern können, während eine präoperative normale Funktion nach der Implantation erhalten bleibt.

Auch die Daten der vorliegenden Studie deuten auf eine normale Funktion der End-Organe in beiden Gruppen hin, auch nach sehr langfristigem Gebrauch der Fluss-Pumpen.

4.2.2 Entzündungsreaktionen

Der Einsatz der mechanischen Kreislaufunterstützung verursacht eine systemische Entzündungsreaktion. Dafür sind der Kontakt des Blutes mit künstlichen Oberflächen der Pumpe, der Reperfusionsschaden, die Freisetzung von Endotoxin, das operative Trauma und die mechanische Traumatisierung des Blutes durch die Pumpe verantwortlich. (100; 101) Zusätzlich können der geschwächte, suboptimal ernährte und immunsupprimierte Zustand der Patienten sowie die lange Hospitalisierung, Immobilität und endotracheale Intubation zur Entzündungsentstehung beitragen. (102; 103)

Etwa 35% aller Patienten weisen inflammatorische Reaktionen nach einer LVAD-Implantation auf. (104) Dabei ist am häufigsten die Kabelaustrittsstelle Ort der Infektion (105), da durch das extrakorporale Kabel die normale Schutzbarriere der Haut gegen pathogene Keime unterbrochen wird und Bakterien in das Körperinnere gelangen können.

Zur Einschätzung von Entzündungsreaktionen wurden die Konzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP) und Leukozyten bestimmt. In beiden Gruppen stieg die CRP- und Leukozytenkonzentration zum Zeitpunkt der Entlassung im Vergleich zum präoperativen Wert an und sank im weiteren Verlauf. Während über den gesamten Zeitraum der CRP-Wert über dem Normwert lag, befand sich die Leukozytenzahl, außer zum Zeitpunkt der Entlassung, im Normbereich. Die beobachteten Gruppenunterschiede waren nicht signifikant.

Dies deutet darauf hin, dass früh postoperativ, wie zu erwarten, Entzündungsreaktionen ausgelöst wurden, die eventuell über den gesamten Beobachtungszeitraum fortbestanden.

Histologisch deuten Endothelzellen-Schwellungen, perivaskuläre und intravaskuläre Infiltrate oder eine erhöhte Wanddicke auf Entzündungsreaktionen hin. In allen untersuchten Geweben konnte keine Endothelzellen-Schwellung nachgewiesen werden. Perivaskuläre Infiltrate traten in der Niere lediglich bei einem Patienten der Gruppe P und in den Cerebralarterien bei einem Patienten der Gruppe P und 4 Patienten der Gruppe CF auf. Intravaskuläre Infiltrate wurden

lediglich in den Cerebralarterien von 2 Patienten der Gruppe CF gefunden. Eine erhöhte Wanddicke wurde in Nieren-, Koronar- und Cerebralarterien am häufigsten gefunden, jeweils häufiger bei Patienten mit pulsatilen Pumpen. Damit deuten die histologischen Daten auf lediglich leichte Entzündungsreaktionen in Koronar-, Nieren- und Cerebralarterien hin. Die erhöhte Wanddicke hängt aber nicht zwingend mit der Fluss-Pumpe bzw. dem Flussprofil zusammen und könnte auch Zeichen einer vorbestehenden Arteriosklerose sein. Die Leberarterien zeigen dagegen keine Entzündungsreaktionen.

4.2.3 Parameter des Blutbildes

Als Blutbildparameter wurden des Weiteren die Blutkonzentration von Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten bestimmt. Bei keinem dieser Werte wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet.

Hämoglobin und Hämatokrit lagen in beiden Gruppen über dem gesamten Beobachtungszeitraum unterhalb des Normbereiches, was auf Blutbildungsstörungen, eine Hämolyse oder eine chronische Erkrankung wie Herzinsuffizienz hindeuten könnte. Eine Anämie entwickelt sich meist im Rahmen der Grunderkrankung in einem Zeitraum von 4 bis 6 Wochen und korreliert mit der Ausprägung der Grunderkrankung. Dabei kommt es zu einer Hemmung der Erythropetinproduktion und einer Störung des Eisenstoffwechsels. Diese zwei Vorgänge führen zu einer verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten und einer verminderten Erythropoese. Zur genaueren Klärung wären Knochenmark-Untersuchungen notwendig. Man kann vermuten, dass die mechanische Kreislaufunterstützung nicht in allen Fällen zur Abheilung der chronischen Prozesse geführt hat, die im Laufe der langjährigen Herzinsuffizienz entstanden sind.

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung. In beiden Gruppen stieg die Thrombozytenkonzentration postoperativ und fiel wieder über den Untersuchungszeitraum.

4.3 Histologie

Die Arterien sind 100.000 Pulsschlägen am Tag ausgesetzt. Die Struktur und Funktion der Arterien werden durch Veränderungen des Blutdrucks, des Blutflusses und durch verschiedene Wachstumsfaktoren beeinflusst. (106) In vitro verursacht eine zyklische mechanische Dehnung von vaskulären glatten Muskelzellen (SMC), die Proliferation der SMCs und die Produktion eines autokrinen Wachstumsfaktors. (107)

Auch Tierversuche mit Ziegen zeigten, dass die Aortenwand von Ziegen mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen nach 103 Tagen signifikant dünner war als die von normalen Tieren und solchen, mit pulsatilen Pumpen. Die Aortenwände der Tiere mit kontinuierlichem Blutfluss wiesen eine niedrigere Konzentration glatter Muskelzellen auf, die atrophisch verdünnt waren, während der Elastinanteil stieg. (66; 108) Dieses Ergebnis wurde durch Schafe bestätigt, an denen eine dünnere Mittelschicht der Aorta ascendens nach kontinuierlichem Blutfluss festgestellt wurde, wahrscheinlich verursacht durch Apoptose. (109)

Ohnishi et al. (110) beobachteten eine vermehrte Proliferation von glatten Muskelzellen in den afferenten Arteriolen und dem perivaskulären Gewebe der Niere. Auch Kihara et al. (65) wiesen einen Zusammenhang zwischen Hypertrophie der glatten Muskulatur in Arterien des Nierenkortex und kontinuierlicher Kreislaufunterstützung nach. Dagegen zeigte eine Langzeitstudie von Nojiri et al. (111) eine normale Nierenfunktion und -histologie bis zu 860 Tagen nach mechanischer Kreislaufunterstützung mittels kontinuierlicher Blutpumpen.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführten histologischen Untersuchungen zeigten keine signifikanten morphologischen Unterschiede der Nieren-, Leber-, Koronar- und Cerebralarterien zwischen den beiden Gruppen. Trotzdem soll hier auf einige interessante Unterschiede eingegangen werden.

