

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

DISSERTATION

**Linksventrikuläre Kreislaufunterstützungssysteme und ihre
Wechselwirkungen mit dem menschlichen Körper**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Nikolay Dranishnikov
aus
Leningrad, USSR

Datum der Promotion: 05.12.2014

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (Deutsch)	4
Abstrakt (Englisch)	5
1. Einführung	6
2. Methodik	7
3. Ergebnisse	10
4. Diskussion	12
5. Literaturverzeichnis	16
6. Eidesstattliche Versicherung	18
7. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	19
8. Ausgewählte Publikationen	21
8.1 Alexander Stepanenko et al. (2011)	21
8.2 Evgenij V. Potapov et al. (2012)	28
8.3 Nikolay Dranishnikov et al. 2012	35
9. Lebenslauf	42
10. Publikationsverzeichnis	45
11. Danksagung	46

Abstrakt (Deutsch)

Zwischen dem menschlichen Körper und einem LVAD (Left Ventricular Assist Device) finden Wechselwirkungen statt, die sich auf anatomischer, zellulärer und biochemischer Ebene abspielen. Aktuell steht die mechanische Kreislaufunterstützung vor wichtigen Herausforderungen: die durch den kontinuierlichen Kontakt der künstlichen Oberfläche des LVAD mit dem Blut des Patienten hervorgerufene Hämolyse, der möglicherweise auf die arterielle Wand Einfluss nehmende kontinuierliche pulslose Fluss, die Veränderungen der Aortenklappe bei LVAD-Rezipienten und entsprechende therapeutische Möglichkeiten.

Drei unabhängige Studien wurden durchgeführt um die oben genannte Probleme zu untersuchen. Es wurden insgesamt 66 Patienten eingeschlossen, bei den ein LVAD, bzw. ein BVAD (biventricular assist device) implantiert wurde. Die prä- und postoperative Laborparameter, klinische Ergebnisse, sowie Gewebeproben wurden retrospektiv analysiert.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der Hämolyseparameter nach 2 und 5 Wochen sowie nach 3 und 6 Monaten zwischen LVAD- und BVAD-Patienten festgestellt mit Ausnahme des Haptoglobin-Spiegels, der in der BVAD-Gruppe bis zum 3. Monat postoperativ signifikant erniedrigt war ($p < 0.05$).

Es wurden keine wesentlichen Unterschiede bei den Veränderungen der Gefäßwände in untersuchten Organen zwischen Patienten mit CF- und mit PF-Kunstherzen festgestellt im Verlauf nach LVAD-Implantation.

Die Patienten, die zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation Zeichen einer hämodynamischen Instabilität aufwiesen und gleichzeitig einen Aortenklappenersatz benötigten, hatten eine signifikant längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ($p = 0.025$) sowie eine signifikant höhere Krankenhausmortalität ($p = 0.038$) im Vergleich zu den Patienten, die eine isolierte LVAD-Implantation benötigten.

Die Anwendung von kleinen zentrifugalen implantierbaren Pumpen ist eine Alternative zu anderen extrakorporalen Kunstherzsystemen bzw. einem Total Artificial Heart (TAH). Der Einsatz von zwei solchen Pumpen geht nicht mit einer erhöhten Schädigung der Blutbestandteile einher. Die in der ersten Studie gemessenen Werte von Hämoglobin und der LDH-Spiegel könnten als Referenz-Parameter für die spätere ambulante Betreuung und Kontrolle der VAD-Funktion benutzt werden.

Ein kontinuierlicher Blutfluss übt keinen relevanten Einfluss auf die Arterienwand verschiedener Endorgane aus.

Eine differenzierte Entscheidung über eine Aortenklappenintervention bei LVAD-Kandidaten mit einer Aortenklappenpathologie soll dem jeweiligen hämodynamischen Status entsprechend getroffen werden. Bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte eine schnellere chirurgische Technik zur Schonung des rechten Ventrikels zur Anwendung kommen.

Abstrakt (Englisch)

An implantable left ventricular assist device (LVAD) interacts with the recipient's organism on the anatomical, cellular and biochemical levels. Mechanical circulatory support is currently facing the important challenges of LVAD-associated hemolysis due to continuous contact of the patient's blood with the foreign surfaces of the LVAD, changes in the arterial wall due to the influence of the pulseless continuous flow of an LVAD, and aortic valve pathology in LVAD recipients and its treatment.

Three independent studies were performed to explore these problems. 66 LVAD and BVAD (biventricular assist device) recipients were included. Pre- and postoperative laboratory parameters, clinical outcomes and tissue specimens were retrospectively analyzed.

No significant differences were observed in hemolysis parameters after 2 and 5 weeks or after 3 and 6 months of support between LVAD and BVAD recipients with the exception of the haptoglobin level, which was significantly lower in the BVAD group after 3 months of support ($p < 0.05$).

The histological analysis revealed no differences in arterial wall changes of the end organs between patients with pulsatile and nonpulsatile assist devices.

Simultaneous aortic valve replacement in hemodynamically instable patients was followed by a significantly higher incidence of right ventricular failure with the need for mechanical right ventricular support in 43% ($p = 0.09$), longer intensive care unit stay ($p = 0.025$) and a significantly higher in-hospital mortality rate ($p = 0.038$) than in LVAD recipients without simultaneous aortic valve procedure.

Modern implantable centrifugal blood pumps can be a good alternative to other extracorporeal assist devices or the Total Artificial Heart. The use of two pumps as a BVAD does not lead to greater blood cell damage. The levels of free hemoglobin and LDH could be used as reference parameters for patient follow-up and VAD-function checks.

