

## **8. Diskussion**

### **8.1 Zur Stellung der mechanischer Kreislaufunterstützung in der Behandlung der Herzinsuffizienz**

Nach langjähriger Forschung und Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung spielen diese Systeme in der Therapie für Herzinsuffizienz eine immer wichtigere Rolle. Zuerst wurden mechanische Kreislaufunterstützungssysteme nur bei Herzversagen nach einer Kardiotomie eingesetzt (16) und später, als die Herztransplantation ein definitive Therapie für die terminale Herzinsuffizienz geworden war, wurden verschiedene Systeme der mechanischen Kreislaufunterstützung als Überbrückung bis zur Herztransplantation eingesetzt (27-29, 53). In den letzten Jahren konnten einige Patienten identifiziert werden, deren eigenes Herz unter der Entlastung am Kunsterzen sich erholte und bei denen das System sogar explantiert werden konnte (32). Mit der Zeit wurden die Ergebnisse der mechanischen Kreislaufunterstützung durch den Fortschritt in der technischen Entwicklung und mit zunehmender Erfahrung in der Auswahl der Patienten und des Zeitpunktes der Implantation immer besser. Die Entwicklung auf diesem Gebiet zeigt, daß für ein ausgewähltes Patientenkollektiv diese Therapiemöglichkeit eine Alternative zu einer Herztransplantation werden könnte.

### **8.2 Zu den beiden oben beschriebenen LVAD-Systemen**

Alle implantierbaren Systeme, die einen pulsatischen Blutfluß erzeugen, sind durch ihre Bauweise bedingt groß und deswegen schwerer zu implantieren, besonders bei kleinen Erwachsenen, Frauen oder Kindern. Die Größe des Systems verbietet einen Einsatz in einem biventrikulären Modus. Die extrakorporalen Systeme verschaffen eine Abhilfe (54), aber führen durch relativ große Versorgungskonsolen zu einer Einschränkung der Patienten in der Mobilität und in der Lebensqualität und führen oft zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt. Außerdem sind die Austrittsstellen der Kanülen eine Eintrittspforte für eine Infektion. Schließlich bedeuten die außerhalb des Körpers liegenden Pumpen eine enorme psychische Belastung (55). Sowohl implantierbare, als auch extrakorporale Systeme haben eine große Fremdoberfläche, die eine Infektion begünstigen (56-67) oder die Gerinnungs- oder Inflammationssysteme negativ beeinflussen können (68-80). Die pulsatischen

Systeme sind mit zwei und im biventrikulären Modus mit vier Klappen ausgestattet, die eine Quelle für Thromboembolien sind (73). Diese Nachteile führten zu einer Miniaturisierung der Pumpen, die zu der Entwicklung des Micromed DeBakey VAD Systems geführt hat. Das Micromed DeBakey VAD ist eine kleine Pumpe mit einem einzigen beweglichen Teil (Impeller) und hat eine reduzierte Fremdoberfläche. Durch den Prinzip des axialen Flusses benötigt die Pumpe keine Klappen (Abb. 5). Unsere vorläufigen Untersuchungen zeigten, daß das Micromed DeBakey VAD System keine mikroembolischen Signale verursacht (81), wobei ein direkter Vergleich der Rate der Thromboembolien bei Patienten mit pulsatilen und nicht pulsatilen LVADs noch aussteht.

### 8.3 Zur besonderen Problematik des nicht pulsatilen Blutflusses

Die Form des Blutflusses in der ersten Zeit nach der Implantation eines Micromed DeBakey VAD ist nicht pulsatil und damit nicht physiologisch (Abb. 8 und 11). Die TCD-Untersuchungen und Beobachtungen der Blutdruckkurve der invasiven Blutdruckmessung, sowie der Kurve der peripheren O<sub>2</sub>-Sättigung zeigten die postoperative Blutflussform und Blutdruck in großen und mittleren Arterien bei Patienten mit Micromed DeBakey VAD. Diese Beobachtungen sind auf der Abbildung 32 dargestellt, allerdings kann über die Form des Blutflusses in den kleinen Gefäßen nur spekuliert werden.