Perivaskuläre Fibrosen traten in allen untersuchten Geweben häufiger bei Patienten mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen auf. Am deutlichsten war dieser

Unterschied in den Koronararterien zu beobachten. Zwei Patienten (22,2 %) der Gruppe P und 5 (31,3 %) Patienten (Grad 1: 4 Patienten; Grad 2: 1 Patient) der Gruppe CF waren davon betroffen. Dieses fibrotische Gewebe ist Teil der strukturellen Myokardalteration, die aus dem fortschreitenden funktionellen Versagen des Herzens vor der Implantation resultiert. (112) Ob LVADs Auswirkungen auf einen Re-Umbau der extrazellulären Matrix haben, ist immer noch nicht ausreichend geklärt. Während mehrere Arbeitsgruppen einen unveränderten Kollagengehalt vorfanden (113; 114), wurde in anderen Untersuchungen eine signifikante Zunahme der Fibrose verzeichnet (115; 116), aber auch eine Reduzierung der Myozytenschädigung und des Myozytenverlusts nach Implantation eines LVADs wurde gezeigt. (117; 118) Wenn davon ausgegangen wird, dass die Patienten beider Gruppen in der vorliegenden Studie ähnliche strukturelle Myokardalterationen vor der Implantation aufwiesen, deuten diese Ergebnisse auf einen positiven Einfluss des pulsatilen Blutflusses auf den Re-Umbau der extrazellulären Matrix hin, der nach Verwendung kontinuierlicher Fluss-Pumpen nicht beobachtet werden konnte.

Perivaskuläre Infiltrate traten in den Nierenarterien bei einem Patienten mit pulsatiler Pumpe und in den Cerebralarterien bei einem Patienten der Gruppe P und 4 Patienten der Gruppe CF auf, intravaskuläre Infiltrate in den Cerebralarterien von 2 Patienten mit kontinuierlichen Pumpen. Eine erhöhte Wanddicke wurde in Nieren-, Koronar- und Cerebralarterien am häufigsten gefunden, jeweils häufiger bei Patienten mit pulsatilen Pumpen. Diese morphologischen Veränderungen verweisen, wie bereits diskutiert, auf leichte Entzündungsreaktionen in diesen Geweben. Gefäßwandnekrosen, die auf Mikrozirkulationsstörungen hindeuten, wurden lediglich in den Cerebralarterien bei einem Patienten mit kontinuierlicher Pumpe gefunden. Thrombosen, die Anzeichen für Gerinnungsstörungen und Embolien im Gefäß liefern, wurden in beiden Gruppen lediglich in den Nierenarterien gefunden (Gruppe P: 3 (33,3 %), Gruppe CF: 1 (6,3 %) Patient).

Diese Ergebnisse zeigen bei den meisten Patienten keine schwerwiegenden morphologischen Veränderungen der Arterien in den untersuchten Geweben und weisen damit in Übereinstimmung mit den klinischen Blutparametern darauf hin,

dass die Blutversorgung der End-Organen der Patienten in beiden Gruppen eine ausreichende Funktion der Organe gewährleistet.

Auch lässt die vorliegende Datenlage nicht den Schluss zu, dass Patienten mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen mehr histologische Veränderungen aufweisen als Patienten mit pulsatilen Pumpen. Im Gegenteil werden häufiger bei Patienten der Gruppe P eine erhöhte Wanddicke sowie Thrombosen beobachtet.

4.4 Hämodynamik

Hämodynamische Parameter sind wichtige objektive Werte, um die Leistungsfähigkeit eines Unterstützungssystems beurteilen zu können. In der vorliegenden Studie wurden der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz erfasst. Der mittlere arterielle Druck wurde auf unserer Intensivstation direkt über die Arteria radiales gemessen. Bei den Nachsorgeuntersuchungen wurde dieser Wert anhand der Näherungsformel berechnet. Der systolische und diastolische Wert lag präoperativ in beiden Gruppen, aufgrund der eingeschränkten Pump- und Auswurfleistung des linken Ventrikels, unterhalb des Normwertes. Dabei muss beachtet werden, dass 4 Patienten der Gruppe P und 7 Patienten der Gruppe C aufgrund einer arteriellen Hypertonie antihypertensiv vorbehandelt waren. Wegen der unterschiedlichen Unterstützungssysteme stieg der systolische Wert in der Gruppe mit pulsatilen Fluss-Pumpen postoperativ an und blieb in der Gruppe mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen relativ konstant niedrig. Der diastolische Wert stieg in beiden Gruppen postoperativ an und war 2 Wochen nach der Implantation in der Gruppe mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen signifikant niedriger als in der mit pulsatilen Fluss-Pumpen. Die beschriebenen Unterschiede im systolischen und diastolischen Blutdruck spiegeln sich in der Blutdruckamplitude wider, die für die Patienten mit kontinuierlichen Pumpen deutlich niedrigere Werte zeigte als für die Patienten mit pulsatilen Pumpen. (siehe Abbildung 14) Jedoch wurde auch in der vorliegenden Studie in Übereinstimmung mit Potapov et al. (119) festgestellt, dass zum Zeitpunkt der Entlassung die Blutdruckamplitude der Patienten mit kontinuierlichen Blutpumpen wieder auf dieselben Werte anstieg wie vor der Operation. Die