Continuous blood flow does not seem to significantly influence the changes in the arterial wall of LVAD recipients.

An individual treatment strategy for LVAD candidates with aortic valve pathology should be determined according to the hemodynamic condition of the patient at the time of the LVAD implantation. A quicker surgical technique should be used in hemodynamically instable patients in order to prevent right ventricular failure and ensure better outcomes.

1. Einführung

Ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) wurde zum ersten Mal im Jahr 1968 bei einer Patientin mit einem postoperativen Myokardversagen nach einem Doppelklappenersatz verwendet. Seitdem wurden zahlreiche unterschiedliche mechanische Kreislaufunterstützungssysteme, allgemein als "Kunstherzen" bezeichnet, entwickelt und mit mehr oder weniger Erfolg bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz eingesetzt. Forschungsgruppen und industrielle Unternehmer arbeiten heute daran, neue und moderne Systeme zu entwickeln, um die Lebensqualität dieser Patienten zu verbessern und die Komplikationsrate zu minimieren.

Die Anzahl von VAD-unterstützten Patienten nimmt aufgrund des steigenden Mangels an Spenderorganen kontinuierlich zu. Sie können heute dank moderner Systeme über deutlich längere Zeit komplikationsarm unterstützt werden. Außerdem stellt ein LVAD für viele Patienten, bei denen eine Herztransplantation nicht in Frage kommt oder die Erholung des Herzmuskels nicht eintritt, die einzige Überlebenschance dar. Trotz aller über die Jahre erfolgten Verbesserungen und Verfeinerungen bleibt ein LVAD eine Maschine, die die Homöostase des menschlichen Körpers ständig beeinflusst. Auf der anderen Seite kann der Körper des LVAD-Patienten aber auch die Arbeit sowie die Effektivität der Kreislaufunterstützung durch anatomische, physiologische und biochemische Prozesse deutlich beeinflussen.

Die Wechselwirkungen zwischen dem menschlichen Körper und einem LVAD finden auf anatomischer, zellulärer und biochemischer Ebene statt.

Eine der zurzeit bekanntesten und am meisten erforschten Wechselwirkungen ist die Hämolyse, hervorgerufen durch den kontinuierlichen Kontakt der künstlichen Oberfläche des LVAD mit den Blutbestandteilen des Patienten. Dabei werden unvermeidlich die Erythrozyten zerstört, was zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Hämolyse führt.

Moderne LVAD-Systeme produzieren keine Pulswelle, sondern einen kontinuierlichen Fluss. Aus physiologischer Sicht könnte dieses Phänomen einige relevante Veränderungen der Gefäßwand verursachen und dadurch die Endorganfunktionen beeinträchtigen.

Die Rückkehr der Flussverhältnisse in der Aorta ascendens mit Stauungsphänomen in der Aortenwurzel führt bei Patienten mit mechanischen Aortenklappenprothesen zu einer deutlich erhöhten Gefahr thromboembolischer Ereignisse, wie die Thrombosierung der Klappenprothese mit nachfolgender Fragmentierung der Thrombenmassen und Thromboembolien im großen Kreislauf.

Anatomische Besonderheiten des Patienten können die Arbeit eines LVAD deutlich beeinträchtigen. Bei Patienten mit signifikanter Aortenklappeninsuffizienz führt die Rückströmung des Blutes aus der Aorta ascendens durch eine inkompetente Aortenklappe in den linken Ventrikel zu einer erhöhten Belastung des linken Ventrikels, zu einer zunehmenden pulmonalen Stauung und damit zu einer reduzierten Belastbarkeit des Patienten. Infolgedessen wird die Effektivität der LVAD-Unterstützung deutlich vermindert durch ein so genanntes „totes Volumen“ des Blutes, das zwischen der Aorta und dem linken Ventrikel ständig kreiselt (1).

Die Untersuchung dieser Wechselwirkungen hat eine große klinische Bedeutung und wird bereits als Hilfestellung angewandt bei der Patientenselektion, während der chirurgischen Implantation eines LVAD und in der frühen oder späten postoperativen Behandlungsphase von LVAD-Patienten stationär und ambulant.

2. Methodik

Diese Arbeit basiert auf drei unabhängigen Studien, die zwischen 2010 und 2012 in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie im Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt wurden.

In der ersten Studie wurde die Entwicklung einer Hämolyse bei Patienten mit dem System HeartWare HVAD (HeartWare Inc, Framingham, MA, USA) untersucht. Es wurden 20 konsekutive Patienten, die von September 2009 bis September 2010 eine oder zwei HeartWare HVAD-Pumpen als LVAD oder BVAD eingesetzt bekamen, retrospektiv untersucht. Davon erhielten 10 Patienten ein HeartWare HVAD-System als LVAD implantiert und 10 Patienten jeweils zwei HVAD-Systeme zur Unterstützung beider Kammern (BVAD). Es wurden die Spiegel folgender Hämolyse-Parameter gemessen: Haptoglobin, freies Hämoglobin (fHb), Laktatdehydrogenase (LDH), Gesamtbilirubin. Wir untersuchten unsere Patienten einmal vor Implantation des LVAD und noch einmal nach Implantation des Kunstherzens nach 2 und 5 Wochen und nach 3 und 6 Monaten.

Das System HeartWare HVAD ist ein kleines implantierbares zentrifugales Kreislaufunterstützungssystem. Dabei wird ein Breitblatt-Impeller, das einzige bewegliche Teil, durch Kombination von magnetischen und hydrodynamischen Kräften schwebend gehalten. Die minimale Rotationsgeschwindigkeit beträgt 1800 rpm, die Pumpe soll laut Herstellerangaben mit 2500–3500 rpm betrieben werden.