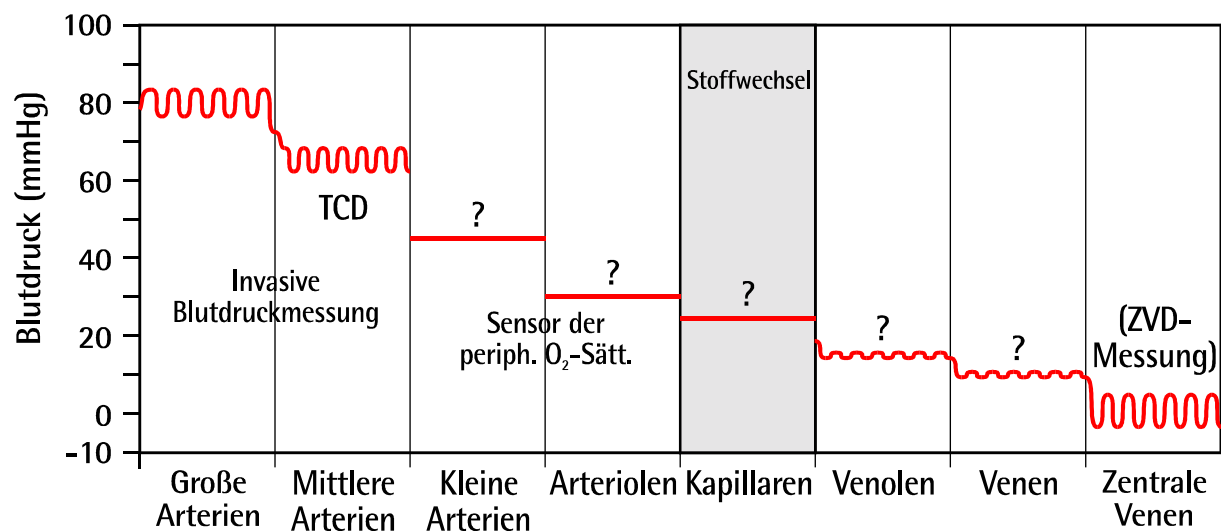


Abb. 32 Die Abbildung zeigt die Amplitude der Pulsatilität und den Blutdruck in verschiedenen Teilen des Gefäßsystems bei Patienten in den ersten Tagen nach der Implantation eines Micromed DeBakey VAD. Wie auch bei gesunden Menschen (s. Abb. 7),

findet in den Kapillaren - dem größten und für den Stoffwechsel verantwortlichen Teil des Gefäßsystem - ein nicht pulsatilem Blutfluß statt.

Die pathophysiologischen Veränderungen und Anpassungsprozesse bei einem nicht pulsatilem Fluß sind noch nicht endgültig geklärt. Der Vorteil der Pulsatilität wird durch ihre Wirkung auf den systemischen Gefäßwiderstand und auf die Mikrozirkulation durch verminderte Verletzung der Endothelzellen und normale NO-Produktion erklärt (82-84).

Die wichtigen Ergebnisse der tierexperimentellen Studien zu dieser Frage werden an der Stelle zusammengefasst.

Ein pulsatilem Blutfluß zeigte in Tierexperimenten folgende Vorteile:

- 1) Besserer Transport der Gewebsflüssigkeiten und der Lymphe, Prophylaxe des Sludges der Erythrozyten in den Kapillaren (85, 86)
- 2) Bessere Bedingungen für den Stoffwechsel (87)
- 3) Effektiver Energietransport von Pumpe zu Geweben (88)
- 4) Bessere Perfusion im Splanchnikusgebiet (89)

Ein nicht pulsatilem Blutfluß zeigte in Tierexperimenten folgende Nachteile:

- 1) Erhöhter Volumenbedarf (90)
- 2) Erhöhte Katecholaminproduktion (91)
- 3) Erhöhter peripherer vaskulärer Widerstand (91)
- 4) Verminderte Lungenperfusion (92)
- 5) Verminderter Gasaustausch in den ödematösen Lungen (93).