Herzfrequenz war präoperativ höher bei den Patienten mit pulsatilen Blutpumpen. Sie sank postoperativ und blieb relativ konstant auf dem gleichen Niveau wie bei den Patienten mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Die Hämodynamik, also der Blutdruck, die Amplitude und die Herzfrequenz, beeinflusst die Beschaffenheit der Aortenwände, die wiederum einen Einfluss auf den Organperfusionsdruck und damit auf die Organfunktion haben kann. Von den hämodynamischen Parametern eignet sich der mittlere arterielle Blutdruck am besten, um den Organperfusionsdruck abzuschätzen. (120) Dieser blieb bei den Patienten mit kontinuierlichen Blutpumpen über den gesamten Zeitraum relativ konstant und stieg bei den Patienten mit pulsatilen Blutpumpen postoperativ im Vergleich zu der zweiten Patientengruppe an.

Da das hämodynamische Monitoring jedoch lediglich der Beurteilung des Status des globalen Kreislaufsystems dient und keine genaue Bewertung der Organfunktion und Mikrozirkulation zulässt (121; 122; 123), müssen diese Werte in Kombination mit den erhobenen Laborwerten und histologischen Daten interpretiert werden. In beiden Gruppen deuten die Kreatinin- und Harnstoffwerte auf eine Stabilisierung der Nierenfunktion direkt nach der Implantation, die sich im zeitlichen Verlauf jedoch wieder verschlechterte. Alle Laborwerte und histologischen Daten zeigen jedoch auch keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Lediglich Gefäßwandnekrosen in den Cerebralarterien bei einem Patienten mit kontinuierlicher Blutpumpe sind ein Zeichen für Mikrozirkulationsstörungen. Dies könnte eventuell daran liegen, dass Patienten mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen einige Zeit nach der Operation mit der Erholung des linken Ventrikels eine nahezu physiologische Pulsatilität (124) in den peripheren Arterien zeigen, die auf unterschiedlichen Wegen entstehen kann. Zum einen mittels Pseudopulsatilität durch Kontraktion des linken Ventrikels bei geschlossenen Aortenklappen und bei der myokardialen Erholung (unzureichende Entlastung des linken Ventrikels) durch die Öffnung der Aortenklappe. (124; 125) Es wird angenommen, dass der pulsatile Blutfluss, aufgrund der Effekte auf den systemischen Gefäßwiderstand und die Mikrozirkulation (57) sowie aufgrund reduzierter endothelialer Schädigungen (58) und normaler NO-Freisetzung (59;

60), von Vorteil ist. Aber auch von positiven Effekten des pulsatilen Blutflusses auf die splanchnische Durchblutung (61), die Gehirnmikrozirkulation und die Bewegung der Cerebrospinalflüssigkeit (62) wird berichtet. Letztendlich ist die langzeitige Auswirkung des pulslosen bzw. pulsreduzierten Blutflusses auf die Endorgane nicht ausreichend geklärt.

4.5 Pulsatiler vs kontinuierlicher Blutfluss

Aus pathophysiologischer Sicht ist ein kontinuierlicher Blutfluss nicht physiologisch. Jedoch konnten bisherige Untersuchungen des menschlichen Gefäßsystems zeigen, dass physiologisch lediglich in den großen Körpergefäßen (Aorta, Pulmonalarterie, Femoralarterie) ein pulsatiler Blutfluss vorliegt. In den Kapillaren, in denen der Austausch von Sauerstoff und Nährstoffen stattfindet, herrscht dagegen ein kontinuierlicher Blutfluss. (126)

Auch schlägt das Herz von Patienten, die mittels LVAD unterstützt werden, weiter und trägt, eventuell durch Blutausswurf durch die Aortenklappe oder durch Erhöhung des Vorladedrucks zur Pumpe, zur Herzleistung bei. Der Blutfluss durch das kontinuierliche LVAD ist abhängig vom Differentialdruck der Pumpe oder dem linksventrikulärem Druck und dem Aortendruck. Deshalb beeinflusst eine linksventrikuläre kontraktile Funktion des Herzens den LVAD-Fluss und den Aortendruck, was in einer arteriellen Pulsalität resultiert. Stabile ambulante Patienten haben oft keinen palpablen Puls, aber normalerweise liegt ein Pulsdruck vor, der abhängig vom Wasserhaushalt und der physischen Aktivität ist. (68; 127)

Aus diesem Grund könnten kontinuierliche Systeme auch als „weniger pulsatile“ LVADs bezeichnet werden.

4.6 Einschränkungen dieser Studie

Da die vorliegende Studie retrospektiver Natur war, konnte kein Einfluss wie bei einer prospektiven Studie auf die Versuchsplanung und gezielte Datenerhebung entsprechend der Fragestellung genommen werden. Nicht alle Patienten erschienen zu vereinbarten Nachsorgeuntersuchungen. Das führte dazu, dass nicht zu jedem Zeitpunkt alle klinischen Daten zur Auswertung vorhanden waren. Trotz dieser Limitation lag eine homogene Verteilung demografischer Faktoren zwischen den Gruppen vor.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit stellt die vergleichsweise geringe Anzahl von Patienten dar. Dies liegt einerseits an den geringen Patientenzahlen, die für die Obduktionsergebnisse vorlagen. Andererseits wurde eine Implantationsmindestdauer von 6 Monaten vorausgesetzt, was wiederum zum Ausschluss vieler Patienten aus der Studie führte. Die geringe Anzahl von Patienten mindert die Aussagekraft der Ergebnisse.

Als weitere Limitation kann die Verwendung verschiedener Kreislaufunterstützungs-Modelle angesehen werden. Bei der Gruppe P kamen folgende Pumpen zum Einsatz: Berlin Heart Excor (4 mal), Modell Lion Heart (2 mal), Novacor LVAS (1 mal) und Cardio West (2 mal). Bei der Gruppe C wurden folgende Systeme implantiert: kontinuierliche Pumpe des Typs Incor I (13 mal), Heart Mate II (4 mal) und VentrAssist (1 mal).