Das HeartWare LVAD-System wurde durch eine mediane Sternotomie implantiert. Dabei wurde die Inflow-Kanüle in die Spitze des linken Ventrikels implantiert und der Outflow-Graft an die

Aorta ascendens anastomosiert (2). Die Implantation von zwei HeartWare HVAD-Systemen als BVAD wurde bereits von unserer Arbeitsgruppe beschrieben (3). Dabei wurde das eine HeartWare HVAD-System als LVAD implantiert (s. oben). Die Inflow-Kanüle des zweiten HeartWare HVAD-Systems wurde TEE-gestützt in die freie Wand des rechten Ventrikels bzw. des rechten Vorhofs implantiert und der Outflow-Graft wurde zunächst von 10 mm auf 5–6 mm mit einer Naht eingengt und anschließend an die Pulmonalarterie anastomosiert. Beide Pumpen wurden so eingestellt, dass der Fluss auf der linken Seite ca. 5 Liter/min und auf der rechten Seite ca. 3–4 Liter/min erreichte.

Die Antikoagulation wurde nach Sistierung der postoperativen Blutung und innerhalb von 8–24 Stunden nach Implantation mit kontinuierlicher Heparin-Infusion initiiert, dabei sollte ein aPTT-Zielwert von 50–60 Sekunden bei den LVAD-Patienten und 60–80 Sekunden bei den BVAD-Patienten angestrebt werden. Wir ersetzten Heparin durch Argatroban bei den Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (positiver ELISA-Test).

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 10.0.0 Software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Es wurden Mediane und Range für quantitative Parameter berechnet. Unterschiede zwischen LVAD- und BVAD-Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt. Die p-Value von < 0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

In der zweiten Studie wurde untersucht, welchen Einfluss die Pulsatilität des Blutflusses auf die Veränderungen der Arterienwand der Endorgane hat. Es wurden 27 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2000 und 2010 ein Kunstherz erhalten hatten. Einschlusskriterien waren ein Alter von über 18 Jahren, eine Unterstützungsdauer von mindestens 6 Monaten und die zur Verfügung stehenden Ergebnisse einer Autopsie. Bei 9 Patienten wurden Unterstützungssysteme mit pulsatilem Fluss (PF) folgender Typen implantiert (PF-Gruppe): 5 EXCOR (Berlin Heart, Berlin, Deutschland), 2 LionHeart (Arrow International, Reading, PA), 2 CardioWest TAH (SynCardia, Tucson, AZ), und 1 Novacor LVAS (WorldGart Inc., Oakland, CA). Die anderen 18 Patienten wurden mit kontinuierlichen Flusssystemen (CF) versorgt (CF-Gruppe): 14 InCor I (Berlin Heart, Berlin, Deutschland), 4 HeartMate II (Thoratec, Pleasanton, CA), 1 Jarvik 2000 (Jarvik Heart, New York, NY) und 2 VentrAssist (Ventracor, Sydney, NSW Australia). Wir sammelten Angaben zu Medikation, Laborwerten, klinischen und demographischen Daten 1–24 Stunden präoperativ sowie 2 Wochen, 1, 3, 6, 12 und 24 Monate nach LVAD-Implantation. Der Blutdruck wurde bei den PF-Patienten mittels eines konventionellen nichtinvasiven Sphygmomanometers gemessen, bei den CF-Patienten mittels eines mobilen Dopplergerätes. Die Autopsien wurden ca. 1–3 Tage nach dem Tod der Patienten durchgeführt. Es wurden mehrere

Gewebeproben von Leber, Nieren, Koronararterien und Hirn auf peri- und/oder intravaskuläre Infiltrate, Wandverdickung, Thrombose, Endothelienschwellung, Gefäßwandnekrose und perivaskuläre Fibrose untersucht. Den Pathologen war dabei bekannt, welche Proben zu welchem Patienten gehörten, jedoch nicht, mit welchem System-Typ der Patient unterstützt worden war. Zusätzlich wurden die demographischen, pharmakotherapeutischen und klinischen Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen vor LVAD-Implantation und bis zu 12 Monate nach LVAD-Implantation retrospektiv analysiert. Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 19.0.0 Software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Es wurden Mediane und Range für quantitative Parameter berechnet. Unterschiede in präoperativen und demographischen Daten zwischen PF- und CF-Gruppen wurden mittels Exaktem Fisher-Test bestimmt. Postoperative Laborwerte wurden mittels Wilcoxon-Rangsummentest verglichen. Die p-value von < 0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

In der dritten Studie wurde die Pathologie der Aortenklappe untersucht, ihr Einfluss auf die Effektivität der LVAD-Kreislaufunterstützung sowie mögliche Behandlungsoptionen und ihre Ergebnisse. Es wurden 19 Patienten mit mechanischer oder insuffizienter nativer Aortenklappe, die eine Operation an der Aortenklappe benötigten, untersucht. Ausschlusskriterien waren ein Postkardiotomie-Syndrom als Indikation zur LVAD-Implantation, eine vorbestehende pulmonale Hypertonie sowie Zustand nach Herztransplantation. Alle eingeschlossenen Patienten waren Männer mit einem Medianalter von 60 Jahren, die unter terminaler Herzinsuffizienz aufgrund einer dilatativen (DKMP, n = 11) oder ischämischen (IKMP, n = 8) Kardiomyopathie litten. Bei 12 Patienten wurde das HeartWare HVAD-System als LVAD implantiert, 6 Patienten wurden mit einem LVAD HeartMate II-System (Thoratec Corp., Pleasanton, CA, USA) versorgt und 1 Patient erhielt ein Incor I-System der Firma BerlinHeart (BerlinHeart GmbH, Berlin, Deutschland). Um die Insuffizienz der Aortenklappe zu beseitigen, wurde diese durch eine biologische Aortenklappenprothese ersetzt. Ein konventioneller Aortenklappenersatz sollte am kardioplegierten Herzen durchgeführt werden. Um den Herzstillstand zu erzeugen wird eine Kardioplegielösung appliziert und anschließend die Aorta ascendens abgeklemmt und geöffnet. Bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz kann demzufolge eine sekundäre Rechtsherzinsuffizienz auftreten, die den intra- und postoperativen Verlauf komplizieren und die Mortalitätsrate erhöhen könnte. In der vorgestellten retrospektiven Studie wurden die Patienten je nach präoperativer hämodynamischer Stabilität und entsprechendem INTERMACS-Profil (**Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support**) vor der LVAD-Implantation unterteilt (Tabelle 1) (4).