Die Wirkung des nicht pulsatilem Flusses auf das Renin-Angiotensin System wird kontrovers diskutiert (94, 95).

Eine mögliche Erklärung für die im Experiment festgestellten Phänomene könnte eine verminderte Stimulation der Druckrezeptoren in der Karotisarterien durch niedrige Spitzendrucke unter dem nichtpulsatilem Fluß sein, die eine Vasokonstriktion als Folge haben mag. Als Folge der Vasokonstriktion flösse dann weniger Blut durch das Kapillarnetz und dadurch würde weniger Sauerstoff zum Gewebe transportiert. Dadurch würde mehr Laktat in der Peripherie produziert (96, 97). Eine andere Erklärung ist, daß der nicht pulsatile Fluß durch die Nierenarterien vermehrte Reninproduktion verursacht und somit eine nachfolgende Angiotensin-II bedingte Vasokonstriktion induziert. Eine andere Studie zeigte, daß für eine

Verbesserung der Organfunktion und der Mikrozirkulation ein pulsatiler Fluß effektiver wäre als ein nicht pulsatiler (91).

Im Gegensatz zu diesen Studien zeigten mehrere andere tierexperimentelle Studien, daß es keine Unterschiede, sowohl bei kurz- als auch bei dem langfristigen nicht pulsatilen Fluß gibt (90, 98, 99). Eine Studie demonstrierte, daß, wenn ein Fluß von 95 ml/kg/min gewährleistet wurde, es keinen Unterschied gab für die Organfunktion zwischen den pulsatilen und nicht pulsatilen Formen des Blutflusses (100). Das bedeutet vermutlich, daß der Fluß wichtiger ist als seine Form (95, 101). Letztendlich geben tierexperimentelle Untersuchungen keine klare Antwort auf die Frage, ob ein kurz- oder langfristiger nicht pulsatiler Blutfluß mit klinisch relevanten Nachteilen verbunden ist (102-106).

Die Debatte über den Effekt einer kurzzeitigen Perfusion mit einem nicht pulsatilen Fluß auf die Organfunktion bei Menschen war schon seit dem ersten klinischen Einsatz der HLM im Jahr 1953 vorhanden (48, 50, 51, 94). Ein Konsens ist trotz zahlreichen Studien bis heute nicht erreicht worden.

Die vorgelegte Arbeit zeigt, daß Organfunktionen und Stoffwechsel bei den Patienten mit einem über Wochen andauernden nicht pulsatilem Blutfluß intakt bleibt und es zu keinen negativen Einwirkungen auf die Kreislaufregulation kommt.

Der Großteil des Stoffwechsels und ein Teil der Kreislaufregulation findet in den Kapillaren statt. Im Kapillarbett besteht bei Menschen physiologischerweise ein nicht pulsatiler Fluß. Auch nach der Implantation des Micromed DeBakey VAD fließt das Blut im Kapillarbett nicht pulsatil. Diese Tatsachen und eine mögliche Umstellung der kreislaufregulierenden Reflexe im ZNS auf einen nicht pulsatilen Fluß können diese Ergebnisse teilweise erklären. Während dieser Arbeit sind einige neue Fragen erst entstanden, von denen viele in Rahmen der vorgelegten Arbeit nicht beantwortet werden konnten. Angesicht der zunehmender Anwendung von axialen Pumpen, die einen kontinuierlichen Blutfluß produzieren, sollten die Blutflußformen in anderen Teilen des Gefäßsystems und die Regulation der Makro- und Mikrozirkulation bei diesen Patienten weiter erforscht werden.