5. Zusammenfassung

Herzinsuffizienz ist die Unfähigkeit des Herzens trotz ausreichend venösem Blutangebot den gesamten Organismus genügend mit Blut, Sauerstoff und Substraten zu versorgen. (3) Die Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten internistischen Diagnosen, die mit einer Vielzahl von Komorbiditäten assoziiert ist und die Lebensqualität stark negativ beeinflusst. (7)

Die Herztransplantation stellt derzeit das Verfahren mit den besten Langzeitergebnissen in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz dar. (19) Bei etwa der Hälfte der Patienten, die eine Herztransplantation benötigen, ist diese nur durch die Implantation eines Systems zur mechanischen Kreislaufunterstützung des Blutkreislaufs möglich, das die Patienten bis zur Transplantation am Leben erhält. (22)

Kreislaufunterstützungssysteme mit pulsatilem oder kontinuierlichem Blutfluss haben sich in der Therapie der Herzinsuffizienz bewährt. Jedoch ist der Einfluss eines langfristigen (über 3 Jahre) kontinuierlichen Blutflusses mit deutlich verminderter oder fehlender Pulswelle, mit daraus resultierender Unbeweglichkeit der peripheren Arterienwand, auf die Blutdruckregulation und die Arterienwand der Endorgane nicht ausreichend erforscht. Das Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Analyse der klinischen und histopathologischen Befunde bei Patienten, die mindestens ein halbes Jahr mit pulsatilen und kontinuierlichen Fluss-Pumpen unterstützt wurden.

Die Studie wurde mit 27 Patienten mit terminaler chronischer Herzinsuffizienz durchgeführt, die eine Kreislaufunterstützung mit pulsatilen (9 Patienten) oder kontinuierlichen Fluss-Pumpen (18 Patienten) im Zeitraum September 2000 bis Juli 2009 am Deutschen Herzzentrum Berlin erhalten haben und bei denen Ergebnisse einer Obduktion vorlagen.

Die klinischen Parameter wie die Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration, Hämoglobin, Hämatokrit, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin und C-reaktives Protein

zeigten prä- und postoperativ bis 24 Monate nach der Entlassung weitestgehend keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Zu den Zeitpunkten T2, T3 und T6 war die Thrombozytenkonzentration der Gruppe mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen signifikant niedriger als in der Gruppe mit pulsatischen Pumpen. (Tabelle 10 und Abbildung 17) Bei den hämodynamischen Parametern wie systolischer, diastolischer, mittlerer arterielle Blutdruck sowie Herzfrequenz waren lediglich der systolische und diastolische Wert 2-3 Wochen nach Implantation in der Gruppe mit kontinuierlichem Blutfluss signifikant niedriger als in der Gruppe mit pulsatischer Pumpe.

Auch die histologische Bewertung der Arterienwand aus Leber, Niere, Koronar- und Cerebralarterie bei Patienten nach einer Obduktion nach den Kriterien Perivaskulärer Infiltrat-Index (PVI), Intravaskulärer Infiltrat-Index (IVI), Wanddicke (WD), Thrombose (THR), Endothelzellen-Schwellung (EZO), Gefäßwandnekrose (GWN) und Perivaskuläre Fibrose (PVF) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In den Leberarterien konnten mit Ausnahme eines Falls von perivaskulärer Fibrose Grad 1 in der Gruppe mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen keine Veränderungen in der Arterienwand festgestellt werden. Auch in Nieren-, Koronar- und Cerebralarterien traten perivaskuläre Fibrosen auf und dort häufiger bei Patienten mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen. Eine erhöhte Wanddicke wurde in Nieren-, Koronar- und Cerebralarterien am häufigsten gefunden. Perivaskuläre Infiltrate traten in den Nierenarterien bei einem Patienten mit pulsatischer Pumpe und den Cerebralarterien bei einem Patienten der Gruppe P und 4 Patienten der Gruppe CF auf. Intravaskuläre Infiltrate und Gefäßwandnekrosen wurden lediglich in den Cerebralarterien, bei 2 bzw. einem Patienten mit kontinuierlicher Pumpe gefunden. Thrombosen wurden in beiden Gruppen lediglich in den Nierenarterien gefunden. Diese Ergebnisse deuten in Übereinstimmung mit den klinischen Blutparametern darauf hin, dass die Blutversorgung der End-Organen der Patienten in beiden Gruppen eine ausreichende Funktion der Organe gewährleistet.

Die vorliegende Studie konnte weitere Hinweise darauf liefern, dass der Einsatz kontinuierlicher Pumpen keine Nachteile gegenüber pulsatischer Pumpen mit sich bringt.

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Im Lauf der letzten 30 Jahren hat sich die mechanische Kreislaufunterstützung aus einer experimentellen Therapieform zu einer evidenzbasierten, effektiven und anerkannten Behandlungsmethode der chronischen Herzinsuffizienz entwickelt. Mit der Entwicklung neuerer Systeme sinken die Komplikationsraten bei steigender Überlebenswahrscheinlichkeit, klinischer Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Dies ist auch Ursache dafür, dass der Einsatz von LVADs als permanente Lösung bei älteren Patienten und die Versorgung von jüngeren Patienten mit Herzinsuffizienz mit VAD zunimmt.

Aufgrund der Miniaturisierung und deutlichen Reduktion der Komplikationen, implantiert man aktuell ausschließlich kontinuierliche Fluss-Pumpen. Darüber hinaus ist es möglich, den Fluss der Pumpen so zu gestalten, dass eine Pulsatilität entsteht bzw. stimuliert wird. Diese Arbeit verdeutlicht, dass kontinuierliche Pumpen keine Nachteile gegenüber pulsatilen aufzeigen. Heartmate III und HeartWare MVAD sind durch Steigerung bzw. Reduktion der Drehzahl und Eröffnung der Aortenklappe in der Lage, eine Pulsatilität zu erzeugen. Um diese Wirkung zu untersuchen, sind allerdings noch weitere prospektive Studien notwendig. Die Tatsache, dass der durch kontinuierliche Fluss-Pumpen erzeugte wenig pulsatile Blutfluss keine Veränderungen in den Arterien der Endorgane hervorruft, wird einen langfristigen Einsatz dieser Systeme unterstützen.