Tabelle 1. INTERMACS-Einstufung der hämodynamischen Instabilität (ohne Stufen 5–7)

INTERMACS Profil	Beschreibung
#1: kritischer kardiogener Schock	Lebensbedrohliche Hypotonie trotz progredient steigender Katecholamintherapie
#2: progrediente Verschlechterung	Reduktion der Vitalfunktionen trotz inotroper Unterstützung, z.B. Niereninsuffizienz, Malnutrition, etc.
#3: stabil mit inotroper Unterstützung	Stabiler Kreislauf, Organfunktion, Ernährung und Symptome unter kontinuierlicher inotroper Unterstützung, Entwöhnung unmöglich
#4: Symptomatik in Ruhe	Patient kann ohne Katecholamine stabilisiert werden, bietet jedoch täglich Herzinsuffizienz-Symptomatik in Ruhe

Die Ergebnisse der an der Aortenklappe operierten LVAD-Patienten wurden mit denen der Patienten verglichen, die nur eine isolierte LVAD-Implantation bekommen hatten und ähnliche hämodynamische Profile zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation aufwiesen.

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 19.0.0 Software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Es wurden Mediane und Range für quantitative Parameter berechnet. Unterschiede zwischen entsprechenden Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt. Die p-Value von < 0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

Bei den Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz waren unmittelbar vor Implantation eines LVAD- bzw. eines BVAD-HeartWare-Systems die Werte von Hämolyse- und Gerinnungsparametern gleich. Zwei Wochen postoperativ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt mit Ausnahme des Haptoglobin-Spiegels, der in der BVAD-Gruppe signifikant erniedrigt war. Die gleichen Ergebnisse lagen auch nach 5 Wochen und nach 3 und 6 Monaten vor. Während des gesamten Verlaufs wies die Gruppe der BVAD-Patienten niedrigere mediane Hämoglobin- und Hämatokritwerte auf, die Unterschiede blieben jedoch statistisch insignifikant. Drei BVAD-Patienten erlitten ein transfusionsbedürftiges Blutungsereignis (1 gastrointestinale Blutung und 2 Epistaxis). Während des gesamten Studienverlaufs wurde weder

ein Pumpenwechsel durchgeführt noch eine schwere Kunstherz-assoziierte Hämolyse festgestellt.

Die Studie mit Patienten, die Kunstherzsysteme mit kontinuierlichem bzw. pulsatilem Fluss eingesetzt bekommen hatten, zeigte keine wesentlichen Unterschiede im postoperativen Verlauf nach LVAD-Implantation. Die Verläufe der Laborparameter waren zwischen beiden Gruppen gleich mit Ausnahme von CRP- und Kreatinin-Spiegel, die nach 2 Jahren bei den Patienten mit CF-Systemen signifikant höher waren ($p = 0.031$). Alle Patienten bekamen die gleiche medikamentöse Therapie mit Ausnahme von Amiodaron, das den CF-Patienten öfter verschrieben wurde. Trotz signifikant höherer systolischer und niedrigerer diastolischer Blutdruckwerte bei den PF-Patienten waren die Mitteldruckwerte gleich zwischen beiden Gruppen bis zu 2 Jahre nach LVAD-Implantation. Auch in der Häufigkeit von Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten > 2 mg/dl lag bei beiden Gruppen kein Unterschied vor. Schwere atherosklerotische Veränderungen der iliakalen und femoralen Arterien wurden post mortem bei 6 Patienten aus der PF-Gruppe und bei 10 Patienten aus der CF-Gruppe festgestellt ($p = 0.69$). Während der histopathologischen Untersuchung wurde kein signifikanter Unterschied bei Veränderungen der Nieren-, Leber-, Herz- und Hirngefäßwand festgestellt. Eine Verdickung der Gefäßwand der Nieren wurde bei 6 von 9 Patienten aus der PF-Gruppe und bei 8 von 10 aus der CF-Gruppe beobachtet. Inflammatorische Infiltrate wurden nur selten beobachtet und wurden in 1 Nieren- und in 5 Hirnproben nachgewiesen.

Mit der Notwendigkeit eines Aortenklappenersatzes geht eine längere Herz-Lungen-Maschinen-Dauer (HLM-Zeit) einher, dabei sollte die Aorta ascendens geklemmt und das Herz mittels Kardioplegie zum Stillstand gebracht werden. Die Patienten mit zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation instabiler Hämodynamik haben dem zu Folge ein Rechtsherzversagen entwickelt und benötigten in 43 % der Fälle ein rechtsventrikuläres Kreislaufunterstützungssystem (Right Ventricular Assist Device = RVAD) ($p = 0.09$); Sie hatten eine signifikant längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS-Aufenthalt, $p = 0.025$) sowie eine signifikant höhere Krankenhausmortalität von 57 % ($p = 0.038$) im Vergleich zu den Patienten, die ursprünglich eine ähnlich instabile Hämodynamik hatten, jedoch nicht an der Aortenklappe operiert werden mussten. Im Vergleich mit den Patienten, die zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation eine stabile Hämodynamik aufwiesen, wurde trotz signifikant höherer HLM-Zeiten und Kardioplegie jedoch weder ein längerer ITS-Aufenthalt ($p = 0.354$), eine höhere RV-Insuffizienz-Rate ($p = 0.127$) noch eine erhöhte Mortalitätsrate ($p = 0.708$) festgestellt.

4. Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Implantation von zwei modernsten zentrifugalen HeartWare HVAD-Systemen als BVAD trotz eines nach 1 Monat signifikant niedrigerem Haptoglobin-Spiegels zu keiner klinisch relevanten Hämolyse bei einer bis zu 6 Monate währenden Unterstützung führt. Zwei zentrifugale Pumpen laufen mit ähnlicher Geschwindigkeit in verschiedenen Zirkulationskonstellationen des pulmonalen und systemischen Kreislaufs, verursachen jedoch keine erhöhten Erythrozyten-Traumata. Dies bedeutet, dass die Anwendung dieser kleinen implantierbaren Pumpen eine deutliche Alternative zu anderen, lauten, mobilitätseinschränkenden und komplikationsreichen extrakorporalen Kunstherzsystemen bzw. einem Total Artificial Heart (TAH) mit sperrigen und lauten Antriebsmodulen werden könnte. Patienten mit einem biventrikulären Herzversagen brauchen nun deutlich weniger Antikoagulation (INR 2.5-3.0), sind deutlich mobiler und haben eine viel höhere Lebensqualität. Zum jetzigen Zeitpunkt besteht kein Konsens über die Bestimmung der Hämolyse-Ausprägung bei VAD-Patienten. Es existiert noch keine genaue Werteskala von freiem Hämoglobin im Serum, LDH, Haptoglobin oder anderen zusätzlichen Parametern zur Einstufung einer VAD-assoziierten Hämolyse. Diese Werte, in Verbindung mit klinischen Symptomen, sollten als cut off-Parameter zur Feststellung einer Hämolyse bestimmt werden. Genovese et al. (5) schlug vor, klinische Zeichen einer Hämolyse innerhalb 72 Stunden nach VAD-Implantation bei einem fHb-Spiegel von > 40 mg/dl als Definition einer VAD-assoziierten Hämolyse festzulegen. Freies Hämoglobin allein hilft jedoch weder bei der Einstufung der Hämolyse noch bei der Bestimmung der Therapiestrategie (5, 6). Ähnlich sieht die INTERMACS-Definition einer VAD-assoziierten Hämolyse aus: freies Hämoglobin im Serum > 40 mg/dl zusammen mit den klinischen Zeichen einer Hämolyse (z.B. Anämie, niedriger Hämatokritwert, Hyperbilirubinämie) ab 72 Stunden nach VAD-Implantation. Wir können aufgrund der Ergebnisse unserer Studie beschließen, dass das freie Hämoglobin zusammen mit dem LDH-Spiegel 2 Wochen nach VAD-Implantation bei den Patienten mit optimal eingestellter Antikoagulation als Referenz-Parameter für die spätere ambulante Betreuung und Kontrolle der VAD-Funktion benutzt werden können. Eine zweifache Erhöhung dieser Parameter, assoziiert mit einem erhöhtem/erniedrigtem Energieverbrauch bei gleichzeitiger Weiterentwicklung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, sollte als Thrombose-verdächtige Pumpenfunktionsstörung betrachtet werden. Solche Patienten sollten stationär aufgenommen und in einem spezialisierten VAD-Zentrum untersucht werden.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen der Schnitte aus den verschiedenen Organen zeigten keinen relevanten Einfluss von kontinuierlichem Blutfluss auf die Arterienwand.

Normalerweise ist der Blutfluss pulsatil von der Aorta bis zu den Präkapillaren. Es ist immer noch unklar, welche Rolle die Pulsatilität des Blutflusses im menschlichen Körper spielt. Die Diskussion wurde vor 60 Jahren begonnen, als die erste Herz-Lungen-Maschine mit kontinuierlichem Fluss in Betrieb genommen wurde. Vor 13 Jahren implantierten wir die weltweit ersten CF-Kunstherzen. Zusätzlich wurde bei den zwei ersten Patienten eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) für die ersten Tage implantiert, um die gewöhnliche Pulsatilität des Blutflusses zu erhalten (7). Seitdem wurden weltweit über 15.000 CF-Pumpen implantiert. Aufgrund dieser Erfahrung wurde festgestellt, dass der kontinuierliche Blutfluss keine nachteilige Auswirkung auf die neurokognitive Funktion (8) sowie die Erholung und Langzeitfunktion der Endorgane hat (9).

Einer der wichtigsten Pulsatilitätsparameter ist das $\Delta p/\Delta t$ -Verhältnis und die Amplitude, die Differenz zwischen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten. Das $\Delta p/\Delta t$ -Verhältnis von PF-Pumpen ist dem des nativen Herzens ähnlich, die Amplitude ist jedoch deutlich höher (10). Das $\Delta p/\Delta t$ -Verhältnis von CF-Pumpen wiederum ist sehr vom Auswurf durch die Aortenklappe, von der Erholung des linken Ventrikels und vom Ausmaß der Kunstherz-Unterstützung des Herzens abhängig. Die Aortenklappe bleibt bei einigen Patienten dauerhaft zu, in diesem Fall ist der Cardiac Output der Pumpleistung des Kunstherzens angeglichen. Es bleibt aber nicht gänzlich ausgeschlossen, dass sich bei diesen Patienten noch eine Pulsatilität entwickelt: die erhaltene LV-Kontraktilität ändert die Vorlast (Preload) für die Pumpe und erzeugt dadurch eine sinusoidale Flussvariation (10, 11). Zwischen beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede der Blutdruckwerte während der früheren postoperativen Phase festgestellt. Diese Pulsatilitäten verfügen jedoch über unterschiedliche Energien und beeinflussen unterschiedlich Blut und Gefäßwand. Dieses Phänomen sollte bei der Einschätzung des CF-Pumpen-Effekts sicherlich berücksichtigt werden.