#### **8.4 Zum Entscheidungsstand bei der Wahl des LVAD-Systems**

Die klinische Anwendung des Micromed DeBakey VAD zeigte, daß das System eine ausreichende Perfusion der Organen gewährleisten kann. Das Micromed DeBakey VAD hat durch seine miniature Größe wesentliche Vorteile vor pulsatilen Systemen, besonders bei

kleinen Erwachsenen und Frauen. In der Zukunft könnte das System auch bei Kindern, die zur Zeit ausschliesslich mit extrakorporalen Systemen versorgt werden müssen, implantiert werden.

## **8.5 Zu den Patienten und Ihrer Behandlung**

Zwei Patienten in der DeBakey Gruppe wurden mit einer IABP präoperativ bei einem schweren low-cardiac-output unterstützt. Diese Tatsache, der signifikant niedrige Cardiac Index und der signifikant erhöhte Kreatininwert sprechen für einen schweren Krankheitszustand bei den Patienten in der DeBakey Gruppe. Während der Studie fanden sich keine Unterschiede in der postoperativen Behandlung der Patienten. In beiden Gruppen wurde postoperativ die Therapie der Herzinsuffizienz mit  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmern, Spironolacton, Vitaminen und Spurenelementen eingeleitet (107). In der DeBakey Gruppe wurden sieben von acht und in der Novacor Gruppe alle Patienten extubiert und anschließend mobilisiert. Ein Patient in der DeBakey Gruppe verstarb am 8. postoperativen Tag an einer globalen respiratorischen Insuffizienz bei schon vor der Operation bestehender schwerer chronischer Lungenerkrankung. Aufgrund der initial fehlenden Erfahrung und den Bedingungen der klinischen Studie wurden die Patienten in der DeBakey Gruppe, nach dem sie sich von der Operation erholt hatten, nicht nach Hause entlassen und ambulant weiter betreut, wie es bei Novacor Patienten in unserer Einrichtung und in anderen Zentren praktiziert wird (28, 80, 108, 109). Unsere Erfahrung und die Ergebnisse anderer Autoren (35, 110-112) zeigen, daß die Patienten in der DeBakey Gruppe sich von den Folgen der Operation schnell erholen und daß eine ambulante Betreuung bei diesen Patienten möglich ist.

Eine Blutdruckmessung bei den Patienten nach der Implantation des DeBakey VAD erfolgte in der frühpostoperativen Phase invasiv mittels eines intraarteriell liegenden flüssigkeitsgefüllten Katheters. Nach der Stabilisierung des Zustandes und Entfernung des Katheters wurde die Blutdruckmessung mittels einer handelsüblichen Blutdruckmanschette und eines portablen Dopplergerätes durchgeführt. Zuerst wurde mit dem Dopplergerät die Arteria radialis aufgefunden und ggf. ihre Position mit einem Stift markiert. Die Blutdruckmanschette wurde wie üblich am Oberarm angebracht und aufgepumpt. Anschließend wurde der Druck in der Manschette langsam gesenkt und das Ertönen eines kontinuierlichen Dopplersignals entsprach im etwa dem Mitteldruck. Im weiteren Verlauf, verbunden mit einem Anstieg der Pulsatilität (21), die durch eine zusätzliche Beschleunigung