7. Literatur

1. Eurotransplant. (2010): Eurotransplant international foundation. Annual report 2010. Aufgerufen am 07. 05. 2012 unter URL:
http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2010.pdf
2. Strüber M, Meyer AL, Malehsa D. (2009): The Current Status of Heart Transplantation and the Development of "Artificial Heart Systems". Dtsch Arztebl Int. 106 (28-29):471-477.
3. Schmidt RF, Thews G, Lang F. (2005): Physiologie des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
4. Herold G. (2006): Innere Medizin. Stuttgart: Thieme Verlag.
5. Böcker W, Denk H, Heitz PU. (2004): Pathologie. 3. Auflage, München, Jena: Urban und Fischer Verlag.
6. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. (1993): Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. Circulation. 88: 107-115.
7. Archana R, Gray D. (2002): The quality of life in chronic disease--heart failure is as bad as it gets. Eur Heart J. 23 (23):1806-1808.
8. Cleland JG, Khand A, Clark A. (2001): The heart failure epidemic: exactly how big is it? Eur Heart J. 22(8):623-626.
9. McMurray, Stewart (2000): Clinical Research Initiative in Heart Failure. Glasgow: Wolfson Building, University of Glasgow.
10. GBE (2003): Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Lebenszeitprävalenzen von Herz-Kreislaufkrankungen. Aufgerufen am 05. 07. 2011 unter URL:
http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=9779&suchstring=Herzinsuffizienz_Pr%E4valenz&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=2996800&hlp_nr=3&p_janein=J
11. Hoppe UC, Erdmann E, für die Kommission für Klinische Kardiologie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz – und Kreislaufforschung (2001): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 90: 218-241.

12. Erdmann E. (2003): Herzinsuffizienz. Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. (2004): Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 350(21):2140-2150.
14. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. (1971): The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 285(26):1441-1446.
15. Kaestner F, Warzok J, Zechmann C. (2004): Crashkurs Innere Medizin. München: Urban & Fischer Verlag.
16. Kochsiek K, Schanzenbächer P, Schettler G, et al. (1990): Innere Medizin. Heidelberg, Hamburg: Thieme Verlag.
17. DGK (2004): Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Aufgerufen am 06.07.2011 unter URL: <http://www.tmbz.com/seiten/pocketleitlinien.pdf>
18. Kindermann M, Janzen I, Hennen B, Böhm M. (2002): Chronische Herzinsuffizienz: Therapie. *Dtsch Med Wochenschr.* 127: 1139–1144.
19. Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, et al. (2003): The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report--2003. *J Heart Lung Transplant.* 22(6):616-624.
20. Aaronson KD, Eppinger MJ, Dyke DB, et al. (2002): Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. *J Am Coll Cardiol.* 39(8):1247-1254.
21. Potapov EV (2008): Neue Aspekte der Behandlung der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz mittels mechanischer Kreislaufunterstützung. Habilitationsschrift: Charité Berlin.
22. Henning F. (2010): Vorhersage des klinischen Verlaufs von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz vor Herztransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung unter Nutzung neurohumoraler Parameter. Berlin: Dissertation.
23. esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012,33 :1787-847
24. Boeken U, Assmann A, Born F, Schmid C, Ed. ^Eds. (2013): Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung Indikationen, Systeme, Implantationstechniken. Heidelberg: Springer Medizin; 1-320.

25. Potapov EV, Weng Y, Jurmann M, et al. (2005): Bridging to transplantability with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 130(3):930.
26. Kirklin et al. 2010 -- Kirklin J, Naftel D, Kormos R, Stevenson L, Pagani F et al (2010): Second INTERMACS annual report: More than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant* 29(1): 1-10.
27. Kirklin et al. 2011-- Kirklin J, Naftel D, Kormos R, Stevenson L, Pagani F et al (2011): Third INTERMACS annual report: The evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant* 30(2):115-123.
28. Hetzer R, Dandel M, Knosalla C. (2007): Left ventricular assist devices and drug therapy in heart failure. *N Engl J Med.* 356(8):869-70; author reply 71-72.
29. Frazier OH, Myers T (1999): Left ventricular assist system as a bridge to myocardial recovery. *Ann Thorac Surg* 69: 734-741.
30. DiIpa K, Mattiello JA, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB (1998): Myocyte recovery after mechanical circulatory support in humans with end-stage heart failure. *Circulation.* 97(23): 2316-2322.
31. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. (2001): Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 345(20):1435-1443.
32. Gibbon J.H. Jr. (1954): Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* ;37(3):171-85.
33. Alexi-Meskishvili VV, Potapov EV, Beyer EA, et al. (1998): Nikolai Terebinski: a pioneer of the open valve operation. *Ann Thorac Surg.* 66(4):1440-1443.
34. DeBakey ME. (2000): The odyssey of the artificial heart. *Artif Organs.* 2000;24(6):405-411.
35. Farrar DJ, Hill JD, Gray LA, et al. (1988): Heterotopic prosthetic ventricles as a bridge to cardiac transplantation. A multicenter study in 29 patients. *N Engl J Med.* 318: 333-340.
36. Farrar DJ. (2000): The Thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 12: 243-250.
37. Hetzer R, Jurmann MJ, Potapov EV, et al. (2002): Heart assist systems - current status. *Herz.* 27(5):407-417.