Kreatinin- und CRP-Spiegel waren bei den Patienten aus der CF-Gruppe nach 2 Jahren Kunstherz-Unterstützung signifikant erhöht. In dieser Gruppe wurden auch eine höhere Rate von Nierenversagen sowie eine häufigere Therapie mit ACE-Hemmern festgestellt. Die fehlende Evidenz von Gefäßwandveränderungen weist jedoch darauf hin, dass gewisse andere Faktoren die mögliche Ursache für die Niereninsuffizienz sein könnten.

Unsere retrospektive Analyse hat gezeigt, dass bei LVAD-Kandidaten mit einer Aortenklappenpathologie dem jeweiligen hämodynamischen Status entsprechend eine

differenzierte Entscheidung bzgl. einer Aortenklappenintervention getroffen werden sollte. Ein zusätzlicher Aortenklappenersatz führt bei Patienten mit kardiogenem Schock zu einer erhöhten Krankenhausmortalität durch Multiorganversagen sowie einer signifikant erhöhten Rate von Rechtsherzversagen. Eine längere HLM-Zeit führt zu einer erhöhten Endorganschädigung aufgrund einer systemischen inflammatorischen Reaktion (Systemic Inflammatory Response Syndrom = SIRS) sowie zu einer HLM-assoziierten Koagulopathie. Der rechte Ventrikel, dessen Myokard durch zunehmenden Schock bereits geschädigt wird, leidet unter der zusätzlichen Ischämie, die Herzstillstand und Aortenabklemmung während der Aortenklappenintervention verursachen. Es wird deswegen empfohlen, bei Patienten mit instabiler Hämodynamik (INTERMACS-Profiles 1 oder 2) eine schnellere chirurgische Technik der Aortenklappenintervention anzuwenden. Es wurden bereits mehrere Methoden beschrieben, die insuffiziente native oder mechanische Aortenklappe aus dem Kreislauf auszuschließen (12-17), z.B. kann eine mechanische Aortenklappenprothese durch Naht oder Patch direkt verschlossen werden oder die Segel einer insuffizienten nativen Aortenklappe zusammengenäht und die Regurgitation dadurch vermindert werden. Obwohl solche Verschlusstechniken deutlich schneller und sicherer sind, haben sie alle einen gravierenden Nachteil. Der LVAD-Patient mit verschlossener Aortenklappe hat im Fall eines Pumpenausfalls wegen Pumpenthrombose oder Kabelbruch absolut keine Überlebenschance. Ein akuter Pumpenausfall wird als Todesursache in ca. 4 % der Fälle beschrieben (18). Diese Patienten verlieren außerdem die Möglichkeit einer Myokarderholung und somit einer Entwöhnung (Weaning) vom LVAD-System.

Ein Hybrid-Eingriff könnte den Kompromiss bei instabilen Patienten darstellen. So könnte ein TAVI-Eingriff (Transcatheteric Aortic Valve Implantation), eine relativ neue minimalinvasive Methode, in einer Sitzung mit der LVAD-Implantation die Vorteile des Aortenklappenersatzes einbringen, ohne den Myokard des rechten Ventrikels zu schädigen. Aufgrund der Erkenntnisse aus der vorgelegten Studie haben wir bei zwei Patienten mit vorhandener mechanischer Aortenklappe mit instabilen hämodynamischen Verhältnissen und deutlich eingeschränkter rechtsventrikulären Funktion und Notwendigkeit einer LVAD-Implantation einen oben beschriebenen Eingriff durchgeführt. Es wurde nach einer Kardioplegie die Aorta eröffnet, die mechanische Klappe entfernt und eine Edwards SAPIEN Klappenprothese in der TAVI Technik durch die eröffnete Aorta implantiert. Der kardioplegische Herzstillstand war in beiden Fällen mit 14 bzw. 15 Minuten deutlich niedriger als in der vorgelegten Studie beschrieben. In beiden Fällen konnte eine rechtsventrikuläre Dysfunktion vermieden werden. Weitere Beobachtungen bleiben notwendig, um die Vorteile dieser Methode abzuschätzen.

Die durchgeführte Forschungsarbeit bringt wichtige Informationen zu diversen Wechselwirkungen zwischen modernsten Kunstherzsystemen und menschlichem Körper und zu experimentellen Einsatzvarianten (CF-Pumpen als BVAD, Aortenklappenintervention gleichzeitig mit LVAD-Implantation). Es wurde festgestellt, dass trotz eines kontinuierlichen, nicht-physiologischen Flusses die modernen CF-Pumpen für die Endorgane und die Gefäßwand ungefährlich sind. Eine der wichtigsten Problemstellungen der Aortenklappenpathologie wurde analysiert und ein konkretes, differenziertes und praktisches Vorgehen dargestellt. Diese Ergebnisse und Algorithmen werden bereits in unserer Klinik umgesetzt. Sie werden während der Patientenselektion, bei der Festlegung einer OP-Strategie sowie in der täglichen Routine auf der Station und in der Kunstherz-Ambulanz berücksichtigt und angewendet.