des Blutflusses durch die Pumpe durch verstärkte Kontraktionen des sich unter der Entlastung etwas erholenden linken Ventrikels verursacht wird (Abb. 9-11), konnte bei einigen Patienten die „Pulswelle“ z. B. an der Arteria radialis getastet werden und sogar ein „systolischer“ und „diastolischer“ Druck durch Auskultation der Korotkoff-Töne gemessen werden. Das DeBakey VAD ist eine druckabhängige Pumpe. Das bedeutet, daß die Leistung der Pumpe durch eine Druckdifferenz zwischen der Ein- und der Ausflußkanüle während eines Herzzyklus bestimmt wird. Eine konstante Druckdifferenz während des Herzzyklus führt zu einem nicht pulsatilen Blutfluß durch die Pumpe. Unsere Erfahrung zeigt, daß einige Patienten nach der Implantation eines LVAD eine gute Herzfunktion entwickeln und diese Funktion nach der LVAD-Explantation dauerhaft behalten (32). Die echokardiographischen Untersuchungen während der Studie zeigten in der DeBakey Gruppe eine gute Entlastung des linken Ventrikels mit einer signifikanten Reduzierung des LVEDDs und auch im späteren Verlauf eine geschlossene Aortenklappe. Nach der Implantation des Micromed DeBakey VAD beginnt der entlastete Ventrikel nach einiger Zeit besser zu kontrahieren, was besonders bei den Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie ausgeprägt war. Die Kontraktionen des linken Ventrikels führen zu einer Erhöhung des endsystolischen Drucks. Dieser Druck reicht allerdings nicht, um die Aortenklappe zu öffnen. Es bleibt die plausibelste Erklärung, daß die im postoperativen Verlauf steigende Pulsatilität des Blutflusses durch die Reduzierung der Druckdifferenz zwischen der Ein- und der Ausflußkanüle während der Systole bedingt ist. Diese Hypothese wurde auch durch die experimentellen Untersuchungen mit der Mock-Zirkulation bestätigt (113).

## **8.6 Zu den Organfunktionsuntersuchungen**

S100B ist ein  $\text{Ca}^{2+}$ -bindendes Protein, der spezifisch für Astrozyten, Glia- und Schwammzellen ist. Bei Hirnschädigung steigt die Konzentration des S100B im Liquor und bei gleichzeitiger Schädigung der Blut-Hirnschranke auch im Blut an (114-117).

Die NSE befindet sich zum größten Teil im Zytoplasma von Neuronen und neuroektodermalen Zellen. Erhöhte Konzentrationen von S100b und NSE im Blut auch ohne nachweisbare neurologische Defizite weisen auf eine Schädigung von Nervenzellen hin (117-126).

Ohne Zweifel haben verschiedene Faktoren wie chirurgisches Trauma, Anwendung von HLM und Kardiotomiesaugung, Hämolyse einen Einfluß auf die postoperative Konzentration von

S100B und NSE (122, 127, 128). Diese Faktoren waren identisch in beiden Gruppen. Die unmittelbar postoperativen Werte für beide Parameter waren signifikant erhöht, was für S100B zum Teil durch Kardiotomiesaugung (129) und für NSE durch Hämolyse während der HLM bedingt ist (122, 127). Im postoperativen Verlauf fielen die beiden Parameter auf das präoperative Niveau innerhalb der ersten drei Tagen ab (Abb. 13 und 14). Die Verläufe der beiden Parameter in beiden Gruppen waren identisch und entsprachen dem Verlauf nach einem herzchirurgischen Eingriff mit HLM (122, 129-136).

Diese Ergebnisse zeigen, daß ein nicht pulsatiler Blutfluß keine biochemisch faßbare Schädigung sowohl der grauen als auch der weißen Hirnsubstanz verursacht.

Als Marker der Leberfunktion wurde in der Arbeit die energie- und sauerstoffabhängige Glukouronidierung und die biliäre Ausscheidung betrachtet. Diese Funktion war sowohl bei Patienten mit einem pulsatilen als auch bei Patienten mit einem nicht pulsatilen Blutfluß intakt (Abb. 15). Zwei Wochen nach der LVAD-Implantation lagen die Mittelwerte in beiden Gruppen knapp außerhalb des Normbereichs. Als weitere Marker der Leberperfusion wurden SGOT und  $\gamma$ -GT betrachtet. Die Aktivität dieser Enzyme stieg in beiden Gruppen unmittelbar postoperativ etwas an und fiel dann am 14. Tag auf den präoperativen Level ab. Dieser Verlauf war für SGOT besonders ausgeprägt (Abb. 16 und 18). Die Aktivität der LDH war in der DeBakey Gruppe signifikant höher und es fand sich ein signifikanter Zeiteffekt (Abb. 17). Diese Tatsache kann durch erhöhte Hämolyse und Verletzung der Thrombozyten durch Rotation des Impellers erklärt werden. Die erhöhte Traumatisierung der Thrombozyten wird auch durch signifikante Erhöhung des  $\beta$ -TG in der DeBakey Gruppe bestätigt (Abb. 22).