38. Goldstein D, Oz M. (2000): Cardiac assist devices. Amonk-New York: Futura, 235-250.
39. DeBakey ME. (1999): A miniature implantable axial flow ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 68: 637-40.
40. Frazier OH, Myer TJ, Jarvik RK, et al. (2001): Research and development of an implantable, axial-flow left ventricular assist device: the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg.* 71: 125-132.
41. Griffith BP, Kormos RL, Borovetz HS, et al. (2001): HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg.* 71: 116-120.
42. Menon AK (2011): Herzinsuffizienz – Herzinsuffizienz. Aktuelle Erfolge und Risiken der mechanischen Kreislaufunterstützung *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 46:434–441.
43. Lahpor JR. (2009): State of the art: implantable ventricular assist devices. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 14:554–559.
44. John R, Kamdar F, Liao K, et al. (2008): Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy. *Ann Thorac Surg.* 86:1227–1235.
45. John R. (2008): Current axial-flow devices HeartMate II and Jarvik 2000 left ventricular assist devices. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 20:264-272.
46. Mönninghoff, M. (2011): Erfahrungen mit dem Linksherzunterstützungssystem Ventrassist LVAS am Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen, unv. Diss., Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum.
47. Garatti A, Bruschi G, Colombo T, et al. (2008): Clinical outcome and bridge to transplant rate of left ventricular assist device recipient patients: comparison between continuous flow and pulsatile-flow devices. *Eur J Cardiothorac Surg.* 34:275-280.
48. Tuzun E, Roberts K, Cohn WE. Et al. (2007): In vivo evaluation of the HeartWare centrifugal ventricular assist device. *Tex Heart Inst J.* 34:406-411.
49. Strüber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM. (2011): Multicenter Evaluation of an Intrapericardial Left Ventricular Assist System. *J Am Coll Cardiol.* 57(12):1375-1382.

50. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC, Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. (2011): Results of the Post-U.S. Food and Drug Administration-Approval Study With a Continuous Flow Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Heart Transplantation A Prospective Study Using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 57(19):1890-1898.
51. Frazier OH, Gemmato C, Myers TJ, et al. (2007): Initial clinical experience with the HeartMate II axial-flow left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J.* 34:275-281.
52. Strüber M, Sander K, Lahpor J, et al. (2008): HeartMate II left ventricular assist device; early European experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 34:289-294.
53. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al. (2007): Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med.* 357:885-896.
54. Wieselthaler GM, O Driscoll G, Jansz P, et al. (2010): HVAD Clinical Investigators. Initial clinical experience with a novel left ventricular assist device with a magnetically levitated rotor in a multiinstitutional trial. *J Heart Lung Transplant.* 29: 1218-12.
55. Goodman A. (2011): HeartWare LVAD Achieves Success in Clinical Trial of End-Stage Heart Failure. Aufgerufen am 26.07.2011 unter URL: <http://www.firstreportnow.com/articles/heartware-lvad-achieves-success-clinical-trial-end-stage-heart-failure>
56. Pauwaa S, Bhat G, Tatooles AJ, Aggarwal A, Martin M, Kumar A, Modi H, Pappas PS. (2012): How effective are continuous flow left ventricular assist devices in lowering high pulmonary artery pressures in heart transplant candidates? *Cardiol J.* 19(2):153-158.
57. Fukae K, Tominaga R, Tokunaga S, et al. (1996): The effects of pulsatile and nonpulsatile systemic perfusion on renal sympathetic nerve activity in anesthetized dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 111(2):478-484.

58. Waaben J, Wulf HC, Wettermark G, et al. (1985): ATP-content in muscular interstitial fluid during pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass in pigs. *Biomed Biochim Acta.* 44(7-8):1113-1118.
59. Busse R, Fleming I. (1998): Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors. *J Vasc Res.* 35(2):73-84.
60. Olson S, Oeckler R, Li X, et al. (2004): Angiotensin II stimulates nitric oxide production in pulmonary artery endothelium via the type 2 receptor. *Am J Physiol Lung Mol Physiol.* 287:559-568.
61. Gaer JA, Shaw AD, Wild R, et al. (1994): Effect of cardiopulmonary bypass on gastrointestinal perfusion and function. *Ann Thorac Surg.* 57(2):371-375.
62. Vainshtein G, Moskalenko Y. (1995): The significance of pulsation factor for functioning of the cerebral circulation system. *Fisiol Zh Im I M Sechenova.* 81:54–58.
63. Ankersmith HJ, Wieselthaler G, Moser B. (2002): Transitory immunologic response after implantation of the DeBakey VAD continuous-axial-flow pump. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 123:557-561.
64. Loebe M, Koster A, Sanger S. (2001): Inflammatory response after implantation of a left ventricular assist device: comparison between the axial flow MicroMed DeBakey VAD and the pulsatile Novacor device. *ASAIO Journal* 47:272-274.
65. Kihara S, Litwak KN, Nichols L, et al. (2003): Smooth muscle cell hypertrophy of renal cortex arteries with chronic continuous flow left ventricular assist. *Ann Thorac Surg.* 75:178–183.
66. Nishimura T, Tatsumi E, Takaichi S, et al. (1998): Prolonged nonpulsatile left heart bypass with reduced systemic pulse pressure causes morphological changes in the aortic wall. *Artif Org.* 22:405–410.
67. Ootaki C, Yamashita M, Ootaki Y, et al. (2008): Reduced pulsatility induces periarteritis in kidney: role of the local renin-angiotensin system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 136(1):150-158.
68. Kamdar F, Boyle A, Liao K, et al. (2009): Effects of centrifugal, axial, and pulsatile left ventricular assist device support on end-organ function in heart failure patients. *J Heart Lung Transplant.* 28(4):352-359.