5. Literaturverzeichnis

1. Holman WL, Bourge RC, Fan P, Kirklin JK, Pacifico AD, Nanda NC. Influence of left ventricular assist on valvular regurgitation. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 2):II309-18. Epub 1993/11/01.
2. Wieselthaler GM, G OD, Jansz P, Khaghani A, Strueber M. Initial clinical experience with a novel left ventricular assist device with a magnetically levitated rotor in a multi-institutional trial. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(11):1218-25. Epub 2010/07/22.
3. Hetzer R, Krabatsch T, Stepanenko A, Hennig E, Potapov EV. Long-term biventricular support with the heartware implantable continuous flow pump. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(7):822-4. Epub 2010/04/27.
4. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009;28(6):535-41. Epub 2009/06/02.
5. Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, Simon MA, Kay J, Siegenthaler MP, et al. Incidence and patterns of adverse event onset during the first 60 days after ventricular assist device implantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(4):1162-70. Epub 2009/09/22.
6. Heilmann C, Geisen U, Benk C, Berchtold-Herz M, Trummer G, Schlensak C, et al. Haemolysis in patients with ventricular assist devices: major differences between systems. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2009;36(3):580-4. Epub 2009/05/26.
7. Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Sinawski H, Koster A, Kuppe H, et al. Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III183-7. Epub 2000/11/18.
8. Petrucci RJ, Rogers JG, Blue L, Gallagher C, Russell SD, Dordunoo D, et al. Neurocognitive function in destination therapy patients receiving continuous-flow vs pulsatile-flow left ventricular assist device support. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2012;31(1):27-36. Epub 2011/12/14.

9. Slaughter MS. Long-term continuous flow left ventricular assist device support and end-organ function: prospects for destination therapy. *Journal of cardiac surgery*. 2010;25(4):490-4. Epub 2010/07/21.
10. Potapov EV, Koster A, Loebe M, Hennig E, Fischer T, Sodian R, et al. The MicroMed DeBakey VAD--part I: The pump and the blood flow. *The Journal of extra-corporeal technology*. 2003;35(4):274-83. Epub 2004/02/26.
11. Shu F, Vandenberghe S, Antaki JF. The importance of dQ/dt on the flow field in a turbodynamic pump with pulsatile flow. *Artificial organs*. 2009;33(9):757-62. Epub 2009/09/25.
12. Adamson RM, Dembitsky WP, Baradarian S, Chammas J, May-Newman K, Chillcott S, et al. Aortic valve closure associated with HeartMate left ventricular device support: technical considerations and long-term results. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2011;30(5):576-82. Epub 2011/01/25.
13. Cohn WE, Demirozu ZT, Frazier OH. Surgical closure of left ventricular outflow tract after left ventricular assist device implantation in patients with aortic valve pathology. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2011;30(1):59-63. Epub 2010/10/05.
14. Cohn WE, Frazier OH. The sandwich plug technique: simple, effective, and rapid closure of a mechanical aortic valve prosthesis at left ventricular assist device implantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;142(2):455-7. Epub 2011/02/01.
15. Park SJ, Liao KK, Segurolo R, Madhu KP, Miller LW. Management of aortic insufficiency in patients with left ventricular assist devices: a simple coaptation stitch method (Park's stitch). *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004;127(1):264-6. Epub 2004/01/31.
16. Rao V, Slater JP, Edwards NM, Naka Y, Oz MC. Surgical management of valvular disease in patients requiring left ventricular assist device support. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;71(5):1448-53. Epub 2001/06/01.
17. Tschirkov A, Nikolov D, Tinov G, Papantchev V. Successful implantation of Berlin Heart INCOR system after Bentall/De Bono operation. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2007;6(2):225-7. Epub 2007/08/03.
18. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *The New England journal of medicine*. 2009;361(23):2241-51. Epub 2009/11/19.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nikolay Dranishnikov, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Linksventrikuläre Kreislaufunterstützungssysteme und ihre Wechselwirkungen mit dem menschlichen Körper“ 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 den ausgewählten Publikationen 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

Unterschrift

7. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Nikolay Dranishnikov hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Alexander Stepanenko, Thomas Krabatsch, Ewald Hennig, Friedrich Kaufmann, Beate Jurmann, Nikolay Dranishnikov, Hans B. Lehmkuhl, Miralem Pasic, Yuguo Weng, Roland Hetzer, and Evgenij V. Potapov

Retrospective Hemolysis Comparison Between Patients With Centrifugal Biventricular Assist and Left Ventricular Assist Devices

ASAIO J. 2011 Sep-Oct;57(5):382-7

(Eigenanteil 30 %)

Mitwirkung an Planung und Design der Studie, Erhebung und Auswertung der klinischen Daten, Interpretation der Daten, Mitwirkung am Manuskript.

Publikation 2:

Evgenij V. Potapov, Nikolay Dranishnikov, Lars Morawietz, Alexander Stepanenko, Sajjad Rezai, Cristiane Blehschmidt, Hans B. Lehmkuhl, Yuguo Weng, Miralem Pasic, Michael Hübler, Roland Hetzer, and Thomas Krabatsch

Arterial wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory support

J Heart Lung Transplant. 2012 Nov;31(11):1171-6

(Eigenanteil 30 %)

Mitwirkung an Planung und Design der Studie, Erhebung und Auswertung der klinischen Daten, Interpretation der Daten, Mitwirkung am Manuskript.

Publikation 3:

Nikolay Dranishnikov, Alexander Stepanenko, Evgenij V. Potapov, Michael Dandel, Henryk Siniawski, Alexander Mladenow, Michael Hübler, Onnen Grauhan, Yuguo Weng, Thomas Krabatsch, Roland Hetzer, Marian Kukucka

Simultaneous aortic valve replacement in left ventricular assist device recipients: single-center experience

Int J Artif Organs 2012; 35 (7): 489-494

(Eigenanteil 90 %)

Planung und Ausarbeitung der Studie, Erhebung und Auswertung der Daten, Interpretation der Daten, Literaturrecherche, Planung des Manuskripts, Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskripts.

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8. Ausgewählte Publikationen

8.1 Alexander Stepanenko et al. (2011)

Alexander Stepanenko, Thomas Krabatsch, Ewald Hennig, Friedrich Kaufmann, Beate Jurmann, Nikolay Dranishnikov, Hans B. Lehmkuhl, Miralem Pasic, Yuguo Weng, Roland Hetzer, and Evgenij V. Potapov

Retrospective Hemolysis Comparison Between Patients With Centrifugal Biventricular Assist and Left Ventricular Assist Devices

ASAIO Journal 2011 Sep-Oct;57(5):382-7

Impact-Factor 1.394

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21869615>

<http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0b013e31822c4994>

Seiten 22 bis 27

8.2 Evgenij V. Potapov et al. (2012)

Evgenij V. Potapov, Nikolay Dranishnikov, Lars Morawietz, Alexander Stepanenko, Sajjad Rezai, Cristiane Blechschmidt, Hans B. Lehmkuhl, Yuguo Weng, Miralem Pasic, Michael Hübler, Roland Hetzer, and Thomas Krabatsch

Arterial wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory support
Journal of Heart and Lung Transplantation. 2012 Nov;31(11):1171-6

Impact Factor: 5.112

<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.08.013>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995552>

Seiten 29 bis 34

8.3 Nikolay Dranishnikov et al. 2012

Nikolay Dranishnikov, Alexander Stepanenko, Evgenij V. Potapov, Michael Dandel, Henryk Siniawski, Alexander Mladenow, Michael Hübler, Onnen Grauhan, Yuguo Weng, Thomas Krabatsch, Roland Hetzer, Marian Kukucka

Simultaneous aortic valve replacement in left ventricular assist device recipients: single-center experience

International Journal of Artificial Organs 2012; 35 (7): 489-494

Impact Factor: 1.759

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22661109>

<http://dx.doi.org/10.5301/ijao.5000102>

Seiten 36 bis 41

9. Lebenslauf

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

10. Publikationsverzeichnis

1. Pump exchange for cable damage in patients supported with HeartMate II left ventricular assist device.
Potapov EV, Kaufmann F, Stepanenko A, Hening E, Vierecke J, Löw A, Lehmkuhl E, Dranishnikov N, Hetzer R, Krabatsch T.
ASAIO J. 2012 Nov-Dec;58(6):578-82. doi: 10.1097/MAT.0b013e3182703718.
2. Arterial wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory support.
Potapov EV, Dranishnikov N, Morawietz L, Stepanenko A, Rezai S, Blechschmidt C, Lehmkuhl HB, Weng Y, Pasic M, Hübler M, Hetzer R, Krabatsch T.
J Heart Lung Transplant. 2012 Nov;31(11):1171-6. Epub 2012 Sep 18.
3. Simultaneous aortic valve replacement in left ventricular assist device recipients: single-center experience.
Dranishnikov N, Stepanenko A, Potapov EV, Dandel M, Siniawski H, Mladenow A, Hübler M, Grauhan O, Weng Y, Krabatsch T, Hetzer R, Kukucka M.
Int J Artif Organs. 2012 Jul;35(7):489-94. doi: 10.5301/ijao.5000102.
4. Erste Maßnahmen und Verhalten bei Störungen eines Kunstherzsystems
Vierecke, J.K.; Kaufmann, F.; Schweiger, M.; Stepanenko, A.; Dranishnikov, N.; Lehmkuhl, H.; Potapov, E.; Hetzer, R.;Krabatsch, T.
Notfall + Rettungsmedizin, Volume 14, issue 8 (December 2011), p. 635 - 646.
5. Temporary right ventricular mechanical support in high-risk left ventricular assist device recipients versus permanent biventricular or total artificial heart support.
Loforte A, Stepanenko A, Potapov EV, Musumeci F, Dranishnikov N, Schweiger M, Montalto A, Pasic M, Weng Y, Dandel M, Siniawski H, Kukucka M, Krabatsch T, Hetzer R.
Artif Organs. 2013 Jun;37(6):523-30
6. Retrospective hemolysis comparison between patients with centrifugal biventricular assist and left ventricular assist devices.
Stepanenko A, Krabatsch T, Hennig E, Kaufmann F, Jurmann B, Dranishnikov N, Lehmkuhl HB, Pasic M, Weng Y, Hetzer R, Potapov EV.
ASAIO J. 2011 Sep-Oct;57(5):382-7.

11. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c.mult. Roland Hetzer dafür, dass ich nach Berlin kommen durfte und unvergessliche Jahren in seiner Klinik arbeiten konnte.

Ich danke Herrn Dr. Norbert Franz für seine Unterstützung und Hilfe.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Evgenij V. Potapov für seine wissenschaftliche Leidenschaft und endlos motivierende Energie.

Ich danke dem gesamten MCS-Team des DHZB für eine produktive Zusammenarbeit und eine sehr nette Atmosphäre.

Ich danke Frau Astrid Benhennour für ihre Hilfsbereitschaft und warme Wörter.

Ich danke meinem guten Freund Alexander Stepanenko für seine Kreativität und Unterstützung.

Ich danke meiner Familie, dass sie immer für mich da ist.