Das aus dem Muskelstoffwechsel stammende Kreatinin wird überwiegend durch die Nieren eliminiert und nicht metabolisiert. Schon eine geringe Erhöhung des Kreatininspiegels ist als ein Hinweis auf eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate und der Kreatininclearance zu bewerten. Sowohl eine normale Diurese in beiden Gruppen (Abb. 21), als auch eine postoperative Normalisierung der präoperativ leicht erhöhten Kreatinin- und Harnstoffwerte in beiden Gruppen (Abb. 20 und 19) weisen auf eine intakte Nierenfunktion und somit auf eine intakte Nierenperfusion in Patienten mit einem nicht pulsatilen Blutfluß hin.

Die Arbeit zeigte unterschiedliche Verläufe der Gerinnungsparameter in beiden Gruppen. Der Gruppenunterschied für  $\beta$ -TG mit dem am dritten postoperativen Tag signifikant höheren Wert in der DeBakey Gruppe (Abb. 22) spricht für eine initial erhöhte Traumatisierung und eine gleichzeitige Aktivierung der Thrombozyten in der DeBakey Gruppe vermutlich durch die hohe Drehzahl des Impellers. Im weiteren postoperativen Verlauf glichen sich die Werte an. Im klinischen Verlauf fand sich kein signifikanter Abfall der Thrombozytenzahl in der DeBakey Gruppe, die Thrombozytenzahl war im Verlauf in beiden Gruppen identisch. Diese Befunde bei Patienten mit mechanischen Kreislaufunterstützung sind auch durch andere Arbeitsgruppen bestätigt worden (76, 137).

Faktor XIIa spielt eine wichtige Rolle in der Initiierung der Fibrinolyse bei der Kontaktaktivierung an der Fremdoberfläche und am Endothelium. Der signifikante postoperative Anstieg der Konzentration von D-Dimeren und des Faktors XIIa in beiden Gruppen (Abb. 26 und 23) zeigt eine erhöhte Fibrinolyse nach der LVAD-Implantation, die wahrscheinlich unabhängig von der Form des Blutflusses ist und durch den Kontakt mit Fremdoberfläche entsteht (78, 138, 139). Für eine erhöhte Fibrinolyse in der DeBakey Gruppe sprechen signifikant höhere Werte des PAP-Komplexes, wobei die Werte in der Novacor Gruppe im Normbereich blieben.

Die klinische Relevanz der erhöhten Fibrinolyse in der DeBakey Gruppe ist nicht klar. Unmittelbar postoperativ kann eine erhöhte Fibrinolyse zu einer Blutungsneigung führen, wobei im späteren Verlauf dadurch eine Reduzierung der thromboembolischen Komplikationen bedingt werden kann. Die Aktivierung der Thrombozyten in der DeBakey Gruppe, die zu einer erhöhten Thromboseneigung führen könnte, erfordert eine differenzierte Überwachung der Gerinnung mittels z.B. Thrombozytenaktivierungstests oder Thrombelastogramms. Ob und in welchem Umfang eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern angesichts der erhöhten Fibrinolyse neigung bei diesen Patienten durchgeführt werden muß, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung und Produktion vom Thrombin gemessen an Bildung vom TAT-Komplexen waren in beiden Gruppen identisch (Abb. 23). In beiden Gruppen fand sich eine erhöhte Thrombinbildung und Aktivierung der plasmatischen Gerinnung. Diese Befunde sprechen für ein gleich hohes Risiko für thromboembolische Komplikationen in beiden Gruppen.

In beiden Gruppen fanden sich thromboembolische Ereignisse: In der DeBakey Gruppe eine Pumpenthrombose am 8. postoperativen Tag und in der Novacor Gruppe eine intracerebrale Blutung am 13. postoperativen Tag.



Die Balance zwischen verschiedenen Koagulationssystemen als Teilen des Inflammationssystems wird nicht nur durch das System selbst, sondern auch durch den klinischen Zustand des Patienten beeinflusst.

Insgesamt fand sich kein wesentlicher Unterschied bei den Inflammationsparameter zwischen den Gruppen. Der Verlauf zeigte einen postoperativen Abfall von untersuchten Parametern mit Ausnahme von  $\text{TNF}\alpha$ . Es fand sich ein zwar niedriger, aber im postoperativen Verlauf in beiden Gruppen signifikant steigender  $\text{TNF}\alpha$  Level (Abb. 27). Ein Gruppenunterschied konnte nur für C5a am dritten postoperativen Tag verzeichnet werden (Abb. 30). Diese Ergebnisse bestätigen unsere Hypothese, daß die mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme unabhängig von der Blutflußform die Immun- und Gerinnungssysteme beeinflussen. Die Produktion von IL-6 wird wahrscheinlich durch C5a stimuliert (140). Außerdem ist IL-6 in der Kontaktaktivierung der Gerinnung, der Thrombozyten *in vivo* und der Fibrinolyse beteiligt (141-143), wobei C5a den Gewebefaktor aktiviert (144).

IL-6, wie auch die anderen Interleukine, beteiligt sich an der Regulation des Komplementsystems (145). Somit könnte die postoperative IL-6 Erhöhung und der spätere Abfall in beiden Gruppen als eine Antwort auf den Verlauf von C5a betrachtet werden. Einer der möglichen Effekte dieser Balance könnte ein postoperativ niedriger Level von PMN EL und C3a als der Ausdruck der herabgesetzten immunologischen Antwort sein (Abb. 29 und 31). Die isolierte Erhöhung von  $\text{TNF}\alpha$  nach der Implantation von beiden Kreislaufunterstützungssystemen ohne Gruppenunterschied, die auch in anderen Studien bei Patienten mit mechanischen Unterstützungssystemen festgestellt wurde (69, 71, 146, 147), kann durch Kontaktaktivierung der Leukozyten und Thrombozyten und durch das postoperative Trauma erklärt werden. Eine Thrombozytenaktivierung wurde anhand der Gerinnungsparameter in der Arbeit gesehen. Eine weitere Langzeituntersuchung könnte die Bedeutung dieser Befunde für den klinischen Alltag klären.

## **8.7 Einschränkungen der Arbeit**

Aufgrund der schweren Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes bei allen Patienten durch die terminale Herzinsuffizienz sowohl prä- als auch unmittelbar postoperativ wurden während dieser Studie keine neuropsychologischen Untersuchungen durchgeführt, die eine bessere

Aussage über die Hirnfunktion erlauben würden. Durch die relativ kleine Anzahl der Patienten konnte in der Studie die Frage nach den Unterschieden in den thrombembolischen Ereignissen bei den verschiedenen LVAD-Systemen nicht beantwortet werden.

## **8.8 Abschließende Beurteilung und Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Arbeit, unsere klinische Beobachtungen und die Berichte aus den anderen Kliniken über mehr als 100 mit einem Micromed DeBakey VAD System behandelte Patienten (111, 112, 148) lassen schlußfolgern, daß durch seine Vorteile das Micromed DeBakey VAD System in der Zukunft eine breitere Anwendung finden wird.

Die in der Arbeit gezeigte stärkere Aktivierung der Fibrinolyse und der Thrombozyten nach der Implantation des Micromed DeBakey VAD Systems sollte bei der weiteren Anwendung berücksichtigt werden. Weitere Untersuchungen und ein klinischer Vergleich bezüglich Thromboembolierate bei den Patienten mit unterschiedlichen Systemen sollten die klinische Bedeutung dieses Phänomens klären.

Die präsentierte Arbeit ist eine Pilotstudie. Weitere Untersuchungen mit größerer Anzahl der Patienten sowie mit anderen Fragestellungen, wie z.B. Kreislaufregulation oder Homeostase bei Patienten mit nicht pulsatilen Blutfluß sollten folgen.