69. Radovancevic B, Vrtovec B, de Kort E, et al. (2007): End-organ function in patients on long-term circulatory support with continuous- or pulsatile-flow assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 26:815–818.
70. Travis AR, Giridharan GA, Pantalos GM. (2007): Vascular pulsatility in patients with a pulsatile- or continuous-flow ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 133(2):517-524.
71. Voss B, Krane M, Jung C, et al. (2010): Cardiopulmonary bypass with physiological flow and pressure curves: Pulse is unnecessary!. *Eur J Cardiothorac Surg*. 37(1):223-232.
72. Angermayr L, Garrido MV, Busse R (2007): Künstliche Ventrikel bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
73. Drews T, Jurmann M, Michael D, Miralem P, Weng Y, Hetzer R (2008): Differences in pulsatile and non-pulsatile mechanical circulatory support in long-term use. *J Heart Lung Transplant* 27:1096-1101.
74. Körfer R, El-Banayosy A (2004): Mechanische Kreislaufunterstützung – 15 Jahre Erfahrung im Herzzentrum Nordrhein-Westfalen. *Dtsch Med Wochenschr* 129:800-804:
75. Morgan JA, Park Y, Oz MC, Naka Y (2003): Device related infections while on left ventricular assist device support do not adversely impact bridging to transplant or posttransplant survival. *ASAIO J* 49:748-750.
76. Morgan JA, John R, Rao V, Weinberg AD, Lee BJ et al (2004): Bridging to transplant with the Heart- Mate left ventricular assist device: The Columbia Presbyterian 12-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1309-1316.
77. Vitali E, Lanfranconi M, Bruschi G, Ribera E, Garatti A et al (2004): Mechanical circulatory support in severe heart failure: single-center experience. *Transplant Proc* 36:620-622.
78. Weitkemper HH, El-Banayosy A, Arusoglu L, Sarnowski P, Körfer R (2004): Mechanical circulatory support: reality and dreams experience of a single center. *J Extra Corpor Technol* 36:169-173.
79. Kalya AV, Tector AJ, Crouch JD, Downey FX, McDonald ML et al (2005): Comparison of Novacor and HeartMate vented electric left ventricular assist devices in a single institution. *J Heart Lung Transplant* 24:1973-1975.

80. Liden H, Wierup P, Westerberg M, Nilsson F, Wiklund L (2005): Bridge to heart transplantation with the HeartMate device in Gothenburg, Sweden. *Transplant Proc* 37:3321-3322.
81. Slaughter MS, Sobieski MA, Gallagher C, Dia M, Silver MA (2008): Low incidence of neurologic events during long-term support with the HeartMate XVE left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J* 35:245-249.
82. Topkara VK, Dang NC, Martens TP, Cheema FH, Liu JF, Argenziano M, Naka Y (2005): Bridging to transplantation with left ventricular assist devices: outcomes in patients aged 60 years and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:881-882.
83. Schmid C, Jurmann M, Birnbaum D, Colombo T, Falk V et al (2008): Influence of inflow cannula length in axial-flow pumps on neurologic adverse event rate: results from a multi-center analysis. *J Heart Lung Transplant* 27:253-260.
84. Caccamo M, Eckman P, John R (2011): Current state of ventricular assist devices. *Curr Heart Fail Rep* 8:91-98.
85. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM; HeartWare Investigators (2011): Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol* 57:1375-1382.
86. Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, Benk C, Berchtold-Herz M et al (2008): Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 33: 679-684.
87. Burke JP (2003): Infection control – A problem for patient safety. *New Engl J Med* 348: 651-656.
88. Brun-Buisson C et al (2003): The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital acquired sepsis. *Intensive Care Med* 29: 1464-1471.
89. Tjan TDT et al (2000): Severe wound complications after left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 70: 538-541.
90. Feldman D, et al. (2013): The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2013 Feb;32(2):157-87.

91. Dembitsky WP, Tector AJ, Park S, Moskowitz AJ, Gelijns AC et al. (2004): Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. *Ann Thorac Surg* 78(6):2123-9.
92. Aaronson KD, Patel H, Pagani FD. (2003): Patient selection for left ventricular assist device therapy. *Ann Thorac Surg*. 75(6 Suppl):S29-S35.
93. Miller LW, Lietz K. (2006): Candidate selection for long-term left ventricular assist device therapy for refractory heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 25(7):756-764.
94. Esmore D, Kaye D, Spratt P, et al. (2008): A prospective, multicenter trial of the VentrAssist left ventricular assist device for bridge to transplant: Safety and efficacy. *J Heart Lung Transplant*. 27(6):579-588.
95. Holman WL, Pae WE, Teutenberg JJ, et al. (2009): INTERMACS: Interval analysis of registry data. *J Am Coll Surg*. 208(5):755-761; discussion 761-752.
96. Morshuis M, El-Banayosy A, Arusoglu L, et al. (2009): European experience of DuraHeart magnetically levitated centrifugal left ventricular assist system. *Eur J Cardiothorac Surg*. 35(6):1020-1027; discussion 1027-1028.
97. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, et al. (2009): Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 54(4):312-321.
98. Letsou GV, Myers TJ, Gregoric ID, et al. (2003): Continuous axialflow left ventricular assist device (Jarvik 2000) maintains kidney and liver perfusion for up to 6 months. *Ann Thorac Surg*. 76(4):1167-1170.
99. Russell SD, Roger JG, Milano CA, et al. (2009): Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation*. 120(23):2352-2357.
100. Paparella D, Yau TM, Young E. (2002): Cardiopulmonary bypass induced inflammation - pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 21:232-244.
101. Tonnesen E, Christensen VB, Toft P. (1996): The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 53:S1-S10.

102. Goldstein DJ, el-Amir N, Ashton RC Jr, et al. (1995): Fungal infections in left ventricular assist device recipients: incidence, prophylaxis and treatment. *ASSIO J.* 41:873-875.
103. Prendergast TW, Todd BA, Beyer AJ II, et al. (1997): Management of left ventricular assist device infection with heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 64:142-147.
104. Nativi JN, Drakos SG, Kucheryavaya AY, et al. (2011): Changing outcomes in patients bridged to heart transplantation with continuous- versus pulsatile-flow ventricular assist devices: An analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 30:854-861.
105. Bogaev RC, Pamboukian SV, Moore SA, et al. (2011): Comparison of outcomes in women versus men using a continuous-flow left ventricular assist device as a bridge to transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 30:515-522.
106. Stacy DL, Prewitt RL. (1989): Effects of chronic hypertension and its reversal on arteries and arterioles. *Circ Res.* 65:869–879.
107. Wilson E, Mai Q, Sudhir K, Weiss RH, Ives HE. (1993): Mechanical strain induces growth of vascular smooth muscle cells via autocrine of PDGF. *J Cell Biol.* 123:741–749.
108. Nishimura T, Tatsumi E, Takaichi S, et al. (1997): Morphologic changes of the aortic wall due to reduced systemic pulse pressure in prolonged nonpulsatile left heart bypass. *ASAIO J.* 43:691–695.
109. Saito S, Westaby S, Pigott D, et al. (2002): End-organ function during chronic non-pulsatile circulation. *Ann Thorac Surg.* 74:1080-1085.
110. Ohnishi H, Nishinaka T, Tatsumi E, et al. (2002): Proliferative changes in the media of afferent arterioles under prolonged continuous-flow left heart bypass. *J Artif Organs.* 5:204–207.
111. Nojiri C, Kijima T, Maekawa J, et al. (2000): Terumo implantable left ventricular assist system; results of long-term animal study. *ASAIO J.* 46:117–122.
112. Francis GS. (2001): Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med.* 110 Suppl 7A: p. 37S-46S.

113. Li YY, Feng Y, McTiernan CF, et al. (2001): Downregulation of matrix metalloproteinases and reduction in collagen damage in the failing human heart after support with left ventricular assist devices. *Circulation*. 104(10):1147-1152.
114. Milting H, Jacob M, Kassner A, et al. (2004): The structural examination of myocardial samples from patients with end-stage heart failure supported by ventricular assist devices using electron microscopy and amino acid analysis reveals low degree of reverse remodeling. *J Heart Lung Transplant*. 23(4): 396-404.
115. Barbone A, Holmes JW, Heerdt PM, et al. (2001): Comparison of right and left ventricular responses to left ventricular assist device support in patients with severe heart failure: a primary role of mechanical unloading underlying reverse remodeling. *Circulation*. 104(6): 670-675.
116. Liang H, Muller J, Wenig YG, et al. (2004): Changes in myocardial collagen content before and after left ventricular assist device application in dilated cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl)*. 117(3): 401-407.
117. Frazier OH, Benedict CR, Radovancevic B, et al. (1996): Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg*. 62(3): 675-81; discussion 681-2.
118. Nakatani S, McCarthy PM, Kottke-Marchant K, et al. (1996): Left ventricular echocardiographic and histologic changes: impact of chronic unloading by an implantable ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 27(4): 894-901.
119. Potapov EV, Koster A, Loebe M, et al. (2003): The MicroMed DeBakey VAD-Part I: The Pump and the Blood Flow. *JECT*. 35:274–283.
120. Krüger W, Ludman A (2009): *Acute Heart Failure. Putting the Puzzle of Pathophysiology and Evidence Together in Daily Practice*. Basel: Birkhäuser.
121. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, et al. (2002): Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 166: 98-104.
122. Lush CW, Kviety PR. (2000): Microvascular Dysfunction in Sepsis. *Microcirculation*. 7: 83–101.
123. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM (1996): Resuscitation of the critically ill in the ED: Responses of blood pressure, heart rate, shock index, central

- venous oxygen saturation, and lactate. *The American Journal of Emergency Medicine*. 14(2): 218-225.
124. Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, et al. (2000): Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation*. 102(Suppl.III):III-183-III187.
125. Potapov EV, Loebe M, Abdul-Khaliq H, et al. (2001): Postoperative course of S-100B protein and neuron-specific enolase in patients after implantation of continuous and pulsatile flow LVADs. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 20(12):1310-1316.
126. Goldstein DJ. (2003): Worldwide experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device as a bridge to transplantation. *Circulation* 108 (Suppl 2): 272-277.
127. Myers TJ, Bolmers M, Gregoric ID, et al. (2009): Assessment of arterial blood pressure during support with an axial flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 28(5):423-427.

8. Eidesstattliche Versicherung/Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sajjad Rezaei, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effekte der langfristigen mechanischen Kreislaufunterstützung: Vergleich zwischen pulsatilen und kontinuierlichen Fluss-Pumpen mittels klinischer und histologischer Untersuchungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 16.03.2015

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sajjad Rezaei hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

(Coautor)

Potapov E., Dranishnikov N., Morawietz L., Stepanenko A., Rezaei S., Blechschmidt C., Lehmkuhl H., Weng Y., Pasic M., Hübler M., Hetzer R., Krabatsch T.: Frequency representation within the human brain: Arterial wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory support, The Journal of Heart and Lung Transplantation, Pages 1171-1176, November 2012

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

10. Publikationsliste

Potapov E., Dranishnikov N., Morawietz L., Stepanenko A., Rezaei S., Blechschmidt C., Lehmkuhl H., Weng Y., Pasic M., Hübler M., Hetzer R., Krabatsch T.: Frequency representation within the human brain: Arterial wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory support, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Pages 1171-1176, November 2012

11. Danksagung

Mit großem Stolz habe ich die Verleihung meines Doktorgrades erlebt. Allerdings habe ich bei all der Freude nicht aus den Augen verloren, dass mir diese Ehre nicht zuteil hätte werden können, wenn mich nicht eine Vielzahl von Menschen auf meinem Weg begleitet und unterstützt hätte. Daher möchte ich diese Gelegenheit nutzen, um meinen tiefen Dank zum Ausdruck zu bringen. Ich danke meinem Doktorvater Herr PD. Dr. med. E. Potapov, der mir mit seinem Fachwissen zur Seite stand, viele seiner freien Abende für mich opferte und mir nicht zuletzt auch durch private Gespräche zu einem wertvollen und freundschaftlichen Wegbegleiter wurde.

Ich danke meinen Kollegen und Mitarbeitern, die mir viele Aufgaben abnahmen.

Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben.