

**Experimentelle Untersuchung zur Parametrierung des  
Drehzahlreglers eines drucksensitiven  
Linksherzunterstützungssystems am Kreislaufsimulator**

**Experimental investigation for the parametrization of the  
rotational speed controller in a pressure-sensitive left ventricular  
assist device using a Mock Circulation Loop**



Der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften  
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg  
zur Erlangung des akademischen Grades einer

**Doktorin der Medizin (Dr. med.)**

genehmigte

**Dissertation**

von

Frau Dunja Thurn, geborene Himmels  
geboren am 31.03.1991 in Duisburg

Betreuer:

Herr Prof. Dr. med. Gero Tenderich

Herr Prof. Dr. med. Oliver Dewald

Herr Dr.-Ing. Roland Graefe

Anmeldungsantrag: 02.04.2019

Anmeldungsbestätigung: 11.07.2019

Zulassungsantrag: 20.10.2021

Zulassungsbestätigung: 08.11.2021

Annahme der Gutachten und der Dissertation: 27.04.2022

Tag der Disputation: 23.05.2022

Betreuer

Herr Prof. Dr. med. Gero Tenderich

Institution/Klinik

Ruhr-Universität Bochum

Universitätsstraße 150

44801 Bochum

Dienstort:

ReinVAD GmbH Aachen

Pascalstraße 51

52076 Aachen

Email: [info@rein-vad.de](mailto:info@rein-vad.de)

Mobil: 0151 - 23515199

Herr Prof. Dr. med. Oliver Dewald

Direktor der Universitätsklinik für Herzchirurgie

Klinikum Oldenburg

Rahel-Straus-Straße 10

26133 Oldenburg

Herr Dr.-Ing. Roland Graefe

Chief Scientific Officer

ReinVAD GmbH Aachen

Pascalstraße 51

52076 Aachen

**Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

## **Aufgabenstellung**

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen in Deutschland die häufigste Todesursache dar, die mit zunehmenden Lebensalter eine steigende Inzidenz aufweisen. Risikofaktoren zur Entstehung sind beispielsweise Hypertonus, Adipositas und Nikotinabusus. Eine mögliche kardiovaskuläre Erkrankung ist die chronische Herzinsuffizienz. Diese kann in der Terminalphase neben Medikamenten durch Herztransplantationen oder mechanische Herzunterstützungssysteme therapiert werden. Gegenwärtig werden kontinuierlich fördernde, implantierbare Rotationsblutpumpen genutzt, zu denen als Linksherzunterstützung das Left Ventricular Assist Device (LVAD-System) gehört. LVAD-Systeme können mit Zentrifugalpumpen oder Axialpumpen ausgerüstet sein. Im Rahmen der Entwicklung eines neuen LVAD mit Zentrifugalpumpe soll ein Drehzahlregler durch Drehzahlanpassung die Bedürfnisse des/der Patienten\*in in verschiedenen Situationen abbilden und somit therapiebedingte Komplikationen reduzieren oder sogar vermeiden. Damit die genauen Parameter dieser Drehzahlanpassung erfasst und entsprechenden Empfehlungen festgelegt werden können, bedarf es experimenteller Untersuchungen an einem Kreislaufsimulator. Das Ziel dieser Promotion ist den Drehzahlregler der genutzten LVAD Pumpe unter verschiedenen klinisch relevanten Szenarien zu testen und somit die notwendigen Einstellungen für das Softwaresystem des Reglers festzusetzen. Der experimentelle Teil der Arbeit findet am Mock Circulation Loop, kurz MCL, einem hydraulischen Kreislaufsimulator, statt. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz und weitere Pathologien, wie zum Beispiel zunehmende Rechtsherzinsuffizienz sind dabei einstellbar. Es sollen globale Grenzwerte für einen minimalen und maximalen Pumpen-Drehzahlbereich gefunden werden. Controller, die einen verminderten Pumpenfluss und eine Hypertonie vermeiden sollen, sollen in ihren Drehzahlgrenzen definiert werden. Ebenso sollen zwei weitere Controller thematisch besprochen werden, die ein Suction Event (Ansaug-Event) von Herzmuskelgewebe verhindern sowie durch periodische Drehzahlschwankungen zur Reduzierung des Risikos einer Pumpenthrombose beitragen. Abschließend sollen in der Arbeit die Messungen ausgewertet und die Ergebnisse mit medizinischem Hintergrund und klinischer Relevanz diskutiert werden. Dadurch sollen Empfehlungen zur weiteren Vorgehensweise in der Entwicklung der Zentrifugalpumpe entstehen, die später werkseitig im Drehzahlregler implementiert und angepasst werden können.

## Begriffe und Abkürzungen

Adverse event	unerwünschte Nebenwirkung einer Therapie
Antikoagulanzen	Blutverdünner die auf das Gerinnungssystem einwirken
AoP	aortaler Druck (pressure) in mmHg, ohne Mittelung der Werte
Aortenklappenstenose	häufigster erworbener Klappenfehler mit zunehmender Klappenverkalkung und damit einhergehendem verminderten Klappendurchfluss
BiVAD	biventricular assist device, gleichzeitige Anlage eines links- und rechtsventrikulären Unterstützungssystems
Blutstase	Stagnation des Blutes
BTC bzw. BTD	Bridge-to-Candidacy or Bridge-to-Decision = Überbrückung bis zur weiteren Therapieentscheidung
BTR	Bridge-to-Recovery = als zwischenzeitlicher Einsatz bis die Herzfunktion sich regeneriert hat
BTT	Bridge-to-Transplantation = Überbrückung bis zur Herztransplantation
Circulus vitiosus	Teufelskreis
CO	cardiac output, gleichzusetzen mit Herzzeitvolumen, berechnet aus der Herzfrequenz * Schlagvolumen
Compliance	Dehnbarkeit/ Elastizität
Dekompensation	Entgleisung einer Erkrankung
Diastole	Entspannungs- und Füllungsphase des Herzens
Dilatation	Weitstellung
Diurese	Ausscheidung von Harn
DT	Destination Therapy = definitive bzw. langfristige Therapie
Erythrozyten	rote Blutkörperchen die zum Sauerstofftransport dienen
ESP	endystolic pressure, endsystolischer (Druck-)Punkt
ESPVR	endsystolic pressure to volume relation, Relation des endsystolischen Punktes zum Volumen
HC	Hypertension Controller
Hyperkoagulabilität	pathologisch erhöhter Gerinnungsstatus des Blutes mit erhöhter Neigung intravasaler Thrombenbildungen (Thrombophilie). Diese erhöhte Gerinnungsneigung ist einer der drei Hauptrisikofaktoren der Virchow-Trias
Hypertrophie	Zunahme des Zellvolumens und damit Vergrößerung des Gewebes
HZV	Herzzeitvolumen, gleichzusetzen mit cardiac output, berechnet aus der Herzfrequenz * Schlagvolumen
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
Kapillaren	kleinste Gefäßeinheit
Katecholamine	Gruppe der biogenen Amine Noradrenalin und Dopamin (primäre Katecholamine) sowie Adrenalin und deren Derivate (sekundäre
LFC	Low Flow Controller
LHF	left heart failure, Linksherzversagen bzw. Linksherzinsuffizienz
LV	linker Ventrikel bzw. linksventrikulär
LVAD	left ventricular assist device, linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEF	left ventricle ejection fraction, linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	mittlerer arterieller Druck (pressure) in mmHg, mit Mittelung der Werte
MCL	Mock Circulation Loop, Kreislaufsimulator

Myozyten	Myokardzellen
MAP upper limit	obere gemittelte Druckgrenze bzw. obere Druckdifferenzlimit
MAP lower limit	untere gemittelte Druckgrenze bzw. untere Druckdifferenzlimit
M_LVADAQ	gemittelter Volumenfluss (in l/min) durch das LVAD
NYHA	New York Heart Association
Perfusion	Blutdurchfluss, Durchströmung eines Organs mit Blut
Pulmonal	die Lunge betreffend
PV-Loop	Pressure-Volumen-Loop, Druck-Volumen-Kurve
RHF	right heart failure, Rechtsherzversagen bzw. Rechtsherzinsuffizienz
Rpm / UpM	revolutions per minute = Umdrehungen pro Minute (1/min)
RV	rechter Ventrikel bzw. rechtsventrikulär
RVAD	right ventricular assist device, rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
RVEF	right ventricle ejection fraction, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SC	Suction Controller
SMC	Speed Modulation Controller
Stroke	Schlaganfall
Suction-Membran	dünnes Blättchen aus weichem Plastik, das durch seine Schwingungsfähigkeit geeignet ist am Auslass des Suction-Moduls angesogen zu werden, die Membran imitiert das Myokard im MCL
Sympathikus	aktivierender Teil des vegetativen Nervensystems
Systole	Anspannungs- und Austreibungsphase des Herzens
TAH	total artificial heart, das totale Kunstherz als Maximalvariante ersetzt das Herz vollständig
Thrombogenität	die Neigung zur Thrombusbildung
Thrombose	Blutgerinnsel mit Gefäßverschluss im Gefäßsystem
Transmitter	Botenstoff
Truncus pulmonalis	Lungenschlagader nach dem rechten Ventrikel, die das Blut vom rechten Herz zur Lunge befördert
UNW	unerwünschte Nebenwirkungen
UpM / Rpm	Umdrehungen pro Minute (1/min) = revolutions per minute
Vitium	Herzklappenfehler

<b>Betreuung und Erklärung .....</b>	<b>I</b>
<b>Aufgabenstellung.....</b>	<b>II</b>
<b>Begriffe und Abkürzungen.....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung und Zielsetzung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Medizinische Grundlagen und Stand der Technik.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Medizinische Grundlagen.....</b>	<b>4</b>
2.1.1 Ätiologie der Herzinsuffizienz.....	4
2.1.2 Konservative Therapieoptionen der Herzinsuffizienz .....	4
2.1.3 Herzinsuffizienz und LVAD .....	5
2.1.4 Daten über den Einsatz von LVAD-Systemen.....	7
2.1.5 Komplikationen nach LVAD-Implantation .....	7
2.1.6 Prävention und Therapie der LVAD Komplikationen.....	9
<b>2.2 Stand der Technik.....</b>	<b>10</b>
2.2.1 Die Generationen der Herzunterstützungssysteme.....	10
2.2.2 Drucksensitivität der Pumpe .....	12
2.2.3 Auswirkungen der Pumpen Drucksensitivität auf Herz und Kreislauf .....	13
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Mock Circulation Loop.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2 Die Pumpe und das i-Support-Control .....</b>	<b>19</b>
<b>3.3 Controllersysteme .....</b>	<b>20</b>
<b>3.4 Versuchsplan und Szenarien .....</b>	<b>21</b>
3.4.1 <i>Basisszenario: left heart failure</i> (Linksherzinsuffizienz).....	24
3.4.2 <i>Right heart failure Szenario (RHF):</i> Rechtsherzinsuffizienz .....	25
3.4.3 <i>Worsened left heart failure Szenario (worsened LHF):</i> niedrige linksventrikuläre Kontraktilität .....	25
3.4.4 <i>Reverse remodeling Szenario (RR):</i> hohe linksventrikuläre Kontraktilität .....	26
3.4.5 <i>Exercise Szenario:</i> Sport.....	26
<b>3.5 Die zu bewertenden Parameter und Einstellungen der Controller .....</b>	<b>27</b>
3.5.1 Globale Parameter des LVADs.....	27
3.5.2 Einstellungen HC.....	28
3.5.3 Einstellungen LFC.....	29
3.5.4 Einstellungen SC.....	30
3.5.5 Einstellungen SMC.....	31
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>

<b>4.1</b>	<b>Hypertension Controller .....</b>	<b>35</b>
4.1.1	HC und <i>Basisszenario</i> .....	36
4.1.2	HC und <i>RHF</i> .....	38
4.1.3	HC und approach to <i>worsened LHF</i> .....	41
4.1.4	HC im Vergleich aller fünf Szenarien .....	43
<b>4.2</b>	<b>Low Flow Controller .....</b>	<b>47</b>
4.2.1	LFC und <i>Basisszenario</i> .....	47
4.2.2	LFC und <i>RHF</i> sowie <i>Exercise Szenario</i> .....	50
4.2.3	LFC im Vergleich aller fünf Szenarien .....	54
<b>4.3</b>	<b>Steigerungs- und Senkungsraten HC und LFC.....</b>	<b>56</b>
<b>4.4</b>	<b>Suction Controller .....</b>	<b>59</b>
4.4.1	SC und <i>Basisszenario</i> mit unterschiedlichem Trigger bei SC-Aktivität.....	59
4.4.2	SC und <i>Basisszenario</i> mit unterschiedlicher SC-Senkungsrate sowie maximaler SC- Drehzahlabweichung .....	61
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>65</b>
5.1	Einstellungen der Szenarien .....	65
5.2	Hypertension Controller Beurteilung .....	67
5.3	Low flow Controller Beurteilung.....	69
5.4	Suction Controller Beurteilung .....	71
5.5	Speed modulation Controller Beurteilung.....	73
<b>6</b>	<b>Limitation .....</b>	<b>75</b>
6.1	Limitation Methodik, MCL und Software.....	75
6.2	Limitation im Versuchsaufbau .....	77
6.3	Limitation einzelner Controller .....	79
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>81</b>
7.1	Zusammenfassung.....	81
7.2	Ausblick .....	82
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>87</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>88</b>
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>VII</b>
<b>12</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>XIII</b>



## 1 Einleitung und Zielsetzung

Kardiovaskuläre Erkrankungen, wozu auch die Herzinsuffizienz zählt, rufen in Deutschland die meisten Todesfälle hervor. Medizinischer Fortschritt und gestiegene Lebenserwartungen tragen wesentlich zur hohen Inzidenz der Herzinsuffizienz bei.

Die terminale Herzinsuffizienz als fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung ist bei ca. 10 % der Personen in Europa zu finden, dessen Einjahresmortalität bis zu 75 % beträgt (1). Die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz besteht aus einer kombinierten pharmakologischen Medikation und als Ultima Ratio wird die Herztransplantation angesehen. Da die Anzahl der verfügbaren Spenderorgane jedoch sehr gering ist, in Europa etwa 900 Herzen pro Jahr, ist die Transplantation keine Therapie die für alle Herzinsuffizienten Patientin zur Verfügung steht (2). Daher gewinnt die Therapie mit einer künstlichen Pumpe in Form eines left ventricular assist device (3) immer mehr an Bedeutung. Mit Anschluss der Pumpe an den linken Ventrikel, kann diese die Aufgabe des Blutvolumentransportes vom linken Herzen in den Körperkreislauf übernehmen.

Trotz vieler Vorteile der LVAD-Systeme, gibt es nach wie vor einige Komplikationen, die aufgrund des Pumpeneinsatzes entstehen können. Dabei wären die Pumpenthrombose, Rechtsherzversagen, Blutungen und arterielle Hypertension zu nennen. Es wird versucht, diesen Komplikationen mit den neuesten LVAD-Pumpeneigenschaften zu begegnen und sie somit zu minimieren.

Das Pumpenkopfprofil entscheidet über die entsprechende hämodynamische Wirkung auf den Körper. Je nach Profil gibt es auch eine unterschiedliche Drucksensitivität. Je höher der Quotient aus  $l/min/mmHg$  der Vorlastsensitivität ist, desto besser imitiert eine Pumpe die physiologische Hämodynamik. Die Vorlastsensitivität ergibt sich damit aus den Einheiten der Volumenstromänderung / Druckdifferenzänderung. In dieser Arbeit wird das Pumpenkopfprofil einer Zentrifugalpumpe mit einer hohen Vorlastsensitivität ( $l/min/mmHg$ ) verwendet. Dabei beträgt der Quotient der Laborpumpe  $0,35 l/min/mmHg$ .

Die Vorteile einer solchen sensitiven Zentrifugalpumpe sind eine geringere Dämpfung des residualen Pulses des geschwächten Ventrikels, ein Volumenausgleich zwischen Lungen- und Körperkreislauf und dem entsprechend ein besser imitierter Frank-Starling-Mechanismus sowie eine geringere Gefahr des Ansaugens der Ventrikelwand oder -septums im Vergleich zu drucksteifen Pumpenköpfen. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt den Zusammenhang zwischen Füllung und Auswurfleistung: Je größer das Volumen des während

der Diastole einströmenden Blutes ist, desto größer ist auch das bei der folgenden Systole ausgeworfene Volumen. Dies reicht aber nur bis zu einem gewissen Grad der Muskeldehnung. Der Flusspuls einer drucksensitiven Pumpe ist erhöht, während der Druckpuls kaum noch zu verzeichnen ist. Die Vorlast kann durch eine drucksensitive Pumpe erhöht werden. Bei hohen Druckdifferenzen und bei geringen Volumenströmen kann die Vorlastsensitivität einer Zentrifugalpumpe sogar die eines natürlichen Herzens übersteigen.

Die nachfolgende Dissertation beschäftigt sich mit einem neu entwickelten software-basierten Drehzahlregler einer Zentrifugalpumpe zur Linksherzunterstützung. Die Drehzahlanpassung des Reglers kann verschiedene hämodynamische Komplikationen reduzieren oder gänzlich vermeiden. Diese Anpassungen werden in verschiedenen klinischen Szenarien an einem Kreislaufsimulator getestet und bewertet. Die verwendete Pumpe dieser Dissertation ist in der Lage, durch einen Autoregulationsmechanismus die Drehgeschwindigkeit je nach Situation anzupassen (4). Die Basis-Parametrierung dieses Autoregulationsmechanismus ist Teil dieser Doktorarbeit. Die Pumpe erhält im Gegensatz zu anderen auf dem Markt befindlichen Pumpensystemen das physiologische Feedback über eine exakte Flussmessung der Pumpe. Zudem besitzt sie die oben beschriebene hohe Drucksensitivität. Anderen bisher existierenden Systemen gelingt es hier nur über eine Flussmengenabschätzung ein Feedback zum Pumpenzustand zu erhalten (5).

Die Aufgabe besteht darin, den bestehenden Drehzahlregler unter verschiedenen klinisch relevanten Szenarien zu testen, zu bewerten und Empfehlungen für die Parametrierung zu geben. Zugrundeliegend zeigen Vorarbeiten, dass drucksensitive Pumpen die Interaktion mit dem Herz- und Kreislaufsystem verbessern, was den klinischen Einsatz eines solchen LVADs durchaus interessant macht. Je besser eine LVAD-Pumpe auf eine klinische Änderung des/der Patienten\*in reagieren kann, desto eher können die normalerweise eintretenden physiologischen Vorgänge imitiert werden. Im Methodenteil dieser Arbeit werden die einzelnen Änderungen, bezeichnet als 'Szenarien', detailliert beschrieben. Um Drehzahlgrenzwerte zur Vermeidung einer Komplikation zu generieren, werden zusätzlich ähnliche Vorarbeiten und Studien herangezogen, in denen die Komplikationen durch LVAD-Implantationen beschrieben werden. Jedoch gibt es zum aktuellen Zeitpunkt nur wenige LVAD-Systeme, die mit einer hohen Drucksensitivität arbeiten. Dies unterscheidet das in der Entwicklung befindliche LVAD-System von den meisten restlichen sich auf dem Markt befindenden Pumpen. Dies begründet eine niedrige Dichte von Studien zur Pumpendrucksensitivität. Bisher gibt es nur ein vergleichbares LVAD System, das in Japan entwickelt und 2014 an 96 Patienten\*innen getestet wurde. Die dort analysierte EVAHEART Pumpe hat eine hohe Drucksensitivität (4, 6, 7).

Ziel ist es auch, eventuelle Programmierungslücken des Pumpen-Softwareprogramms 'I-Support Control' festzustellen. Diese können werkseitig nochmals überarbeitet werden und in die Weiterentwicklung des Programms eingespeist werden. Das zum Zeitpunkt des experimentellen Teils genutzte Softwareprogramm wird bis zum Erreichen der in vivo-Studien, beispielsweise an Schafen, von Programmierungsfehlern bereinigt werden.

## **2 Medizinische Grundlagen und Stand der Technik**

### **2.1 Medizinische Grundlagen**

#### **2.1.1 Ätiologie der Herzinsuffizienz**

In der Pathogenese der Herzinsuffizienz sind mehrere Komponenten der Herzfunktion beeinträchtigt. Mögliche Ursachen sind eine verminderte Kontraktionskraft des Myokards aufgrund von z.B. Infarkten, eine Verminderung des Herzzeitvolumens durch Herzrhythmusstörungen, eine unphysiologische Erhöhung der Vorlast durch Volumenbelastung oder eine unphysiologische Erhöhung der Nachlast durch Druckbelastung. Eine erhöhte Vorlast ergründet sich beispielsweise in einer Überwässerung, in einer Niereninsuffizienz oder einer Insuffizienz der Segelklappen (Mitral- und Trikuspidalklappe). Gründe für eine erhöhte Nachlast können arterieller Hypertonus, eine Lungenembolie oder eine Stenose der Taschenklappen (Aorten- und Pulmonalklappe) sein. Letztendlich kann auch eine Behinderung der diastolischen Füllung des Herzens, aufgrund von Ischämien, Segelklappenstenosen, konstriktiver Perikarditis oder hypertropher Kardiomyopathie der Grund der verminderten Pumpleistung sein (8, 9).

#### **2.1.2 Konservative Therapieoptionen der Herzinsuffizienz**

Allgemeine Maßnahmen bei der Herzinsuffizienz sind beispielsweise die Vermeidung von kardiotoxischen Substanzen wie Alkohol und Nikotin. Eine Gewichtsnormalisierung und Vermeidung von Reisen in warme und feuchte Gebiete sind ebenfalls angeraten. Extremsport ist nicht empfehlenswert, jedoch ist eine leichte/moderate Bewegung sinnvoll. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist eine Trinkmengenbeschränkung von ca. 1,5 Litern vorgegeben, aber individuell zu diskutieren. Häufig ist eine Niereninsuffizienz mit der Herzinsuffizienz assoziiert, sodass die körpereigene Ausscheidung von Volumen vermindert ist. Mögliche Folge einer zu hohen Trinkmenge ist dann eine Hypervolämie mit relativer Hyponatriämie, was wiederum das Herz mit zusätzlichem Volumen belastet. Noch unklar ist, ob eine Kochsalzbeschränkung auf 3-6 g notwendig ist (8).

Als Basistherapie jeden Stadiums gelten die ACE-Hemmer. Beispielhaft zu nennen sind hier Enalapril und Ramipril. Diese blockieren das Angiotensin-Converting Enzym, das Angiotensin I zu Angiotensin II umsetzt, was den Blutdruck durch Nachlastsenkung reduziert.

Ein weiteres Mittel was in jeder Form der Herzinsuffizienz zum Einsatz kommt ist der  $\beta$ -Adrenozeptorantagonist ( $\beta$ -Blocker). Dieser soll die überschießende Wirkung des Sympathikus im Rahmen der erhöhten Katecholaminfreisetzung blockieren (8).

Um Beinödeme oder eine Lungenstauung auszuschwemmen wird häufig zusätzlich ein Diuretikum verwendet. Diese bewirken eine höhere Wasserausscheidung (8).

Herzglykoside wirken sich positiv auf Herzrhythmusstörungen aus, die im Rahmen einer Herzinsuffizienz als Komplikation eintreten können. Die Glykoside kontrollieren/synchronisieren die Frequenz des Herzens. Sie wirken positiv inotrop (Kontraktionskraft steigernd) und negativ dromotrop (die Überleitungszeit von Vorhof auf Kammer wird verlängert) (8).

### 2.1.3 Herzinsuffizienz und LVAD

Die chirurgische Intervention ist ein zusätzlicher Gewinn in der schweren Herzinsuffizienz (NYHA III und IV). Die Klassifikation nach NYHA dient zur Einteilung der Herzinsuffizienz in bestimmte Beschwerde-Stadien nach klar definierten Kriterien und entscheidet damit auch über den Grad der medikamentösen Therapie. LVAD-Systeme bieten in NYHA III und IV gegenüber Herztransplantationen den Vorteil, dass sie unabhängig von Spenderorganen verfügbar sind. Die Knappheit der Spenderorgane zeigt sich beispielsweise im Jahr 2018, hier ergibt sich das Verhältnis drei zu eins, sprich für ein gespendetes Herz gibt es rund drei Menschen auf der Warteliste (10).

Die Ventrikulären Assist Devices können mit unterschiedlicher Intention implantiert werden. Dabei entstehen die folgenden Zielsetzungsgruppen (11, 12):

- *Bridge-to-Transplantation (BTT)* = Überbrückung bis zur Herztransplantation
- *Destination-Therapy (DT)* = definitive beziehungsweise langfristige Therapie
- *Bridge-to-Candidacy (BTC)* or *Bridge-to-Decision (BTD)* = Überbrückung bis zur weiteren Therapieentscheidung
- *Bridge-to-Recovery (BTR)* = als zwischenzeitlicher Einsatz bis die Herzfunktion sich regeneriert hat

Ursprünglich wurden die LVAD-Systeme als Überbrückung bis zur Transplantation eingesetzt. Durch die technische Verbesserung sind die Pumpen jedoch heutzutage auch als langfristige Therapie ohne Transplantation nutzbar (11-20).

Eine Organisation zu mechanischen Herzunterstützungssystemen, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS), gibt Profile vor, in denen ein Pumpensystem notwendig wird (Abbildung 2-1) (12). Die meisten LVAD-Systeme werden in den Profilen 2 und 3 implantiert. Empfohlen durch die European Society of Cardiology ist der

Einsatz eines LVAD in den Profilen 3-5. Die Profile 2, 6 und 7 müssen individuell diskutiert werden. Profil 1 bedarf einer definitiven Intervention, jedoch nicht zwingend die Intervention mit einem LVAD, sondern vielmehr die sofortige intensivmedizinische Therapie mit Katecholaminen und Intubationsbereitschaft (21).

Abbildung 2-1: INTERMACS Patienten\*innen-profile (12).

Profile #	Description	Time to MCS
1	“Crashing and burning”—critical cardiogenic shock.	Within hours
2	“Progressive decline”—inotrope dependence with continuing deterioration.	Within a few days
3	“Stable but inotrope dependent”—describes clinical stability on mild-to-moderate doses of intravenous inotropes (patients stable on temporary circulatory support without inotropes are within this profile).	Within a few weeks
4	“Recurrent advanced heart failure”—“recurrent” rather than “refractory” decompensation.	Within weeks to months
5	“Exertion intolerant”—describes patients who are comfortable at rest but are exercise intolerant.	Variable
6	“Exertion limited”—describes a patient who is able to do some mild activity but fatigue results within a few minutes of any meaningful physical exertion.	Variable
7	“Advanced NYHA III”—describes patients who are clinically stable with a reasonable level of comfortable activity, despite history of previous decompensation that is not recent.	Not a candidate for MCS

INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; MCS, mechanical circulatory support; NYHA, New York Heart Association.

Es gibt verschiedene Indikationskriterien, durch die eine Implantation eines LVAD-Systems begründet werden sollten. In Abbildung 2-2 (22) wird aus den aktuellen Richtlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz ersichtlich, welche Kriterien der/die Patient\*in für die Implantation aufweisen sollte. Dabei gilt eine mindestens zweimonatige Beschwerdesymptomatik, mit zwei der zusätzlich aufgeführten Kriterien, wie beispielsweise eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), sprich Auswurfleistung von < 25% oder eine Herzleistung von nur noch weniger als 2 l/min/m<sup>2</sup> als ausschlaggebend für eine Implantation. Darüber hinaus können ein Krankenhausaufenthalt aufgrund der Herzinsuffizienz von mehr als drei Mal in den letzten 12 Monaten, die Notwendigkeit von intravenösen Medikamentenapplikationen oder ein pulmonaler Druck in den Kapillaren von über 20 mmHg der Grund zur Indikationsstellung sein. Zur Implantation eines LVAD-Systems sollte eine vorherige schwere Rechtsherzschwäche mit einem Vitium der Trikuspidalklappe ausgeschlossen werden.

Patients with >2 months of severe symptoms despite optimal medical and device therapy and more than one of the following:
LVEF <25% and, if measured, peak VO <sub>2</sub> <12 mL/kg/min.
≥3 HF hospitalizations in previous 12 months without an obvious precipitating cause.
Dependence on i.v. inotropic therapy.
Progressive end-organ dysfunction (worsening renal and/or hepatic function) due to reduced perfusion and not to inadequate ventricular filling pressure (PCWP ≥20 mmHg and SBP ≤80–90 mmHg or CI ≤2 L/min/m <sup>2</sup> ).
Absence of severe right ventricular dysfunction together with severe tricuspid regurgitation.

CI = cardiac index; HF = heart failure; i.v. = intravenous; LVEF = left ventricular ejection fraction; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; SBP = systolic blood pressure; VO<sub>2</sub> = oxygen consumption.

Abbildung 2-2: Potentielle Konstellation zur Implantation eines LVADs (22).

Das LVAD-System kann die Funktion des linken Ventrikels übernehmen, indem es das Blut vom linken Ventrikel direkt in die Aorta pumpt. Bei Implantation eines LVAD-Systems bei schwerer Herzinsuffizienz zeigte sich, dass der linke Ventrikel entlastet wird. Dies hat zur

Folge, dass dem Fortschreiten der Myozytendilatation und dessen Komplikationen vorgebeugt werden. Es können ein adäquater Fluss und die ausreichende Versorgung mit Sauerstoff in der Körperperipherie wiederhergestellt werden. In einigen Studien konnte sogar gezeigt werden, dass es zu einem 'reverse remodeling' nach Implantation einer Pumpe gekommen ist. Dabei erholen sich die Herzmuskelzellen und die Hypertrophie ist rückläufig. Folglich verbessert sich die Eigenkontraktilität des Ventrikels (23, 24).

#### 2.1.4 Daten über den Einsatz von LVAD-Systemen

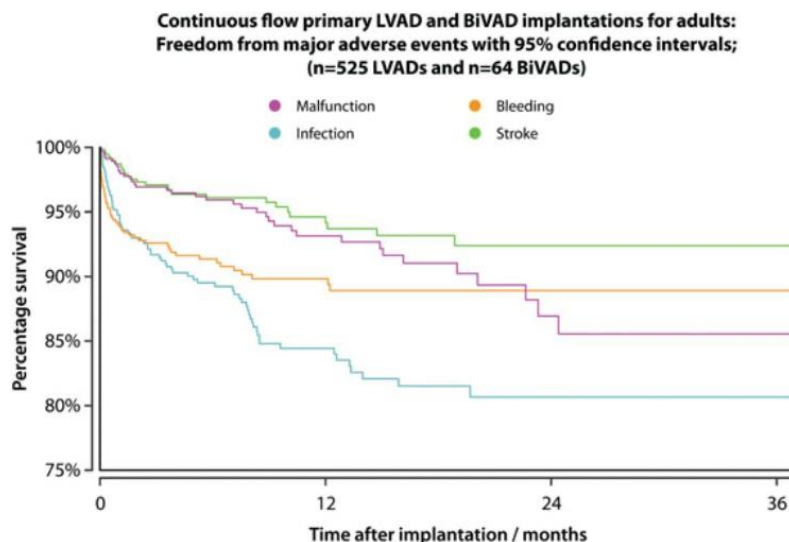
In den letzten Jahren hat sich der Einsatz der LVAD-Systeme deutlich erhöht. In den INTERMACS Berichten wird deutlich, dass die Implantationszahl pro Jahr der Vereinigten Staaten, aufgeteilt in die Jahre vor 2010 und die Jahre zwischen 2010 und 2017, stetig gestiegen sind. Vor 2010 waren es insgesamt 2177, zwischen 2010 und 2013 bereits 8511 und in den Jahren von 2014 bis 2017 8922 Implantationen (19, 20). Besonders die *DT* gewinnt dabei immer mehr an Bedeutung. Dadurch kann die Anzahl der Patienten\*innen der *BTT* Gruppe gesenkt werden. Während in den Jahren 2006 bis 2007 noch 42,2% LVAD Patienten\*innen auf der Transplantationsliste waren, sind es in den Jahren 2011 bis 2013 nur noch 21,7% (16, 17). Die Überlebensraten mit einem Herzunterstützungssystem sind über eine längere Zeitperiode gemittelt worden. Zwischen 2008 und 2016 wurden die Überlebensraten für ein kontinuierliches LVAD oder sogar für ein biventrikuläres Unterstützungssystem (BiVAD) ermittelt. Nach einem Monat besteht eine Überlebensrate von 95%, nach einem Jahr 81% und nach zwei Jahren 70% (18).

#### 2.1.5 Komplikationen nach LVAD-Implantation

Die Komplikationen, die im Zusammenhang mit einem LVAD-System entstehen können, nennen sich 'unerwünschte Nebenwirkungen' (UNW, bzw. adverse events). INTERMACS listet eine Reihe von Komplikationen, wie zum Beispiel eine Thromboembolie (arteriell oder venös), Blutungen, Herzrhythmusstörungen, Gerätefehler, Abbau von Erythrozyten (Hämolyse), gestörte Leber- oder Nierenfunktion, Bluthochdruck, Infektionen, Herzinfarkt, neurologische Auffälligkeiten wie Schlaganfall (Stroke) oder psychiatrische Episode, respiratorische Insuffizienz und Rechtsherzversagen, auf (20, 25-28). Diese Komplikationen beziehen sich jedoch auf die älteren LVAD-Systeme und sind weniger im Zusammenhang mit den neuesten LVADs vorhanden. Die am ehesten heutigen klinisch relevanten und am häufigsten auftretenden UNW sind dabei Blutungen, Infektionen, Thromboembolien und neurologische Ereignisse wie der Schlaganfall sowie das Rechtsherzversagen. Je mehr diesen Komplikationen mit neuen Pumpentechniken begegnet werden kann, desto mehr können die Überlebensraten und die Lebensqualität verbessert werden. Direkt nach der Implantation sind Infektionen oder Blutungen die Komplikationen, die am ehesten die

Überlebenswahrscheinlichkeit einschränken (Abbildung 2-3) (13). Aufgrund der perkutanen Akkuleitung kann es insbesondere an der Hautaustrittsstelle zu Infektionen und Irritationen kommen. Infektionen sind insbesondere in den ersten Monaten nach Implantation relevant. Bei Implantation wird das Kabel für den externen Systemcontroller durch die Haut gelegt. Je dünner das Driveline-Kabel desto geringer die Manipulation an der Haut. Dennoch kann es an der Einstichstelle als sogenannte Eintrittspforte zu einer bakteriellen Auflagerung kommen was im schlimmsten Fall in einem Biofilm der Pumpe endet. Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit für eine Komplikation im ersten Jahr nach Implantation höher als in den Folgejahren. Der Stroke ist dabei direkt nach Implantation und auch nach zwei Jahren der höchste Komplikationsrisikofaktor.

Abbildung 2-3: Raten der Komplikationen eines LVAD- oder BiVAD-Systems in den ersten drei Jahren anhand von Daten aus Europa (13).



Ein thromboembolisches Geschehen entsteht pathophysiologisch durch die Virchow-Trias. Dazu zählt die Veränderung der Gefäßwand, die Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit und zuletzt die Veränderung der Blutzusammensetzung, mit einer Hyperkoagulabilität und gesteigerter Adhäsionstendenz der Thrombozyten. Im Zusammenhang mit einem LVAD System kommt es zu Scherkräften sowie zu einer Stagnation des Blutflusses. Die Scherkräfte an der Pumpe können zu Zelldefekten der Erythrozyten und damit zu einer Hämolyse führen, während die Scherkräfte an den Thrombozyten die Tendenz zur Aggregation erhöhen (29). Dies stellt bereits einen Risikofaktor für die Entstehung eines Thrombus dar. Darüber hinaus können verschiedene Situationen, in denen der Blutfluss durch die Pumpe bei Blutstase verringert ist, eine Thrombusbildung im LVAD-System bedingen. Entsprechende Situationen sind hier ein erhöhter Aortendruck bei Hypertonie, ein zu geringes Pumpvolumen mit möglichem Ansaugen des Myokards durch die Pumpe, oder auch eine abnehmende Herzaktivität. Um diesen sich wandelnden körperlichen Bedingungen anzupassen, sollte das Pumpensystem über verschiedene Mechanismen verfügen, die diese Änderungen abfangen.



Möglich wäre hier zum Beispiel die automatische Veränderung der Drehzahl. Jedoch sind bisherige LVAD-Systeme nicht genug sensibel auf Volumen- und Druckveränderungen, im Vergleich zu einem gesunden Ventrikel. Somit pumpen viele LVAD-Systeme bei einer bestimmten vorgegebenen Flussrate, ohne auf den sich ändernden Patienten\*innen-status zu reagieren. Damit einhergehend entstehen ungewünschte Folgen wie die pulmonale Hypertonie oder die Rechtsherzinsuffizienz (30-32).

#### 2.1.6 Prävention und Therapie der LVAD Komplikationen

Um den Pumpen assoziierten Komplikationen zu begegnen, sollten die Geräte in ihren technischen und mechanischen Eigenschaften weiter angepasst werden. Darüber hinaus ist es sinnvoll, ein Pumpensystem zu entwickeln, das auf unterschiedliche klinische Szenarien passend reagieren kann. Verbesserte Gerätesoftwarealgorithmen können auf die Pulsatilität (mit sich erhöhenden Systemdrücken oder niedrigere Füllungsvolumina) mit variabler Geschwindigkeit reagieren (33-44).

Um die Thrombogenität zu verringern, sollten die Pumpen in ihrer Blutkompatibilität und in ihren Scherkräften verbessert werden (45). Dabei ist gemeint, dass der Rotor kleinstmögliche Scherkräfte hervorruft. Bereits die Weiterentwicklung von den kontinuierlich fördernden Axialpumpen zu den Zentrifugalpumpen der dritten Generation konnte die Belastung der Blutbestandteile dezimieren. Zusätzlich sollten in der Therapie weiterhin eine Blutverdünnung, in Form einer Antikoagulation, sowie eine Thrombozytenaggregationshemmung in der Therapie verwendet werden. Wird zugunsten der Blutungsvermeidung auf eine Blutverdünnung verzichtet, steigt das Risiko für ein thrombotisches Ereignis, wie beispielsweise den Schlaganfall.

Demgegenüber sollten Blutungen, die intraoperativ auftreten, in selbiger Sitzung ausgiebig gestillt werden. Risikofaktoren für eine Blutung im Verlauf sind hoch dosierte Antikoagulanzen, eine geringe Thrombozytenzahl und eine Gerinnungsstörung.

Sollte es im Rahmen einer LVAD-Therapie zu einer Infektion kommen, muss diese saniert werden. Je nach Ausmaß und Lokalisation der Infektion müssen Teile des LVAD-Systems wie zum Beispiel das perkutane Verbindungskabel ausgewechselt werden. Die örtliche Pflege der Austrittsstelle ist entscheidend, um einen Infekt vorzubeugen (28).

Bei eintretender Hypertonie nach LVAD Implantation sollte die Therapiedrehzahl des LVAD-Systems überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Zum anderen ist es möglich, den Hypertonus mit einem Antihypertikum passend einzustellen (46).

Eine entstehende Rechtsherzinsuffizienz aufgrund eines LVAD-Systems verkompliziert die klinische Situation der Patienten\*innen (31, 47). Pathophysiologisch kommt es hier durch einen plötzlich erhöhten Fluss und eine Volumensteigerung zu einer deutlichen Belastung des

rechten Herzens (25, 32). Um die Vor- und Nachlast des rechten Ventrikels zu reduzieren, bedarf es einer optimalen inotropen medikamentösen Unterstützung (39). Zusätzlich können Vasodilatoren zur Verringerung des Gefäßwiderstands eingesetzt werden. Die Vasodilatation führt zu einem erhöhten venösen Pooling, in dem sich die venösen Kapazitätsgefäße dilatieren und so den Volumenrückstrom zum rechten Herzen reduzieren. In schwerwiegenden Fällen der entstandenen Rechtsherzinsuffizienz, kann versucht werden, die Rechtsherzverschlechterung durch die zusätzliche Implantation eines right ventricular assist device (RVAD) chirurgisch aufzuhalten (41).

## **2.2 Stand der Technik**

### **2.2.1 Die Generationen der Herzunterstützungssysteme**

Seit dem ersten Erscheinen eines LVAD-Systems haben sich die mechanischen Herzunterstützungssysteme über mehrere Generationen technisch weiterentwickelt. Die erste Generation ist eine pulsatile Pumpe, die heutzutage kaum noch verwendet wird. Die zweite Generation eine kontinuierliche Axialpumpe und die dritte, neueste Generation ist die kontinuierliche Zentrifugpumpe. Bei den kontinuierlichen Pumpen wandelt sich der sonst pulsatile Fluss in der Aorta zu einem im Wesentlichen kontinuierlichen Fluss ab (48, 49). In der Generation der kontinuierlichen Axialpumpen wie beispielsweise der HeartMate II (50, 51), wird das Blut durch einen Rotor ohne Ventil vorwärtsgetrieben (Abbildung 2-4, (52)). Die Pumpen sind deutlich kleiner als die erste Generation und arbeiten praktisch geräuschlos. Durch Studien konnte gezeigt werden, dass trotz des kontinuierlichen Flusses keine Endorganschäden entstehen und damit ein pulsatiler Fluss für den Menschen nicht zwingend notwendig ist (43, 53). Aufgrund des alleinigen Rotors ohne Ventile ist die Haltbarkeit der neueren Generation deutlich höher. Die zweite Generation der Pumpen hat zumeist eine sehr steile Fluss-Druck-Kurve, sodass sich der Durchfluss bei Druckänderung kaum ändert. In Abbildung 2-5 ist beispielhaft dargestellt, dass die Druckänderung um 40 mmHg eine Flussänderung um 4 l/min ergibt.

Abbildung 2-4: schematisches Beispiel einer implantierten LVAD Pumpe der zweiten Generation und technischer Aufbau der Pumpe (52).

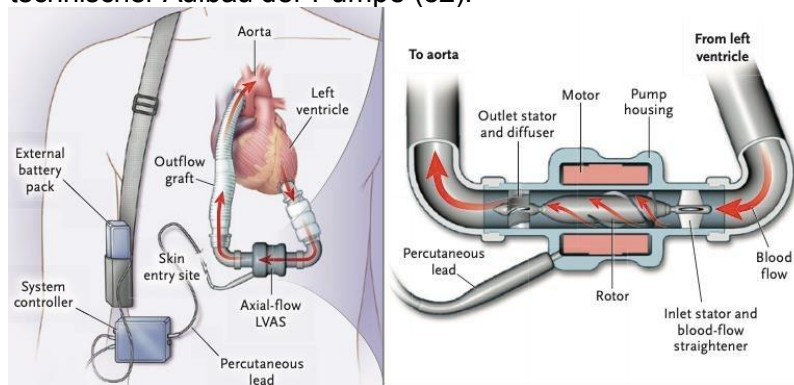
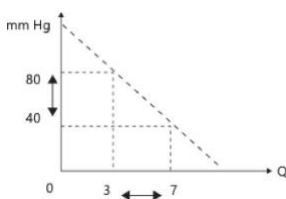


Abbildung 2-5: Typische Pumpenkennlinie einer kontinuierlichen Axialpumpe (5).



*x-Achse: Volumenfluss in l/min, y-Achse: mittlerer Fluss über der Pumpe mmHg. Beispiel bei einem Pumpendruck von 80 mmHg werden 3 l/min gefördert, im Vergleich dazu ist der Pumpendruck bei einem Fluss von 7 l/min 40 mmHg.*

Die dritte Generation der Pumpen sind ebenfalls kontinuierliche Flusspumpen, nun aber zumeist in Form von Zentrifugalpumpen (beispielgebend Dura-Heart, HeartWare und die Pumpe dieser Arbeit) (54-56). Der Unterschied zur zweiten Generation ist, dass hier die Pumpe mit einem Laufrad ohne mechanisches Lager, also stattdessen mit magnetischer oder hydrodynamischer Aufhängung funktioniert, Abbildung 2-6 (52). Vorteil hier ist, dass die Förderkurve potentiell sehr flach verläuft, weshalb bei Druckänderung ein weiter Strömungsbereich durchfahren wird und auch große Druckflussmengen (von 0-10 l/min) erreicht werden können. In Abbildung 2-7 (57) kann gezeigt werden, dass die Veränderungen des Drucks zu einer deutlichen Änderung des Flusses führen.

Abbildung 2-6: schematisches Beispiel einer implantierten LVAD-Pumpe der dritten Generation und technischer Aufbau der Pumpe (52).

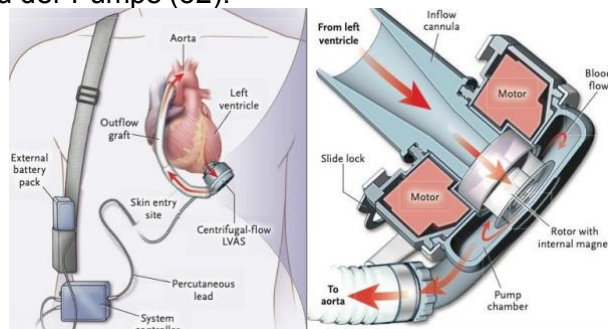
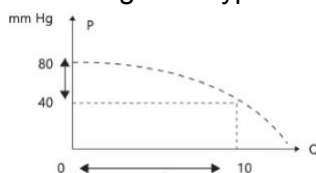


Abbildung 2-7: Typische Pumpenkennlinie einer kontinuierlichen Zentrifugalpumpe (5).



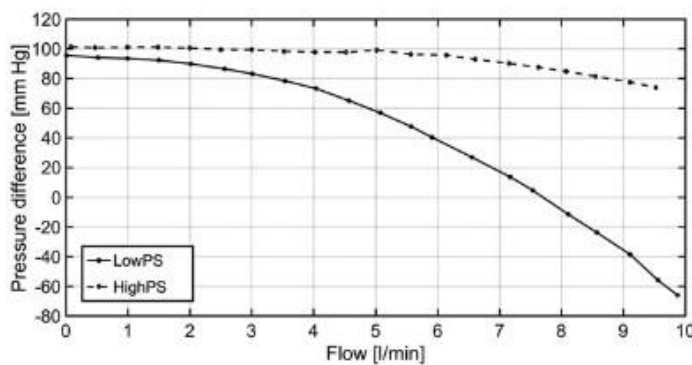
*x-Achse: Volumenfluss in l/min, y-Achse: mittlerer Fluss über der Pumpe mmHg. Beispiel bei einem Pumpendruck von 40 mmHg werden 10 l/min gefördert.*

Sollte es also zu einem abnehmenden Durchfluss kommen, steigt in der zweiten Generation der Pumpen linear auch der Druckaufbau, bei Zentrifugalpumpen bleibt trotz Durchflussänderung der Druckaufbau relativ konstant. Steigt der Druck zügig, kann es zu einem sogenannten Suction Event kommen, bei dem Myokardgewebe in die Pumpe eingesaugt wird. Da in Zentrifugalpumpen der Druckaufbau relativ konstant gehalten wird, tritt bei dieser Form der Pumpen ein Ansaugereignis seltener auf. Beim Ansaugen kommt es zu einem vollständigen Entleeren des linken Ventrikels mit Ansaugen des Myokards in die Einlasskanüle des LVADs. Grund für das Ansaugen kann eine zu hohe Drehzahl oder eine unzureichende Ventrikelfüllung sein. Das Ansaugen führt zu Verletzungen der Myozyten, sowie zu einer abrupten Blockierung der kompletten Pumpe mit Nullfluss. Die Definition eines Suction Events divergiert innerhalb der Literatur. Pauls et al. 2016 fasst die verschiedenen Herangehensweisen der Forscher zur Definition des Ansaugereignisses zusammen. Während manche Autoren ein Ansaugereignis über den linksventrikulären Druck zwischen -3 und 15 mmHg definieren, sprechen wiederum andere Autoren von einem Suction Event bei einem linksventrikulären Volumen von 0ml. Somit ist das Ereignis des Ansaugens in der Literatur schwer zu vergleichen (58).

### 2.2.2 Drucksensitivität der Pumpe

Ein besonderes Merkmal der Pumpe, die in dieser Doktorarbeit untersucht wurde, ist die Drucksensitivität. Ein drucksensitives System unterscheidet sich von einem drucksteifen System in der Erhöhung des Fördervolumens pro mmHg Druckunterschied (4, 59). Der Druckunterschied wird hier zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta angegeben. Die genutzte LVAD Pumpe hat durch ihre Bauweise die hydraulische Eigenschaft auf Druckveränderungen besonders sensibel zu reagieren. Daraus ergibt sich eine besonders flache Pumpenkennlinie, bei der es zu größeren Änderungen im geförderten Volumen kommt, während sich der Druck nur geringfügig ändert. Bei entsprechenden Drehzahlen kann eine Flussrate von über 10 l/min erreicht werden. Die in der Entwicklung befindliche Pumpe kann somit sehr genau auf Druckänderungen vor und nach der Pumpe reagieren, sodass sich die Pumpendurchflussrate signifikant verändert. Je nach Aktivitätsniveau des/der Patienten\*in und nach momentanen Blutflussbedarf, reguliert sich damit die Pumpe in ihrer Aktivität selbst. Durch die zusätzliche Anpassung der Drehzahl kann die Pumpe die Variation in der Kontraktilität der Kammern besser imitieren. In Abbildung 2-8 (4) ist die Pumpenkennlinie der genutzten drucksensitiven Pumpe dargestellt. Es zeigt sich hier bei flachem Abfall der Druckdifferenz über der Pumpe (gemessen zwischen linkem Ventrikel und Aorta) ein hoher Pumpenvolumenfluss.

Abbildung 2-8: Pumpenkennlinie der Pumpe (4).



*x-Achse: Fluss in l/min, y-Achse: Druckdifferenz über der Pumpe. Die Pumpe kann zwischen einem geringen und hohen Unterstützungsmodus eingestellt werden. Bei geringer Unterstützung (partial support, lowPS = low pressure sensitivity) fällt die Druck-Volumen-Kurve steiler ab, als bei hoher Unterstützung (high support, highPS = high pressure sensitivity). Beispiel: Wenn ein Fluss von 3 l/min erzielt werden soll, liegt in der Pumpenserie mit geringer Unterstützung eine Druckdifferenz (also  $M\Delta P$ ) von 80 mmHg vor.*

Die Firma zur präklinischen Erprobung des LVAD-Systems betitelt die Pumpen je Entwicklungsstand. Die genutzte Pumpenreihe dieser Dissertation ist die Reihe 'Cure'. 'C' als dritter Buchstabe des Alphabets steht für die dritte Pumpenreihe in dieser Serie. Sobald Neuerungen (in Software, Hardware oder Technik) an der Pumpe vorgenommen werden, wird diese mit einem neuen Buchstaben betitelt.

### 2.2.3 Auswirkungen der Pumpen Drucksensitivität auf Herz und Kreislauf

Die Drucksensitivität hat günstige Auswirkungen auf die hämodynamische Wechselwirkung zwischen dem Ventrikel und dem Körperkreislauf. Hier reagiert die Pumpe dementsprechend besonders sensibel auf die Vorlast. Kommt es wie im Frank-Starling-Mechanismus durch ein erhöhtes Volumen also zu einer erhöhten Füllung des Ventrikels, erhöht sich damit auch automatisch der Druck. Ein gesundes Herz erreicht in Ruhe dabei eine Vorlastsensitivität von 0,213 l/min/mmHg. Verschiedene LVAD-Systeme kommen hier nur auf eine Vorlastsensitivität von 0,105 l/min/mmHg, was somit lediglich der Hälfte der eigentlich gesunden Sensibilität entspricht (60). Die verwendete Pumpe kann eine hohe Drucksensitivität von bis zu 0,35 l/min/mmHg erzeugen (4).

Dreht der Rotor beispielsweise bei einer Umdrehung von 2500 pro Minute, würde bei einem sehr niedrigen Druckunterschied eine sehr hohe Fördermenge gepumpt. Hier wird die meiste 'Energie' der 2500 Umdrehungen für die Bereitstellung des Flusses verwendet. Ist hingegen die Druckdifferenz sehr hoch, wird die 'Energie' zum Aufbau der hohen Druckdifferenz benutzt, um diesen Druckunterschied überhaupt aufrecht zu erhalten. Dabei sinkt das Fördervolumen. Die Pumpe kann für unterschiedliche Druckdifferenzen einen entsprechenden Fluss bereitstellen. Die Pumpe ändert die Flussmenge, die sie erzeugt, aufgrund der Druckdifferenz, die im System herrscht. Umgekehrt bedeutet dies auch, wenn sich die Druckdifferenz ändert, ändert sich auch die Flussmenge. Im Falle der drucksensitiven Pumpe ändert sich die Flussmenge sehr stark, je nach Druckdifferenz. Sind die Pumpen nicht drucksensitiv, ist die Spannweite der Fördermenge bei Druckänderung deutlich geringer.

Der arterielle Puls kann mit einer hohen Drucksensitivität besser imitiert werden als bei den herkömmlichen Zentrifugalpumpen (53). Die kontinuierlich fördernden Pumpen neutralisieren im Normalfall die Pulsatilität in der Aorta. Zum aktuellen Zeitpunkt ist noch kritisch, ob ein Puls zur Endorganperfusion notwendig ist oder ob ein kontinuierlicher Fluss ausreicht. Neueste Untersuchungen gehen am ehesten davon aus, dass eine pulslose Zirkulation eine schlechtere Endorganperfusion bedingt und ein Puls zur Mikrozirkulation notwendig ist (35, 38, 61, 62). Die drucksensitive Pumpe dieser Arbeit die eine hohe Aortenpulsatilität erzeugt, ist somit möglicherweise im Vorteil gegenüber den drucksteifen LVAD-Systemen.

### **3 Material und Methoden**

Der nachfolgende Abschnitt beschreibt den technischen Hintergrund zum experimentellen Teil der Arbeit. Es werden die verwendeten Geräte, Softwaresysteme und deren Funktionen beschrieben. Es erfolgt eine Darstellung des Versuchsplans sowie eine Übersicht des Aufbaus der Experimente.

#### **3.1 Mock Circulation Loop**

Der Kreislaufsimulator, an dem die Experimente durchgeführt wurden, nennt sich MCL (63-66). Er imitiert auf bestmögliche Weise den menschlichen Körperkreislauf und dient damit zur Entwicklung und Testung verschiedener medizintechnischer Produkte. Er besteht aus einem spezifischen Röhrensystem, in dem die Strömungsverhältnisse und Kreislaufumstände des menschlichen Organismus rekonstruiert werden können. Die Kunststoffröhren sind in einer bestimmten Reihenfolge miteinander verbunden: das Herz besteht aus vier senkrechten Röhren, zwei ergeben das linke Herz und zwei das rechte, unterteilt jeweils in Vorhof (Atrium) und Kammer (Ventrikel). Die kleinere Säule stellt den jeweiligen Vorhof dar, die größere Säule die Kammer. Am Boden sind die Vorhof- und Kammersäule miteinander verbunden. In dieser Verbindung gibt es jeweils Klappen, die die Segelklappen darstellen sollen. Am rechten Herzen ist dies die Trikuspidalklappe und am linken die Mitralklappe. Nach den Kammersäulen folgen erneut zwei mechanische Klappen, die Pulmonal- sowie die Aortenklappe. Nach der Pulmonalklappe folgt der Lungenkreislauf, nach der Aortenklappe der systemische Kreislauf. Beide Kreisläufe sind durch eine Compliance simuliert. Diese Compliance ist eine Metallsäule, die senkrecht angeordnet ist und die Elastizität der Blutgefäße, jeweils im Pulmonal- und Systemkreislauf, darstellt. Diese Compliance ist wichtig, um den Windkesseneffekt der Aorta und des Truncus pulmonalis bestmöglich nachzuahmen. Die großen Gefäße sind elastisch und leicht dehnbar, sodass sie den Druck des Schlagvolumens zu Beginn der Systole etwas abfedern können. Dieser Compliance- beziehungsweise Windkesseneffekt wird über einen Stahlbehälter, der teilweise mit Luft gefüllt ist, realisiert. Die Luft wird bei jeder Systole komprimiert, sodass die systolische Volumendruckwelle gedämpft wird. Sinkt der Druck im Stahlbehälter nach der Systole, entspannt sich die Luft in der Compliance-Säule. Vor Beginn einer Messreihe kann mittels einer Schraube am Stahlbehälter manuell die Luftmenge für die entsprechenden Compliance im Lungen- und Systemkreislauf konfiguriert werden.

Nach den jeweiligen Systemkreisläufen schließen zwei Flusssensoren (Optiflux 1100, Krohne Messtechnik GmbH, Duisburg, Deutschland) an, die den Volumenstrom in l/min messen. Darauf folgt das Widerstandssystem, gleichzustellen mit den kleinen Arteriolen und Kapillaren, den kleinsten Gefäßen des Kreislaufsystems. Mithilfe des eingebauten Systems (Type 3285, Bürkert Fluid Control Systems GmbH & Co.KG, Ingelfingen, Deutschland), können unterschiedliche Widerstände eingestellt werden. Für den Pulmonalkreislauf gibt es zwei parallel geschaltete Widerstände, die jeweils den rechten und linken Lungenflügel imitieren, während für den Systemkreislauf lediglich ein Widerstandssystem eingebaut ist. Auf mechanischer Ebene funktionieren die Widerstände über Schieber, die sich je nach Ansteuerung graduell öffnen und schließen können.

Auf den Widerstand des Kapillarbettes folgt ein druckarmer Anteil des Kreislaufs. Postkapillär beginnt nun das Reservoirsystem, in dem zwei Reservoirbehälter vertikal montiert sind. Die Säule des Körperkreislauf-Reservoirs ist deutlich größer. Beide Säulen haben Verbindung zur Atmosphäre und können so über die Umgebung den Druck ausgleichen. Von diesen Reservoirsäulen geht es jeweils zurück in die beiden Vorhöfe.

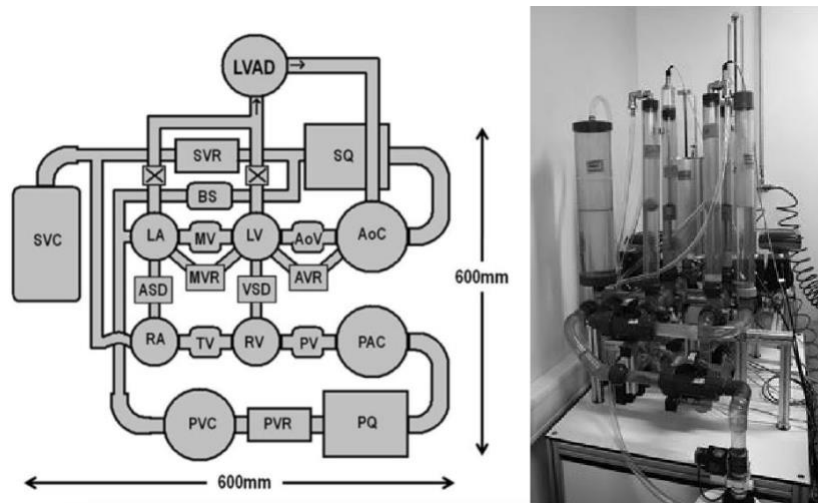
Es gibt zusätzliche Module, die verschiedene pathophysiologische Szenarien simulieren können. Beispielsweise gibt es ein Verbindungsstück zwischen linkem Vorhof und linker Kammer, dass bei Öffnung eine Mitralklappeninsuffizienz simulieren kann. Ebenfalls gibt es ein Verbindungsstück zwischen linker Kammer und Aorta, sodass bei Öffnung eine Aortenklappeninsuffizienz demonstriert werden kann. Diese beiden Shunteinheiten wurden in dieser Doktorarbeit nicht verwendet, jedoch wurde das Verbindungsstück zwischen linker Kammer und Aorta für den Anschluss des LVADs genutzt. Zu den häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz zählen die Koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkt, Herzklappenfehler, Bluthochdruck, Diabetes, Schlafapnoe, Herzmuskelentzündung und Herzrhythmusstörungen. Eine ventrikuläre Hypertrophie ist vorherrschend bei hypertrophen Kardiomyopathien, die im Rahmen einer Hypertonie oder einer signifikanten Aortenstenose entsteht und eine diastolische Dysfunktion auslöst. Bei der häufigen Ursache der Aortenklappenstenose ist der Volumenstrom, der bei LVAD Patienten\*innen generiert wird, zu einem großen Anteil über das LVAD zu messen und nur zu einem geringen Anteil über der Aortenklappe selbst zu verzeichnen. Das LVAD wird mit einer Einlasskanüle am linken Herzen befestigt und mit der Auslasskanüle fördert es in die Aorta. Am Auslass ist ein Flusssensor (BioProTT Clamp-on Transducer, em-tec GmbH, Finning, Deutschland) befestigt.

Das gesamte Volumen im MCL kann über einen Reservoirtank gesteuert werden, wodurch somit Flüssigkeit zugeführt oder abgelassen werden kann.



Abbildung 3-1 (4) zeigt eine schematische Darstellung (links) sowie ein Foto (rechts) des verwendeten MCL mit den beteiligten Kreislaufvariablen.

Abbildung 3-1: schematische Darstellung (links) (4) und Foto (rechts) des MCL.



Legende: LA: linker Vorhof, MV: Mitralklappe, LV: linker Ventrikel, AoV: Aortenklappe, AVR: Aortenklappenshunt, AoC: Aortale Compliance, SQ: Systemischer Flussensor, BS: Shuntverbindung zum Lungenkreislauf, SVR: Systemischer Widerstand, SVC: Systemische Compliance, RA: Rechtes Atrium, TV: Trikuspidalklappe, RV: Rechter Ventrikel, PV: Pulmonalklappe, PAC: Pulmonale Compliance, PQ: Pulmonaler Flussensor, PVR: Pulmonaler Widerstand, PVC: Pulmonalvenöse Compliance.

Die Imitation des Kreislaufs wird über ein pneumatisch betriebenes Antriebssystem realisiert. Dabei wird ein Kolben über elektrisch einstellbare Druckluft in die Wassersäule des Ventrikels getrieben. Dies regt das Wasser zur Bewegung an, was die Myokardkontraktion simuliert und aufgrund der Klappenkonfigurationen in den Verbindungsstücken den Fluss nur in eine Richtung erlaubt. Zudem könnte über Druckluft auch die Kontraktion der Vorhöfe simuliert werden. Diese Funktion wurde jedoch in dieser Arbeit nicht genutzt, da diese Vorhofkontraktion im MCL zu einer unphysiologischen Diastolenwelle führt.

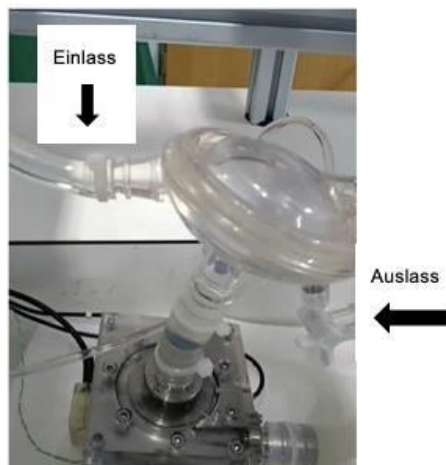
Über verschiedene installierte Drucksensoren im Kreislauf (PSE563, SMC Pneumatik GmbH, Egelsbach, Deutschland) können die Drücke im Kreislauf gemessen werden. Angebracht sind diese Sensoren am linken und rechten Vorhof, am linken und rechten Ventrikel, an der aortalen und pulmonalen Compliance sowie am LVAD-Ein- und Auslass. Um den Volumenstand im Kreislauf zu messen sind Positionssensoren (Model IK1, Gefran S.p.A., Provaglio d'Iseo BS, Italien) in den Ventrikeln installiert. Werden nun die einzelnen gemessenen Werte aus Druck, Fluss und Volumen kombiniert, können daraus weitere Parameter wie die systemischen und pulmonalen Widerstände, die Schlagarbeit oder das Schlagvolumen berechnet werden.

Die Flüssigkeit, die im MCL verwendet wird, ist ein Wasser/Glycerin-Gemisch (60/40 Massenprozent), das bei einer Raumtemperatur von 22°C eine ähnliche Viskosität (3,5 mPa\*s) und Dichte (1100 kg m<sup>-3</sup>) wie Blut bei 37°C aufweist.

Bei Neustart des MCL-Systems wird der Kreislaufsimulator neu kalibriert. Dazu wird die Flüssigkeit im System abgelassen und anschließend neu befüllt bis der linke Ventrikel mit 200 ml gefüllt ist. Wird eine Änderung an der Konstruktion vorgenommen, insbesondere im Zusammenhang mit der LVAD Pumpe, wird eine erneute Kalibrierung vorgenommen. Zu dieser gehört ebenfalls die Entlüftung der Compliance Säulen sowie das Nullen der Sensoren. Zur Kalibrierung und regelmäßigen Flüssigkeitsverteilung im System werden alle Widerstände und Shunts geöffnet und nach erfolgreicher Verteilung wieder auf die Basiswerte zurückgestellt. Zu Beginn wird getestet, ob die Einstellungen auch die Zielwerte eines physiologischen Kreislaufs erreichen, die bei einem gesunden Menschen zu erwarten wären. Somit kann gesichert werden, dass der MCL richtig kalibriert und die Compliance richtig eingestellt wurde.

Werden Versuche durchgeführt bei denen der SC untersucht werden soll, wird zusätzlich eine Membraneinheit (Abbildung 3-2) vor das LVAD System eingebaut. Die darin befindliche Membran ist beweglich und kann durch Sog verschoben werden. Es gibt einen Ein- und einen Auslass an der Membran. Kommt es beispielsweise durch Änderungen der Pumpengeschwindigkeit zu einem Sog an der Membran, kann diese den Membranauslass verschließen. Dies simuliert das Ansagen des Myokards mit Nullfluss (Full Suction Event) oder auch reduziertem Fluss (Partial Suction Event) durch das LVAD System. Sobald der Sog nachlässt, kann die Membran sich wieder vom Auslass lösen.

Abbildung 3-2: Foto der Membraneinheit des Suction-Moduls.



Um nun das System zu steuern und die Informationen der Sensoren abzulesen, gibt es ein Softwaresystem, das auf der verbundenen Computereinheit installiert ist. Das dSPACE-System 1104 (DS1104, dSPACE GmbH, Paderborn, Deutschland) bildet die Grundlage, die sämtliche Informationen der einzelnen Sensorgrößen sammelt, verarbeitet und graphisch darstellt. Am dSPACE-System können nun die einzelnen Funktionen, wie die Ventrikelkontraktion links und rechts, der Widerstand pulmonal und systemisch, die Herzfrequenz und der zeitliche Anteil der Systole im Herzzyklus eingestellt werden. Somit bietet

das dSPACE als Kontrollzentrum die Möglichkeit, die Einstellungen so vorzunehmen, dass unterschiedliche physiologische und pathologische Kreislaufsznarien imitiert werden können. Je nach Umstellung der genannten Werte können die veränderten Parameter abgelesen werden.

Um in dieser Arbeit eine Empfehlung zur Controllerparametrierung auszusprechen, wurden unterschiedliche Einstellungen im dSPACE System vorgenommen. Diese Einstellungen sollen verschiedene, alltagsrelevante Szenarien nach Implantation eines LVADs simulieren. Die Veränderung der Parameter wie Volumen und Druck sollen im Zusammenhang mit der Anpassung der Pumpe auf die jeweilige Situation untersucht und beurteilt werden.

Zur statistischen Aufarbeitung ist zu sagen, dass folgende technische Programme genutzt wurden: Zur Erstellung der MatRec Dateien wurde das dSpace System benutzt. Die MatRec Dateien konnten durch ein erstelltes Softwaresystem der kooperierenden Firma mit guiReinVAD geöffnet und die Graphen erstellt werden. Über dieses Programm konnten alle Einzelwerte (Volumina, Drücke und Einstellungen am Mockloop) während der gesamten Versuchslaufzeit abgelesen werden. Die Graphen konnten über MatLab angesehen und bearbeitet werden. Ein schon bestehendes klassisches statistisches Auswertungsprogramm war daher nicht notwendig.

### **3.2 Die Pumpe und das i-Support-Control**

Das verwendete LVAD-System gehört zu der dritten Generation der Herzunterstützungssysteme und ist somit eine Zentrifugalpumpe. Die Pumpe ist sehr leistungsstark und kann auch bei hohen arteriellen Drücken noch einen hohen Blutfluss aufrechterhalten. Über die Einlasskanüle gelangt das Blut über magnetisch angetriebene Rotorblätter in eine Spirale mit großen Strömungskanälen. Danach gelangt es zum tangential gelegenen Auslass und über eine Gefäßprothese in die Aorta. Der schwebende Rotor arbeitet ohne Kontakt zum umgebenden Gehäuse, basierend auf einem speziell von der Firma entwickelten Radiallager, das hydrodynamische Axial- und passiv magnetische Eigenschaften aufweist. Darüber hinaus verfügt die Pumpe über einen Durchflusssensor. Über den ultraschallgesteuerten Flusssensor der Pumpe kann zuverlässig nachvollzogen werden, mit welchen Drehzahleinstellungen welche Unterstützung erzeugt wird. Bisherige LVADs können nur über einen Schätzwert, der sehr ungenau ist, die aktuelle Flussrate angeben. Die Pumpe hat eine hohe Drucksensitivität. Um diese zu erreichen, werden in der Konstruktion besonders die Einflussfaktoren des Rotors, wie steigende Schaufelbreiten, Spiralquerschnitte und Schaufelaustrittswinkel sowie sinkende Schaufelumschlingungsmaße, beachtet (29). Die elektrische Verbindung zwischen der extrakorporalen Steuerung und der implantierten Pumpe wird über ein elektrisches Kabel hergestellt.

Eine weitere Neuerung im Vergleich zu bisherigen auf dem Markt befindlichen LVAD-Systemen ist, dass ein integriertes Softwaresystem regelmäßig die Pumpeigenschaften und Durchflussraten überprüft und, falls nötig, die Pumpgeschwindigkeit an die gegebene Situation anpasst. Bisherige Pumpen werden zu Beginn auf eine feste Geschwindigkeit angepasst und können nur von einem\*r Arzt/Ärztin bei Kontrolluntersuchungen manuell umgestellt werden. Das integrierte Softwaresystem, auch 'i-Support-Control' genannt, kann hier zuverlässig zu jedem Zeitpunkt die Geschwindigkeit automatisch anpassen. Durch adäquate zeitgerechte Anpassung können hier therapiebedingte Komplikationen, die aufgrund einer langfristig konstanten LVAD-Geschwindigkeit entstehen können, verhindert werden.

Die Einstellungen dieser automatischen Anpassungen sollen in dieser Arbeit untersucht und passende Grenzwerte empfohlen werden. Dabei sollen folgende Ansätze im Regelalgorithmus des i-Support-Control untersucht werden, die im Weiteren genauer beschrieben werden:

1. Vermeidung einer arteriellen Hypertonie
2. Vermeidung eines Low-Flow-Betriebs
3. Vermeidung eines Ansaugereignisses
4. Vermeidung unerwünschter Thrombusbildungen

Es wurden unterschiedliche Versuchszeiten (von 17 Sek. bis 160 Sek.) ausgewählt, um den Effekt des Controllers bis zum Ausgleich der gesetzten Zielvorgaben zu bewerten.

### **3.3 Controllersysteme**

Die Pumpe kann durch eine exakte Flussmessung die genaue Pumpendruckdifferenz ermitteln. Die ermittelte Differenz im mmHg liegt zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Ist diese zu hoch, entsteht im arteriellen System eine Hypertension. Der Hypertension Controller, kurz HC des i-Support-Control reagiert bei Überschreiten einer vorbestimmten Pumpendruckdifferenz und senkt daraufhin die Drehzahl der Pumpe. Hierbei wird eine zeitliche Mittelung der Druckdifferenz über der Pumpe, in Form von MOP, als Variable herangezogen. Damit kann die Druckdifferenz, und folglich der aortale Druck, auf ein sicheres Niveau gesenkt werden.

Sinkt die Flussrate unter ein vorbestimmtes kritisches Niveau, wird über das i-Support-System der Low Flow Controller (LFC) aktiviert. Hierbei wird ähnlich wie beim HC die Flussrate zeitlich gemittelt und diese Variable als MOQ genutzt. In einem solchen Fall erhöht der LFC die Pumpengeschwindigkeit, sodass ein vorbestimmtes sicheres und konstantes Flussvolumen durch das LVAD gehalten wird. Eine optimale Durchblutung und ein ausreichender Pumpendurchfluss können gewährleistet werden.

Im Fall eines Suction Event kann über das i-Support-System der Suction Controller (SC) aktiviert werden. Ist es zum Nullfluss gekommen, drosselt der SC die Geschwindigkeit der Pumpe unverzüglich auf ein vorbestimmtes Maß. Das Ansaugen des Myokards wird unterbrochen und die Ventrikelwand löst sich in der nächsten Füllphase wieder aus der Einlasskanüle. Dies gilt auch für ein drohendes Ansaugereignis oder auch für ein wiederkehrendes unvollständiges Ansaugen. Hier sinkt der Pumpenfluss kurzzeitig ebenfalls abrupt, jedoch nicht bis zu einem Nullfluss. Auch in diesem Fall kann der SC aktiv werden, indem die Drehzahl abgeschwächt wird, jedoch insgesamt in einem kleineren Ausmaß als beim kompletten Suction Event.

Der Speed Modulation Controller (SMC) des i-Support-Control hat die Fähigkeit, über den aktuell gemessenen Fluss das Kontraktilitätsniveau des linken Ventrikels abzuschätzen. Die automatische Anpassung der periodischen Drehzahlvariation wird auf ein vorbestimmtes Maß mit Frequenz und Amplitude der Drehzahlschwingung festgelegt. Der SMC kann je nach Kontraktilität zwischen den Schwingungsmodulen wählen.

### **3.4 Versuchsplan und Szenarien**

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es, verschiedene klinisch relevante Szenarien selbst zu entwerfen unter denen die Aktivität der einzelnen Controller untersucht und bewertet werden soll. Ziel ist es, die oben beschriebenen vorbestimmten Maße der Controller anhand von definierten Parametern zu ermitteln. Es wurde darauf Wert gelegt, dass die Szenarien so konzipiert sind, dass sie typische klinische Zustände imitieren, die bei einem\*er Patienten\*in mit implantierten LVAD auftreten können. Dazu zählen alltagsrelevante Zustandsänderungen wie die körperliche/ sportliche Betätigung der Person, oder pathologische Zustände wie eine Verschlechterung der linken Kontraktionskraft oder eine einsetzende Rechtsherzinsuffizienz. Darüber hinaus kann sich die Funktion des Herzens durch das Herzunterstützungssystem auch wieder erholen, sodass sich die Linksherzkontraktilität im Rahmen eines so genannten 'reverse remodeling' wieder verbessert. Die verwendeten Einstellungen der Stellgrößen für die einzelnen Szenarien am MCL wurden entsprechend der Literatur zusammengefügt. Die Tabelle 3-1 bis Tabelle 3-5 zeigen eine Übersicht aller Szenarien mit den entsprechenden Einstellungen am MCL und jeweiliger Umrechnung in die klinische Einheit. Um eine Controlleraktivität zu testen, blieben die Einstellungen eines Szenarios für jede Messreihe unverändert. Es ist zu bemerken, dass die Einstellungen der pulmonalen und systemischen Widerstände umgekehrt proportional zum resultierenden Widerstand im MCL sind. Je geringer die Einstellung der Stellgröße, desto höher ist also der Widerstand im MCL.

Das linksventrikuläre Volumen mit dem recht hohen Wert von 200 ml in der Kalibrierphase ergibt sich aus der Tatsache, dass sich auch die Szenarien mit gesteigerter linksventrikulärer

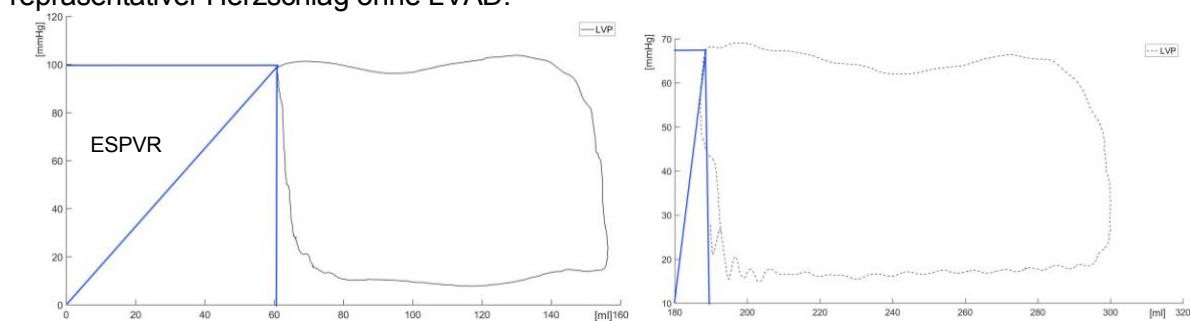
Kontraktilität am MCL besser darstellen lassen. Bei kleineren Volumina besteht die Gefahr, dass die Kolben in den Ventrikelsäulen aufgrund der gesteigerten Pumpkraft auf den Säulenboden aufschlagen.

Die Einstellungen der Werte sind immer ausgehend vom *Basisszenario*. Das *Basisszenario* ist ein\*e Patient\*in mit Linksherzinsuffizienz und implantierten LVAD. Ausgehend von diesem *Basisszenario* wurden einzelne Parameter verändert, um ein anderes Szenario zu simulieren. Die Pfeile in den Tabellen zeigen, inwieweit sich der Wert im Vergleich zum *Basisszenario* verändert: bei ↓ sinkt der Wert, bei ↑ steigt der Wert und bei — bleibt der Wert unverändert.

Basierend auf bestehenden Studien zum MCL sowie zur Hämodynamik in unterschiedlichen klinischen Situationen, wurden die Werte der Szenarien entwickelt. Die Kontraktilitäten und Widerstände im *Basisszenario* ergeben sich aus der Mittelung verschiedener Studienwerte. Im Vergleich zur physiologischen Kreislaufsituation erhöhen sich pathophysiologisch bei Linksherzinsuffizienz der systemische und pulmonale Widerstand.

Die Kontraktilitäten in mmHg/ml wurden aus der Druck-Volumen-Kurve ermittelt. Dazu wurde die Steigung einer Geraden aufgezeichnet, die vom Nullpunkt durch den Druck-Volumen-Graphen (PV-Loop) am enddiastolischen Punkt (ESP) gelegen ist. Von diesem Punkt aus kann eine Gerade zum Nullpunkt gezogen werden, deren Steigung die Kontraktilität ergibt, also die Relation zwischen endsystolischem Druck und Volumen, ESPVR. Die Ermittlung der Kontraktilität anhand der ESPVR im PV-Loop ist das Verfahren, das durch Sagawa et al. 1977 beschrieben wurde (67). Am folgenden Beispiel in Abbildung 3-3 soll die Ermittlung der Kontraktilität veranschaulicht werden.

Abbildung 3-3: PV-Loop als Beispiel einer Aufzeichnung einer durchgeführten Messung; linke Kammer, links: physiologischer Zustand, rechts: schlechte LV Kontraktilität, jeweils ein repräsentativer Herzschlag ohne LVAD.



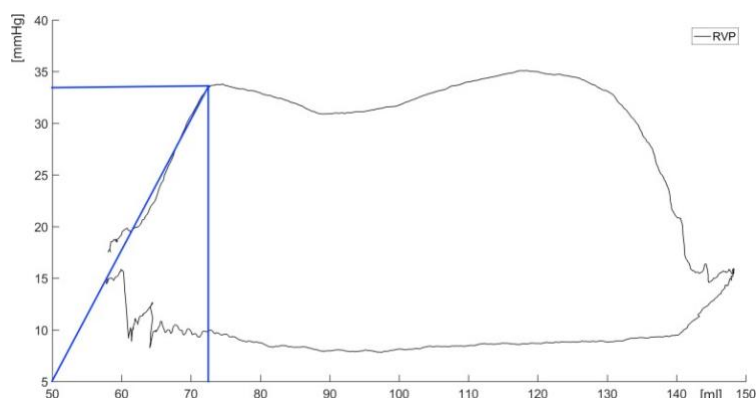
x-Achse: linkes Ventrikelvolumen in ml, y-Achse: linker Ventrikeldruck in mmHg. Eingezeichnet in blau ist die Gerade zwischen Nullpunkt und der ESPVR. Steigungsformel  $y = m \cdot x + b$ , Zur Unbekannten  $m$  umstellen:  $m = \Delta x / \Delta y$ . Graph links:  $100/60 = 1,67 \text{ mmHg/ml}$ , Graph rechts:  $66/190 = 0,34 \text{ mmHg/ml}$ .

Die Linkskontraktilität im physiologischen Zustand beträgt  $1,67 \text{ mmHg/ml}$  ( $0,13 \text{ V}$  am MCL). Das Ventrikelvolumen enddiastolisch beläuft sich auf knapp  $155 \text{ ml}$ , endsystolisch etwa  $60 \text{ ml}$ , daraus ergibt sich ein Schlagvolumen von etwa  $95 \text{ ml}$ . Am Ende der Auswurfphase weist die Kammer einen Druck von  $100 \text{ mmHg}$  auf, zu Beginn der Füllungsphase sind es  $15 \text{ mmHg}$ .

Die Linkskontraktilität im Rahmen eines sich verschlechternden linken Herzens beträgt 0,34 mmHg/ml (0,08 V am MCL). Zwischen den beiden ESPVR Punkten zwischen 0,13 V = 1,67 mmHg/ml und 0,08 V = 0,34 mmHg/ml kann nun eine Ausgleichsgerade zum Interpolieren erstellt werden. Dabei ist  $y = 26,6 \text{ mmHg}/(\text{ml} \cdot \text{Volt}) \cdot x - 1,79 \text{ mmHg}/\text{ml}$  (y: Kontraktilität in mmHg/ml, x: Stellwert in Volt). Für  $x = 0,1 \text{ V}$  beispielsweise errechnet sich eine Kontraktilität von 0,87 mmHg/ml. Alle Einstellungswerte, die zwischen 0,13 V und 0,08 V liegen, können durch diese Ausgleichsgerade ermittelt werden. Somit ergeben die Stellgrößen von 0,09 V (*Exercise Szenario*) und 0,12 V (*reverse remodeling Szenario*) eine Kontraktilität von 0,60 mmHg/ml beziehungsweise 1,40 mmHg/ml. Die anderen außerhalb dieser Ausgleichsgerade liegenden Stellgrößen werden im Folgenden prozentual abgeschätzt. Beispielsweise ist die Linkskraft mit der Stellgröße 0,07 V entsprechend mit einer Kontraktilität von 0,30 mmHg/ml zu berechnen. Berechnung mit  $0,07 \text{ V} : 0,08 \text{ V} = 0,875$ , entspricht einem prozentualen Anteil von 12 %. 12 % von den ursprünglichen 0,34 mmHg/ml bei 0,08 V sind 0,04 mmHg/ml. Somit entsprechen 0,34-0,04 mmHg/ml dem Wert von 0,30 mmHg/ml. Damit berechnen sich im *Basisszenario* für eine Stellgröße von einer LV Kraft 0,07 V die 0,30 mmHg/ml. Prozentual ist die Kontraktilität von 0,07 V = 53,9 %, ausgehend von dem physiologischen Zustand mit 0,13 V = 100 %. Bei einer Stellgröße von 0,05 V (wie im *worsened LHF Szenario*, siehe Definition in Tabelle 3-3) errechnet sich damit eine Kontraktilität von 0,21 mmHg/ml (ausgehend vom physiologischen Zustand sind es 38,4 %).

Zur Erstellung der rechtsventrikulären Kontraktilität kann der PV-Loop des physiologischen Zustands abgebildet werden. Hier zeigt sich eine Kontraktilität von 0,47 mmHg/ml bei einer Stellgröße von 0,05 V (Abbildung 3-4). Diese 0,05 V Kontraktilität wird in allen weiteren Szenarien als 100 % angenommen und die sonstigen Kontraktilitäten werden in den jeweiligen Szenarien von diesen 100 % prozentual angegeben.

Abbildung 3-4: PV-Loop als Beispiel einer Aufzeichnung einer durchgeführten Messung; rechte Kammer, physiologischer Zustand eines ausgewählten repräsentativen Herzschlags.



x-Achse: rechtes Ventrikelvolumen in ml, y-Achse: rechter Ventrikeldruck in mmHg. Eingezeichnet in blau ist die Gerade zwischen Nullpunkt und der ESPVR. Steigungsformel  $y = m \cdot x + b$ , Zur Unbekannten  $m$  umstellen:  $m = \Delta x / \Delta y = 34 / 72 = 0,47 \text{ mmHg}/\text{ml}$ .

Die Rechtskontraktilität im physiologischen Zustand beträgt 0,47 mmHg/ml (0,05 V). Das Ventrikelvolumen enddiastolisch beläuft sich auf knapp 145 ml, endsystolisch etwa 60 ml, daraus ergibt sich ein Schlagvolumen von etwa 85 ml. Zu Ende der Auswurfphase weist die Kammer einen Druck von 34 mmHg auf, zu Beginn der Füllungsphase sind es 10 mmHg.

### 3.4.1 *Basisszenario: left heart failure* (Linksherzinsuffizienz)

Zur Stellgrößeneinstellung am i-Support-Control wurden die Werte mit der Literatur abgeglichen und hier passend dem *Basisszenario* zugeordnet. Die hämodynamischen Parameter aus den Studien wurden demnach einem\*er herzinsuffizienten Patienten\*in mit LVAD Therapie verändert und angepasst.

In Tabelle 3-1 sind die oben genannten Parameter aufgelistet. Die Einstellungen, die am MCL selbst festgesetzt wurden (Zeilen: Einheit und Wert am MCL), werden in klinische Einheiten umgerechnet (Zeilen: umgerechnete Einheit und Wert der Einheit). Entsprechend dieser Werte wurden die einzelnen weiteren Szenarien moduliert.

Physiologisch liegt der pulmonale Widerstand bei 90-120 dyne/s/cm<sup>5</sup> (68). Ausführliche Werte zum Verlauf des pulmonalen Widerstandes nach LVAD Implantation kann die Studie von Houtson 2016 zeigen (25). Hier sind die Werte wie folgt: 160 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2 WU) als Mittelwert der medianen prä- und postoperativen Werte nach LVAD Implantation. Der mediane Wert vor der Operation 212,8 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2,66 WU), nach 0-6 Monaten nach Implantation beträgt 163,2 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2,04 WU), nach 7-12 Monaten sind es 164 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2,05 WU), nach 13-18 Monaten beträgt es 156,8 dyne/s/cm<sup>5</sup> (1,96 WU) und nach 19-36 Monaten LVAD-Implantation nur noch 93,6 dyne/s/cm<sup>5</sup>. Slaughter geht in seiner Veröffentlichung 2010 von einem physiologischen Wert < 4 WU aus (49). Der pulmonale Widerstand wird bei Graefe et al. (4) im Linksherzversagen und voller LVAD Unterstützung auf rechts 6,5 V und links 2,5 V gesetzt, was einen mittleren pulmonalen Druck von 15 - 17 mmHg ergibt, während ohne LVAD der Widerstand mit rechts 3 V und links 2 V, der Druck zwischen 15 und 27 mmHg, erhöht ist. In dieser Arbeit wird im *Basisszenario* ein pulmonaler Widerstand von 150 - 160 dyne/s/cm<sup>5</sup> (1,9 – 2 WU) (Stellgröße am MCL mit 3,3 V rechte Lungenhälfte und 3,3 V linke Lungenhälfte) gewählt.



Tabelle 3-1: Einstellungen der Parameter im *Basisszenario*.

Parameter	Einheit am Mock-loop	Wert am Mock-loop	Umgerechnete klinische Einheit	Wert der umgerechneten Einheit
LVKont	Volt	0,07 V	mmHg/ml	0,30 mmHg/ml (53.9 % des physiologischen Zustandes)
RVKont	Volt	0,046 V	mmHg/ml	0,43 mmHg/ml (92 % des physiologischen Zustandes)
SVR	Volt	2,4 V	dyne/s/cm <sup>5</sup> , wood units*	1500 – 1600 dyne/s/cm <sup>5</sup> , 18.7 – 20 WU*
PVR	Volt	3,3 V und 3,3 V	dyne/s/cm <sup>5</sup> , wood units*	150 – 160 dyne/s/cm <sup>5</sup> , 1.9 – 2 WU*
HR	bpm	60 bpm	Schläge pro Minute	60 Schläge pro Minute
Tsys	%	40 %		

Legende: LVKont: Kontraktilität des linken Ventrikels, RVKont: Kontraktilität des rechten Ventrikels, SVR: systemisch vaskulärer Widerstand\*, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand\*, HR: Herzrate, Tsys: prozentualer Anteil der Systolendauer.  
\* Wood units = WU, Berechnung: 80 dyne/s/cm<sup>5</sup>(Dynes) = 8 Mpa\*s/m<sup>3</sup> = 1 mmHg\*min/l (wood units, WU)

### 3.4.2 *Right heart failure Szenario (RHF):* Rechtsherzinsuffizienz

Im Vergleich zum *Basisszenario* wurde hier die Rechtsherzkontraktilität gesenkt. Erkennbar am ↓ in Tabelle 3-2 bezüglich der rechtsventrikulären Kontraktilität (69). Der erhöhte pulmonale Widerstand ist mit einem ↑ gekennzeichnet, während die anderen Parameter mit dem Zeichen — unverändert bleiben.

Tabelle 3-2: Einstellungen der Parameter beim *RHF Szenario*.

Parameter	Änderung zur Basis	Wert am Mock-loop	Wert der umgerechneten Einheit
LVKont	—	0,07 V	0,30 mmHg/ml (53.9 % des physiologischen Zustandes)
RVKont	↓	0,04 V	0,37 mmHg/ml (80 % des physiologischen Zustandes)
SVR	—	2,4 V	1500 – 1600 dyne/s/cm <sup>5</sup> , 18.7 – 20 WU
PVR	↓ (V) bzw. ↑ (dyne/s/cm <sup>5</sup> )	2,8 V und 3,0 V	175 – 180 dyne/s/cm <sup>5</sup> , 2.1 – 2.2 WU
HR	—	60 bpm	60 Schläge pro Minute
Tsys	—	40 %	

### 3.4.3 *Worsened left heart failure Szenario (worsened LHF):* niedrige linksventrikuläre Kontraktilität

Dieses Szenario spiegelt eine Annäherung (‘approach to’) an eine Situation wider, in der sich das linke Herz weiter verschlechtert. Es wurde die Kontraktilität des linken Herzens im Vergleich zum *Basisszenario* weiter verringert, sichtbar am ↓ der LVKont in Tabelle 3-3. In vivo hat die Veränderung der linksventrikulären Kraft alleine keine ausreichende Aussagekraft über ein zunehmendes Linksherzversagen. Beim Linksherzversagen spielen durchaus eine gesteigerte Herzfrequenz, ein gesteigerter systemischer und pulmonaler Widerstand ebenfalls eine entscheidende Rolle. Zur Vereinfachung dieses Szenarios und zur besseren Vergleichbarkeit wurde hier jedoch nur die Veränderungen bezüglich der linksventrikulären Kraft vorgenommen.

Tabelle 3-3: Einstellungen der Parameter bei approach to *worsened LHF Szenario*.

Parameter	Änderung zur Basis	Wert am Mock-loop	Wert der umgerechneten Einheit
LVKont	↓	0,05 V	0,21 mmHg/ml (38.5 % des physiologischen Zustandes)
RVKont	—	0,046 V	0,43 mmHg/ml (92 % des physiologischen Zustandes)
SVR	—	2,4 V	1500 – 1600 dyne/s/cm <sup>5</sup> , 18.7 – 20 WU
PVR	—	3,3 V und 3,3 V	150 – 160 dyne/s/cm <sup>5</sup> , 1.9 – 2 WU
HR	—	60 bpm	60 Schläge pro Minute
Tsys	—	40 %	

#### 3.4.4 *Reverse remodeling Szenario (RR)*: hohe linksventrikuläre Kontraktilität

Hier sollte eine Annäherung ('approach to') an ein 'reverse remodeling' gezeigt und untersucht werden. Die Kraft des linken Herzens wurde erhöht, siehe ↑ bei LVKont in der folgenden Tabelle. Zur Vereinfachung dieses Szenarios und zur besseren Vergleichbarkeit wurden hier, wie im *worsened LHF Szenario* nur die Veränderungen bezüglich der linksventrikulären Kraft vorgenommen, auch wenn sich in Realität die anderen Parameter ebenfalls verändern würden.

Tabelle 3-4: Einstellungen der Parameter bei approach to *RR Szenario*.

Parameter	Änderung zur Basis	Wert am Mock-loop	Wert der umgerechneten Einheit
LVKont	↑	0,12 V	1,40 mmHg/ml (92 % des physiologischen Zustandes)
RVKont	—	0,046 V	0,43 mmHg/ml (92 % des physiologischen Zustandes)
SVR	—	2,4 V	1500 – 1600 dyne/s/cm <sup>5</sup> , 18.7 – 20 WU
PVR	—	3,3 V und 3,3 V	150 – 160 dyne/s/cm <sup>5</sup> , 1.9 – 2 WU
HR	—	60 bpm	60 Schläge pro Minute
Tsys	—	40 %	

#### 3.4.5 *Exercise Szenario*: Sport

Im *Exercise Szenario* wurden im Vergleich zum *Basisszenario* beide Kammerkontraktilitäten sowie die Herzrate erhöht, der pulmonale und systemische Widerstand gesenkt und die Systolendauer verlängert (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Einstellungen der Parameter beim *Exercise Szenario*.

Parameter	Änderung zur Basis	Wert am Mock-loop	Wert der umgerechneten Einheit
LVKont	↑	0,09 V	0,60 mmHg/ml (69.2 % des physiologischen Zustandes)
RVKont	↑	0,048 V	0,45 mmHg/ml (96 % des physiologischen Zustandes)
SVR	↑ (V), ↓ (dyne/s/cm <sup>5</sup> )	3,5 V	775 – 785 dyne/s/cm <sup>5</sup> , 9.7 – 9.8 WU
PVR	↑ (V), ↓ (dyne/s/cm <sup>5</sup> )	4,5 V und 4,5 V	115 dyne/s/cm <sup>5</sup> , 1.4 WU
HR	↑	70 bpm	70 Schläge pro Minute
Tsys	↑	50%	

### 3.5 Die zu bewertenden Parameter und Einstellungen der Controller

Die Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-10 zeigen, welche Parameter bei den einzelnen Controllern zu bewerten sind.

Zu differenzieren sind die Controller-Adjektive 'eingeschaltet' und 'aktiv'. Die Controller wurden nacheinander in den einzelnen Szenarien eingeschaltet. Somit kann explizit ein Controller in seiner Aktivität untersucht werden. Die anderen Controller sind währenddessen nicht eingeschaltet. Dies bedeutet aber auch, dass es im Versuch zu einem gegenläufigen event kommen könnte, ohne dass der jeweilige Controller aktiv wird, da dieser zurzeit nicht eingeschaltet und damit nicht untersucht ist. Beispielsweise könnte es in einem Szenario mit Untersuchung des HC zu einem Low Flow Event kommen. In der Untersuchung ist aber nur der HC eingeschaltet, sodass das Low Flow Event weiterbestehen würde, ohne dass der LFC aktiv wird, da dieser in der Messung nicht eingeschaltet ist. Nur im *Basisszenario* wurden Versuche durchgeführt, bei denen gleichzeitig zwei Controller eingeschaltet waren (der SC mit jeweils dem HC und LFC). Die Interaktion zwischen HC und LFC wurde auch getestet, ist jedoch aufgrund von Programmierungsfehlern und Artefakten nicht auswertbar. Erst bei Weiterentwicklung der Software kann die Interaktion erneut untersucht werden. Die getätigten experimentellen Untersuchungen des SMC im *Basisszenario* sind nicht Inhalt dieser Dissertation.

#### 3.5.1 Globale Parameter des LVADs

Um allgemeine Grenzen der LVAD Pumpe festzulegen, bedarf es globaler Grenzwerte. Ab einer gewissen Drehzahl im unteren Bereich ist die Blutversorgung des Körpers durch das LVAD nicht länger gewährleistet und ein Low Flow Event tritt ein. So verhält es sich auch mit einer oberen LVAD Druckdifferenz-Grenze. Drehzahlen über diesem Druckgrenzwert würden eine Komplikation, wie ein Hypertension oder Suction Event, auslösen. In den verschiedenen Versuchsreihen wurde die ursprüngliche Therapiedrehzahl so stark verändert bis ein Ereignis wie eine Hypertension oder ein Low Flow detektiert wurde. Daraus erschließt sich ein Therapiedrehzahlbereich, der möglichst komplikationslos ist und ohne Controller Aktivierung

möglich ist. Der maximale Drehzahlbereich soll werkseitig festgelegt werden, der Arzt/die Ärztin hat noch die Möglichkeit innerhalb dieses Bereiches die erlaubte Drehzahlabweichung individuell für den/die Patienten\*in festzulegen. In der folgenden Tabelle sind die zu bewertenden globalen Parameter erklärt.

Tabelle 3-6: globale Parameter des LVADs mit dazugehöriger Einheit und Beschreibung.

Parameter	Einheit	Einstellbar durch Arzt/Ärztin oder werkseitig	Kommentar/ Beschreibung
Erlaubte Drehzahlabweichung nach oben und nach unten von der Therapiedrehzahl	1/min	Arzt/Ärztin	Dies definiert die Abweichung bei einem Event, die der Arzt/die Ärztin erlaubt und in diesem Rahmen kann die Pumpe die Drehzahl alleine festlegen.
Werkseitig festgelegte maximale Drehzahlabweichung von der Therapiedrehzahl	1/min	werkseitig	Die erlaubte Drehzahlabweichung sollte nicht zu groß sein, damit der Arzt/die Ärztin eine sinnvolle Therapiedrehzahl festlegt.
Oberster maximaler Drehzahlwert	1/min	werkseitig	Max. Drehzahl, die für das LVAD möglich ist.
Unterster minimaler Drehzahlwert	1/min	werkseitig	Min. Drehzahl, die für das LVAD möglich ist.

### 3.5.2 Einstellungen HC

Der HC hat die Aufgabe, einen Hypertonus zu unterbinden. Welche Werte für die Arbeit relevant sind zeigt die nachstehende Tabelle.

Tabelle 3-7: Parameter des HC mit dazugehöriger Einheit und Beschreibung.

Parameter	Einheit	Einstellbar durch Arzt/Ärztin oder werkseitig	Kommentar/ Beschreibung
Grenze für erzeugte Druckdifferenz zwischen Aorta und linkem Ventrikel	mmHg	Arzt/Ärztin	Dieser Wert muss berechnet werden, aus abgeschätzter Druckdifferenz über dem Pumpenkörper plus dem abgeschätzten Druckabfall über der Gefäßprothese.
Senkungsrate Drehzahl	(1/min)/s	werkseitig	Maß, wie schnell die Drehzahl bei einem Hypertension Event sinkt.
Steigerungsrate Drehzahl Rückgang Therapiedrehzahl	(1/min)/s	werkseitig	Maß, wie schnell die Drehzahl wieder auf die Therapiedrehzahl zurückgeführt wird. Das gilt auch für den Fall, dass der Arzt/die Ärztin den HC deaktiviert und das LVAD muss mit dieser Steigerungsrate die Therapiedrehzahl erreichen.

Um die Druckdifferenz auszuwählen wurde zuvor die Literatur entsprechend verglichen. Lampert et al. und Bennett et al. empfehlen, dass ein MAP von 80 mmHg nicht überschritten

werden sollte (27, 70). Slaughter et al. empfiehlt einen Wert zwischen 70-80 mmHg, ohne Überschreitung eines maximalen Wertes von 90 mmHg (49). Wilson et al. gibt eine Differenz zwischen 70 und 90 mmHg an (71). In einer Studie von Pauls wird ein Differenzdruck von 78 mmHg angegeben (58). Die Normwerte für den mittleren arteriellen Druck ohne LVAD sind je nach Literatur ebenfalls unterschiedlich. In mancher Literatur liegt der MAP zwischen 80 und 120 mmHg (66) oder auch zwischen 70 und 105 mmHg. Im Anästhesiebuch von Fink et al. ist ein Normwert bei >18-Jährigen von 90 mmHg angegeben (67). Für die Versuche wurde daher eine Druckdifferenz von 80 mmHg gewählt.

### 3.5.3 Einstellungen LFC

Ein weiterer Controller ist der LFC. Dieser wird aktiv, wenn der Fluss, angegeben in l/min, durch das LVAD eine bestimmte Grenze unterschreitet. Damit es nicht erneut zu einem Low Flow Event kommt, soll zusätzlich eine Art 'Puffer' eingebaut werden. Dieser Puffer ist ein Sicherheitsabstand in l/min der notwendig ist, um die Grenze zum Low Flow nicht zu erreichen. Dabei sind die Flussangaben immer im zeitlichen Mittel, in der Systole wurde instantan mehr Fluss und in der Diastole weniger Fluss vorhanden sein. Daher wird der Grenzwert l/min zeitlich gemittelt. Ebenso wie beim HC sollen in dieser Arbeit die geeignete Steigungs- sowie Senkungsrate ermittelt werden. Dabei steigert der Low Flow Controller in einer gewissen Rate (1/min)/s beziehungsweise rpm/s die Drehzahl und kann nach dem event die Drehzahl in einer gewissen Rate wieder auf die Ausgangstherapiedrehzahl zurück setzen. Im Ergebnisteil werden die verschiedenen Steigerungs- und Senkungsraten, mit Beurteilung in Hinblick auf die hämodynamische Stabilität des/der Patienten\*in, dokumentiert.

Das gesunde Herz pumpt im Durchschnitt ungefähr 5 l/min, abhängig von der Körpergröße, dem Gewicht und dem Aktivitätsstatus (8). Scandroglio legt die Grenze für ein Low Flow event bei 2 l/min fest (72). Slaughter et al. sowie Russell et al. empfehlen bei einem Fluss unter 3 l/min eine Antikoagulation, um eine Pumpenthrombose zu vermeiden (49, 51). Antaki et al. empfiehlt einen cardiac output (CO) von 3-6 l/min, je nach Größe des/der Patienten\*in (73). Generelle Low Flow-Raten sind in der Literatur mit einem CO <35 ml/m<sup>2</sup> angegeben, was bei einer Herzrate von 60 bpm entsprechend 2,1 l/min sind (74, 75) und dem in dieser Dissertation vorgeschlagenen Grenzwert von minimal 2 l/min entspricht.

Tabelle 3-8: Parameter des Low Flow Controllers mit dazugehöriger Einheit und Beschreibung.

Parameter	Einheit	Einstellbar durch Arzt/Ärztin oder werkseitig	Kommentar/ Beschreibung
Grenze für Low Flow	l/min	Arzt/Ärztin	Wenn der Controller diesen Wert als Mittelfluss feststellt, aktiviert er den Low Flow Controller.
Sicherheitsabstand Fluss von der Grenze Low Flow	l/min	Arzt/Ärztin	Ab dieser Steigerung des Flusses nach einem Low Flow event wird die Drehzahl nicht weiter gesteigert.
Steigerungsrate Drehzahl	(1/min)/s	werkseitig	Maß, wie schnell die Drehzahl bei einem Low Flow event steigt.
Senkungsrate Drehzahl Rückgang Therapiedrehzahl	(1/min)/s	werkseitig	Maß, wie schnell die Drehzahl wieder auf die Therapiedrehzahl zurückgeführt wird. Das gilt auch für den Fall, dass der Arzt/die Ärztin den Low Flow Controller deaktiviert und das LVAD muss mit dieser Steigerungsrate die Therapiedrehzahl erreichen.

#### 3.5.4 Einstellungen SC

Einstellbar bei SC Aktivität ist die maximale Drehzahlabenkung, die es dem SC erlaubt, die Umdrehungen zu senken. Darüber hinaus ist die Flussratenänderung, gemessen in (l/min)/s, relevant für die Aktivität des SC. Der SC wird durch das Ansaugen einer Membran aktiv, die Membran stellt das Myokard dar. Durch Drehzahlsenkung lässt der Sog auf die Membran nach und die Membran kann sich lösen und der Flusssensor misst den Fluss durch das LVAD. Sollte dieser abrupt abnehmen, kann dies durch den Sensor als Flussveränderung ausgerechnet werden und falls nötig, findet über das i-Support-Control eine SC Aktivierung statt. Tabelle 3-9 listet die zu untersuchenden SC Einstellungen mit entsprechender Einheit und Erklärung auf.

Tabelle 3-9: Parameter des SC mit dazugehöriger Einheit und Beschreibung.

Parameter	Einheit	Einstellbar durch Arzt/Ärztin oder werkseitig	Kommentar/ Beschreibung
Drehzahlabenkung Full Suction	1/min	werkseitig	Wenn der Controller ein volles Ansaugen des Ventrikels in die Einlasskanüle bemerkt, wird die Drehzahl um diesen Wert gesenkt.
Grenzwert (trigger) Erkennung Full Suction anhand flow gradient	(l/min)/s	werkseitig	Bei einem vollen Ansaugereignis sinkt sehr schnell die gemessene Flussrate. Je nach Schnelligkeit des Absinkens kann somit ein Ansaugereignis detektiert und von natürlichen Änderungen der Flussraten während eines Herzschlages unterschieden werden.
Senkungsrate Full Suction	(1/min)/s	werkseitig	Um diese Rate soll die Drehzahl gesenkt werden, wenn ein Suction Event auftritt.
Steigerungsrate Drehzahl Rückgang Therapiedrehzahl	(1/min)/s	werkseitig	Maß, wie schnell die Drehzahl wieder auf die Therapiedrehzahl zurückgeführt wird. Das gilt auch für den Fall, dass der Arzt/die Ärztin den SC deaktiviert und das LVAD muss mit dieser Steigerungsrate die Therapiedrehzahl erreichen.
Zeitabstand Test Rückgang Therapiedrehzahl	h	werkseitig	Wenn der SC eine veränderte Drehzahl eingestellt hat, wird nach einem Zeitabstand versucht, wieder auf die vom Arzt/von der Ärztin eingestellte Therapiedrehzahl zurückzugehen.
Sicherheitsabstand Drehzahl von der Suction Auftretensdrehzahl	1/min	werkseitig	Wenn Suction festgestellt ist, sinkt die Drehzahl kontinuierlich auf einen Wert mit diesem Sicherheitsabstand zu der Drehzahl bei der Suction auftrat.

### 3.5.5 Einstellungen SMC

Die Werte, die bezüglich des SMC untersucht werden sollen, beziehen sich auf den Grad der Unterstützung des SMC zum 'Auswaschen' des LVAD-Systems. Das Auswaschen kann einer Thrombusbildung in der Pumpe vorbeugen. Anhand des Durchflusses durch das LVAD soll festgelegt werden, ob es sich gerade um eine niedrige, herzeigene Kontraktion handelt, die viel Unterstützung des SMC benötigt, oder die durch hohe Eigenkontraktion nur eine geringe Unterstützung beim Auswaschen beansprucht. Das Auswaschen wird durch eine Amplitude bestimmt, um die sich die Drehzahl periodisch variiert.

Shiose et al. hat die speed modulation an einem total artificial heart (76) untersucht. Eine Bandbreite von  $\pm 650$  rpm bei einer mittleren Drehzahl von 2600 rpm geht ohne Kompromittierung des Pumpenflusses und des aortalen Drucks einher (69). In der Studie von Soucy et al. 2015 sind unterschiedliche Pumpenamplituden genannt. Eine geringe

Schwingungsamplitude liegt hier bei  $\pm 25\%$  der Ursprungsdrehzahl (Beispiel: 3200 rpm, mit Schwingungsamplitude von  $\pm 800$  rpm). Eine hohe Amplitude SMC liegt bei  $\pm 38\%$  der Therapiedrehzahl (Beispiel 2900 rpm, mit Amplitude von  $\pm 1100$  rpm) (77). Die Masterarbeit von M.S. Ising beschäftigt sich mit den notwendigen Amplituden-Ebenen, die je nach Eigenkraft des Herzens zur Auswaschung notwendig sind. Dabei nennt er drei Amplitudenebenen für eine schwache, eine moderate und eine starke Eigenleistung jeweils mit partieller und hoher LVAD-Unterstützung. Die Amplituden eines LVAD Systems bei halber Unterstützung sind 1 l/min, 2 l/min und 4 l/min für eine kleine, mittlere und große Pulsatilität. Die Amplituden für ein LVAD mit vollem Unterstützungsmodus sind 1 l/min, 4,5 l/min und 9 l/min bei kleiner, mittlerer und großer Pulsatilität (65). In dieser Arbeit sind nur zwei Amplitudenebenen als Unterstützungsvarianten gewählt worden.

Die folgende Tabelle beschreibt die zu untersuchenden Parameter des SMC.

Tabelle 3-10: Parameter des SMC mit dazugehöriger Einheit und Beschreibung.

Parameter	Einheit	Einstellbar durch Arzt/Ärztin oder werkseitig	Kommentar/ Beschreibung
Testintervall Korrektheit aktuelle Speed Modulation	d	werkseitig	Die Kontraktilität des LV und somit das Auswaschen der Pumpe und des LV selber durch den Herzzyklus kann über der Zeit variieren. Ob die aktuell eingestellte Drehzahlmodulation zu der aktuellen Kontraktilität passt, wird in diesem Zeitintervall überprüft.
Pumpenfluss- Amplitude als Maß für hohe Kontraktilität	l/min	werkseitig	Wenn die Kontraktilität des LV hoch ist, hat der Fluss durch das LVAD eine hohe Variation während eines Herzschlages. Ist die Flussamplitude größer als dieser Wert, wird die Drehzahlsollkurve für hohe Kontraktilität im weiteren Verlauf benutzt.
Pumpenfluss- Amplitude als Maß für geringe Kontraktilität	l/min	werkseitig	Wenn die Kontraktilität des LV klein ist, hat der Fluss durch das LVAD eine geringe Variation während eines Herzschlages. Ist die Flussamplitude kleiner als dieser Wert, wird die Drehzahlsollkurve für geringe Kontraktilität im weiteren Verlauf benutzt.



## 4 Ergebnisse

Insgesamt gibt es fünf Szenarien in dieser Arbeit. Diese unterteilen sich in *Basisszenario*, *RHF* (Rechtsherzversagen), *worsened LHF* (sinkende linksventrikulärer Kraft), *RR* (steigende linksventrikulärer Kraft) und *Exercise* (Sportszenario). Die verschiedenen Szenarien werden anhand von Mittelwerten (Tabelle 4-1) der einzelnen Parameter begutachtet. Die Mittelwerte umfassen verschiedene Drücke sowie Volumenflüsse innerhalb des MCL. Die Drücke und Volumenmittelwerte der Tabelle ergeben sich aus dem mittleren aortalen Druck (MAP), dem pulmonalen Fluss (PaQ), dem mittleren Druck vom linken und rechten Vorhof sowie Ventrikel, der mittleren Druckdifferenz über dem LVAD (MOP) und dem mittleren Fluss im LVAD (MOQ).

Tabelle 4-1: Überblick über die quantitativen Ergebnisse bezüglich Druck sowie Volumen für die Szenarien.

	MAP (mmHg)	CO/(PaQ) (l/min)	MPAP (mmHg)	MLAP (mmHg)	MLVP (mmHg)	MRAP (mmHg)	MRVP (mmHg)	MOP LVAD (mmHg)	MOQ LVAD (l/min)
Physiologischer Zustand	98,46	5,33	15,11	9,48	44,77	7,82	11,22	-	-
<i>Basisszenario</i>	76,11	3,79	25,02	17,64	30,61	5,28	11,66	64,94	3,30
<i>RHF</i>	71,44	3,54	22,18	14,83	27,95	15,22	17,79	55,72	2,50
<i>worsened LHF</i>	67,74	3,65	23,65	16,79	25,48	4,72	10,61	64,93	3,65
<i>RR</i>	97,25	4,34	22,09	12,65	40,14	6,20	11,86	69,72	2,13
<i>Exercise</i>	75,42	5,73	26,55	18,91	36,99	13,76	19,34	63,14	3,60

*Physiologischer Zustand, ohne LVAD: LV 1,89 mmHg/ml (0,148 V), RV 0,47 mmHg/ml (0,05 V), PVR 84 dyne/s/cm<sup>5</sup> (5/5 V) und SVR 1386 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2,74 V), Standardabweichungen: MAP 0,52, CO 0,06, MPAP 0,15, MLAP 0,06, MLVP 1,40, MRAP 0,03, MRVP 0,27*

*Basisszenario/ LHF, 2000 rpm: LV 0,30 mmHg/ml / 54% (0,07 V), RV 0,46 mmHg/ml / 92% (0,046 V), PVR 155 dyne/s/cm<sup>5</sup> (3,3/3,3 V), SVR 1528 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2,4 V), Standardabweichungen: MAP 0,19, CO 0,09, MPAP 0,11, MLAP 0,02, MLVP 0,63, MRAP 0,02, MRVP 0,34, MOP 0,25, MOQ 0,03*

*RHF, 2000 rpm, Drehzahl nach wenigen Sekunden um -220 rpm: LV 0,30 mmHg/ml / 54% (0,07 V), RV 0,37 mmHg/ml / 80% (0,04 V), PVR 164 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2,8/3,0 V), SVR 1388 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2,4 V), Standardabweichungen: MAP 2,33, CO 0,09, MPAP 0,12, MLAP 0,32, MLVP 0,68, MRAP 0,08, MRVP 0,20, MOP 5,30, MOQ 0,31*

*worsened LHF, 2000 rpm: LV 0,21 mmHg/ml / 39% (0,05 V), RV 0,46 mmHg/ml / 92% (0,046 V), PVR 149 dyne/s/cm<sup>5</sup> (3,3/3,3 V), SVR 1441 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2,4 V), Standardabweichungen: MAP 0,15, CO 0,11, MPAP 0,10, MLAP 0,06, MLVP 0,48, MRAP 0,03, MRVP 0,33, MOP 0,20, MOQ 0,02*

*RR, 2000 rpm: LV 1,40 mmHg/ml / 92% (0,12 V), RV 0,46 mmHg/ml / 92% (0,046 V), PVR 173 dyne/s/cm<sup>5</sup> (3,3/3,3 V), SVR 1722 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2,4 V), Standardabweichungen: MAP 0,47, CO 0,10, MPAP 0,13, MLAP 0,03, MLVP 1,13, MRAP 0,02, MRVP 0,32, MOP 0,51, MOQ 0,05*

*Exercise, 2000 rpm: LV 0,60 mmHg/ml / 70% (0,09 V), RV 0,45 mmHg/ml / 96% (0,048 V), PVR 108 dyne/s/cm<sup>5</sup> (4,5/4,5 V), SVR 917 dyne/s/cm<sup>5</sup> (3,5 V), Standardabweichungen: MAP 3,32, CO 0,29, MPAP 0,65, MLAP 0,94, MLVP 1,45, MRAP 0,35, MRVP 0,29, MOP 0,41, MOQ 0,12*

*MAP: mittlerer aortaler Pressure (Druck), CO: cardiac output (Herzzeitvolumen), MPAP: mittlerer pulmonal arterieller Pressure (Druck), MLAP: mittlerer links arterieller Pressure (Druck), MLVP: mittlerer links ventrikulärer Pressure (Druck), MRAP: mittlerer rechts arterieller Pressure (Druck), MRVP: mittlerer rechts ventrikulärer Pressure (Druck), MOP LVAD: mittlerer Pressure (Druck) durch das LVAD, MOQ LVAD: mittlerer Fluss durch das LVAD.*

Der erste zu vergleichende Wert ist der MAP. Im *RR Szenario* ist der MAP am höchsten, da hier die höchste linksventrikuläre (LV) Kraft wirkt. Bei hoher LV Kraft wird ein hohes Volumen gepumpt, sodass dementsprechend das gepumpte HZV im *RR* mit 4,34 l/min hoch ist. Der CO im *Exercise Szenario* ist jedoch mit 5,73 l/min am höchsten, da hier neben der hohen LV Kraft auch die pulmonalen und systemischen Gegendrücke des Gefäßsystems abnehmen und das

Herz somit gegen einen geringeren Druck arbeiten muss. Im physiologischen Zustand ist mit einem CO von ca. 5 l/min zu rechnen.

Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt den Zusammenhang zwischen Füllung und Auswurfvolumen. Dies bedeutet kurz, je mehr Volumen und Wandspannung vorhanden sind, desto mehr Auswurf ist zu erwarten. Insgesamt kann hier auch das Ergebnis des Frank-Starling-Mechanismus erzielt werden. Der Frank-Starling-Mechanismus selbst kann nicht exakt imitiert werden, da die unbeweglichen Säulen des MCL diesen nicht aufweisen. Das Ergebnis lässt sich aber in den Versuchen ansatzweise wiederfinden. Bei steigender linksventrikulärer Kraft wird auch der CO größer. Der CO kann am PaQ bemessen werden. Der pulmonale Fluss geht ohne große Schwankungen und mit geringsten Verlusten der gesamten Volumenmasse einher. Die Kraft des linken Herzens sowie die LVAD-Pumpleistung ergänzen sich, sodass die Blutmenge bei schwacher Herzleistung wie im *worsened LHF* und *RHF* am geringsten ist und bei starker Herzleistung wie beim *RR* oder *Exercise* ansteigt.

Zwischen dem mittleren pulmonal arteriellen Druck (MPAP) und dem HZV besteht ein linearer Zusammenhang. Daher zeigt sich im *Exercise Szenario* bei gesteigertem HZV auch, dass der MPAP mit 26,55 mmHg im Vergleich zu den anderen Szenarien am höchsten ist. Entgegengesetzt dazu ist beim *RHF* der MPAP mit 22,18 mmHg deutlich geringer, da das Volumen, das das 'schwache' rechte Herz pumpen kann, gering ist. Zwei weitere zu bewertende Parameter sind der Druck im linken Vorhof und der Druck im linken Ventrikel. Bei steigender linksventrikulärer Kraft sinkt der Druck im linken Vorhof. Im Beispiel des *RR* bringt die hohe linksventrikuläre Kontraktionskraft Entlastung für den linken Vorhof. Darüber hinaus ist der Druck des linken Vorhofs ebenfalls gering im Rahmen des *RHF*, dieses lässt sich aus der Tatsache erklären, dass bei unzureichender Pumpleistung des rechten Herzens deutlich weniger Volumen in den Pulmonalkreislauf gepumpt wird und damit deutlich weniger Druck im linken Herzen ankommt. Der Vorhofdruck links ist im Falle des *Exercise Szenario* am höchsten, was sich aus einem hohen Volumenumsatz mit erhöhter Wandspannung ergibt. Am geringsten ist der linksventrikuläre Druck, wenn die Linksherzkraft im Rahmen des *worsened LHF* abnimmt (auf 25,48 mmHg). Steigt die LV Kraft, so nimmt auch der Druck im Ventrikel zu, wie beim *RR* bis auf einen Wert von 40,14 mmHg. Somit zeigt sich in der Vergleichsanalyse zwischen linkem Vorhof- und linkem Ventrikeldruck, dass im Rahmen des *RR* die Werte gegenläufig sind. Durch hohe linksventrikuläre Kraft wird der linke Vorhof entlastet, sodass es dort zu einem relativ geringen Druck kommt. Im Vergleich zu den anderen Szenarien ist jedoch durch diese hohe Kammerkraft der Ventrikeldruck im *RR* am höchsten.

Der größte Druck im rechten Vorhof entsteht, wenn die rechtsventrikuläre Kontraktilität verhältnismäßig schlecht ist, wie beim *RHF*. Ebenso verhält es sich mit dem Druck im rechten Ventrikel, wobei noch mehr Druck entsteht, wenn wie im *Exercise Szenario* durch beidseitige Kraftsteigerung und Widerstandssenkung ein höheres Volumen mit mehr Druck gepumpt

werden kann. Schlussendlich steigt der Druck durch das LVAD, wenn die Kontraktionskräfte der Ventrikel größer werden, im gleichen Zuge nimmt der Fluss durch das LVAD bei höher werdender Ventrikelkraft ab. Durch höhere Ventrikelkräfte können größere Volumenmengen auch durch die eigentlichen Herzklappen gepumpt werden.

Eine Übersicht über die empfohlenen globalen Parameterwerte ist in der aufgeführten Tabelle 4-2 ersichtlich. Den behandelnden Ärzten\*innen sollte genügend Freiraum für die Einstellung des LVAD-Systems gegeben werden. Jedoch sollte klar sein, dass eine Drehzahl von 1500 rpm im Normalfall bei einem\*er herzschwachen Patienten\*in ziemlich sicher zu einem Low Flow Event führt. Würde das LVAD System im *Basisszenario* dauerhaft auf eine Drehzahl von 1600 rpm oder weniger eingestellt, wäre anhaltend der LFC aktiv, da sonst ein LVAD-Fluss von 2 l/min nicht aufrechterhalten werden kann. Demzufolge wäre eine Therapiedrehzahleinstellung von 1600 rpm deutlich zu gering.

Diese niedrigen möglichen Drehzahlen werden womöglich erst relevant, wenn es zu einer weiteren Verschlechterung der Kontraktionskraft (worsened LFH) gekommen ist. Ebenso ist die obere Grenze mit 2500 rpm als grundlegende Therapiedrehzahl zu hoch und wird nur notwendig, wenn bei ausreichendem Volumenstatus und sich verbessernder linksventrikulärer Kontraktilität (reverse remodeling) eine höhere LVAD-Unterstützung notwendig wird, um den Fluss durch das LVAD aufrecht zu erhalten.

Tabelle 4-2: Vorgeschlagene globale Werte für die Laborpumpe.

Parameter	Einheit	Einstellbar durch Arzt/Ärztin oder werkseitig
Erlaubte Drehzahlabweichung nach oben und nach unten von der Therapiedrehzahl	500 1/min	Arzt/Ärztin
Werkseitig festgelegte maximale Drehzahlabweichung von der Therapiedrehzahl	800 1/min	werkseitig
Oberster maximaler Drehzahlwert	2700 1/min	werkseitig
Unterster maximaler Drehzahlwert	1500 1/min	werkseitig

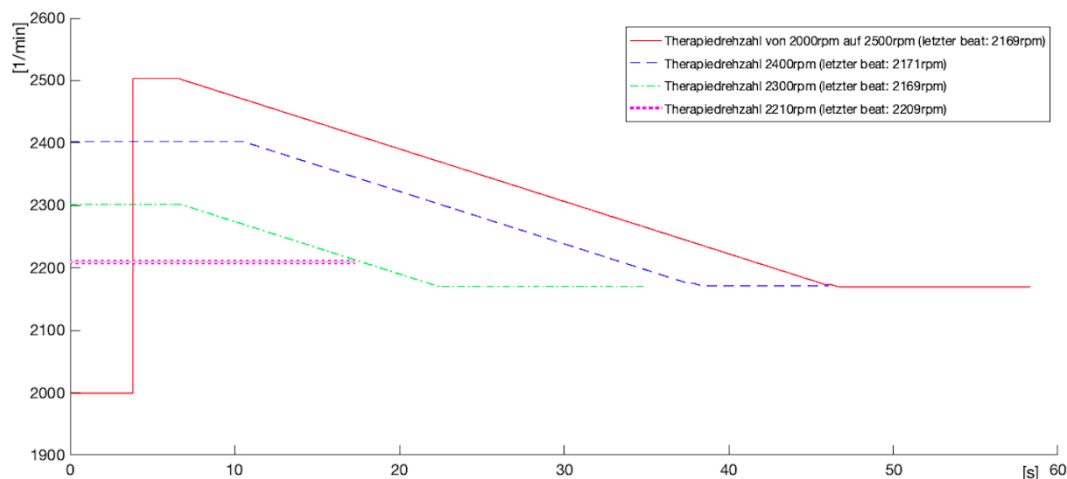
#### 4.1 Hypertension Controller

Im Folgenden werden Versuchsserien beschrieben, in denen vorrangig die Aktivität des HCs genauer verstanden werden soll. Hier geht es weniger um die genaue Bestimmung der Druckdifferenz zwischen der linken Kammer und der Aorta, als um die eigentliche Aktivitätsbewertung des Controllers. Dabei werden exemplarisch vier Versuchsserien vorgestellt. In der ersten Versuchsserie wird das *Basisszenario* im Rahmen der HC Aktivität genauer betrachtet (4.1.1) und in der zweiten Serie das *RHF* (4.1.2). Der dritte Versuchsaufbau zeigt die Aktivität des HC sofern das *worsened LHF Szenario* eintritt (4.1.3). Zum Schluss werden alle fünf Szenarien in einer Serie miteinander verglichen (4.1.4).

#### 4.1.1 HC und *Basisszenario*

Im *Basisszenario* sind die Einstellungen wie in Tabelle 3-1 vorgenommen worden. Um ein Hypertension Event auszulösen, ist die Drehzahl von 2000 rpm auf 2500 rpm (1. Versuch) erhöht worden und in den folgenden Versuchen direkt als Therapiedrehzahl auf 2400 rpm (2. Versuch), 2300 rpm (3. Versuch) und 2210 rpm (4. Versuch) gesetzt worden. Das obere M $\Delta$ P-Limit ist auf 80 mmHg festgelegt worden. Die Senkungsrate beim Hypertension Event sowie die Steigerungsrate nach einem Hypertension Event beträgt 8,4 rpm/s. Im folgenden Graphen wird deutlich, wie der HC die Drehzahl nach dem Hypertension Event senkt.

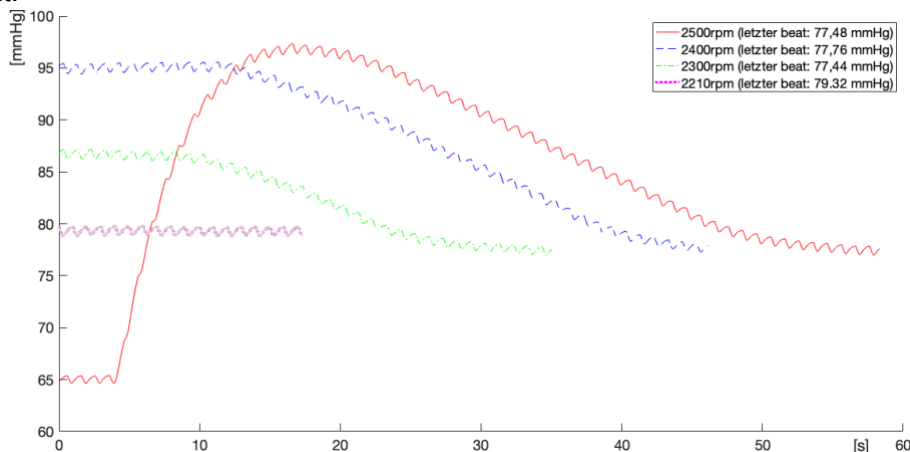
Abbildung 4-1: Graph zur Drehzahländerung der *Basisszenario*-Versuche bei HC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Umdrehungen pro Minute, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von anfänglichen 2000 rpm danach manuelle Steigerung auf 2500 rpm (erster beat: 2001 rpm, nach 4 Sec: 2500 rpm, letzter beat: 2169 rpm, Mittelwert: 2287 rpm), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2400 rpm (erster beat: 2402 rpm, letzter beat: 2171 rpm, Mittelwert: 2292 rpm), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2300 rpm (erster beat: 2300 rpm, letzter beat: 2169 rpm, Mittelwert: 2224 rpm), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2210 rpm (erster beat: 2209 rpm, letzter beat: 2209 rpm, Mittelwert: 2209 rpm).

Im Graph wird deutlich, dass die Enddrehzahlen nach dem Hypertension Event unabhängig von der eingestellten Drehzahlabweichung sind. Im 1. – 4. Versuch belaufen sich die Werte trotz unterschiedlicher rpm Erhöhung am Ende des Versuches auf ca. 2170 rpm. Im Falle des letzten Versuches wird mit einer Drehzahl von 2210 rpm kein Hypertension Event von mehr als 80 mmHg ausgelöst. Dies passt zur Pumpenkennlinie wie in Abbildung 2-8 dargestellt.

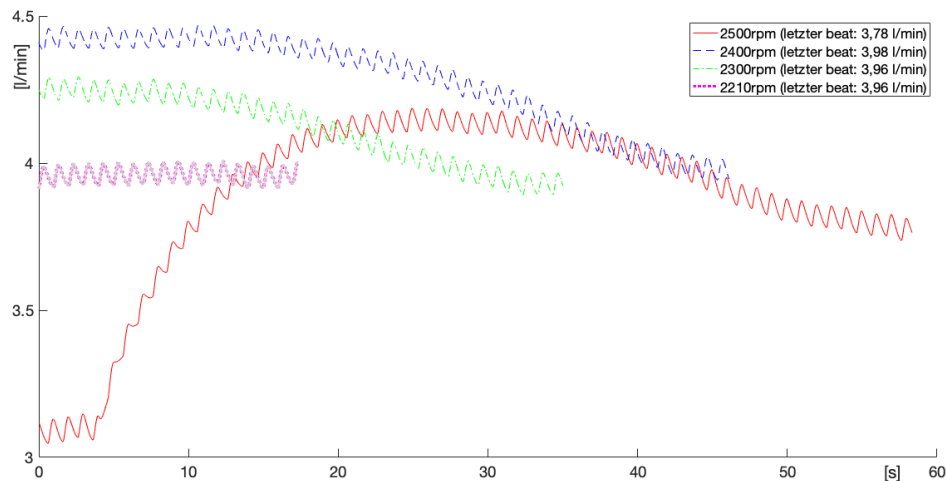
Abbildung 4-2: Graph zur Druckdifferenzänderung der *Basisszenario*-Versuche bei HC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Druckdifferenz in mmHg, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von anfänglichen 2000 rpm danach 2500 rpm (erster beat: 65,07 mmHg, höchster Punkt (beat 18): 96,79 mmHg, letzter beat: 77,48 mmHg, Mittelwert: 85,15 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2400 rpm (erster beat: 95,08 mmHg, letzter beat: 77,76 mmHg, Mittelwert: 88,32 mmHg), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2300 rpm (erster beat: 86,81 mmHg, letzter beat: 77,44 mmHg, Mittelwert: 82,48 mmHg), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2210rpm (erster beat: 79,31 mmHg, letzter beat: 79,33 mmHg, Mittelwert: 79,32 mmHg).

In Abbildung 4-2 kann gezeigt werden, dass im 4. Versuch das obere MOP-Limit von 80 mmHg nicht überschritten wird, während in den anderen Versuchen eine Druckdifferenz von 87-97 mmHg entsteht. Bei knapp 25 s kann bei geringster Drehzahlerhöhung von 300 rpm, wie an der grünen Linie zu erkennen, das Hypertension Event beendet werden. Bei höherer Abweichung um +400 rpm (blaue Linie) und +500 rpm (rote Linie), wie in den ersten beiden Versuchen, dauert es bis zu 40 beziehungsweise 50 Sekunden bis das Hypertension Event ausgelöst wird. Bei einer ursprünglichen Drehzahl von 2000 rpm werden ca. 3,1 l/min gefördert, siehe rote Linie zu Beginn des Versuches (Abbildung 4-3). Sofern die Drehzahlen wie im 2. – 4. Versuch bereits zu Versuchsbeginn erhöht sind, ist auch zu Beginn ein deutlich höherer Volumenfluss als bei 2000 rpm vorhanden. Bei einer Drehzahl von 2500 rpm werden knapp 4,5 l/min gefördert. Nach HC-Aktivität unterschreitet der Volumenfluss den Wert von 3,78 l/min nicht. Somit kann festgehalten werden, dass trotz HC Drehzahl senkung kein Low Flow Event auftritt, sofern das untere Limit bei 2 l/min definiert ist.

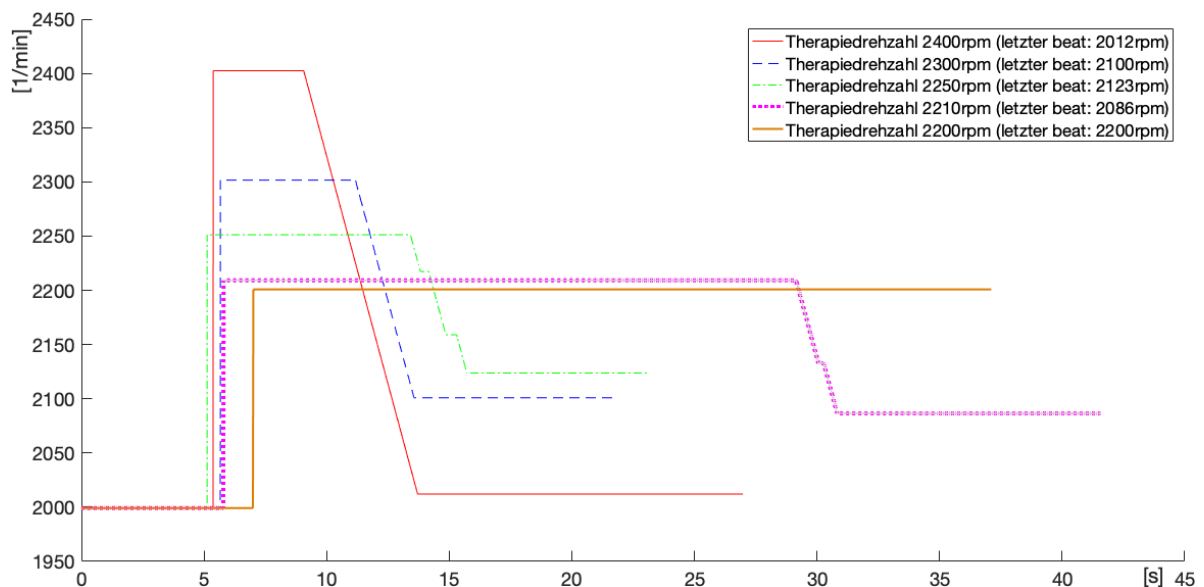
Abbildung 4-3: Graph zur Volumenflussänderung der *Basisszenario*-Versuche bei HC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Volumenfluss in l/min, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von anfänglichen 2000 rpm danach 2500 rpm (erster beat: 3,08 l/min, höchster Punkt (beat 18): 4,07 l/min, letzter beat: 3,78 l/min, Mittelwert: 3,88 l/min), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2400 rpm (erster beat: 4,41 l/min, letzter beat: 3,98 l/min, Mittelwert: 4,28 l/min), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2300 rpm (erster beat: 4,24 l/min, letzter beat: 3,96 l/min, Mittelwert: 4,12 l/min), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2210rpm (erster beat: 3,96 l/min, letzter beat: 3,96 l/min, Mittelwert: 3,96 l/min).

#### 4.1.2 HC und RHF

In der folgenden Versuchsserie mit insgesamt fünf Versuchen wurde das *RHF* am MCL eingestellt (Werte in Tabelle 3-2). Dabei ist die  $\Delta P$ -Druckdifferenz mit 80 mmHg definiert. Weitere HC-Einstellungen sind eine Senkungsrate von 84 rpm/s sowie eine Steigungsrate nach dem Hypertension Event von ebenfalls 84 rpm/s. Im Unterschied zur vorherigen Versuchsserie des *Basisszenarios* ist hier die Senkungsrate zehnmal höher. Die Drehzahl wurde ausgehend von 2000 rpm im 1. Versuch auf 2400 rpm, im zweiten auf 2300 rpm und im 3. Versuch auf 2200 rpm erhöht. Im 4. und 5. Versuch wurden die Abweichungen zur eigentlichen Therapiedrehzahl immer kleiner und betragen im 4. Versuch 2250 rpm und im 5. Versuch waren es 2200 rpm. Der HC war bei allen Versuchen bereits zu Anfang eingeschaltet.

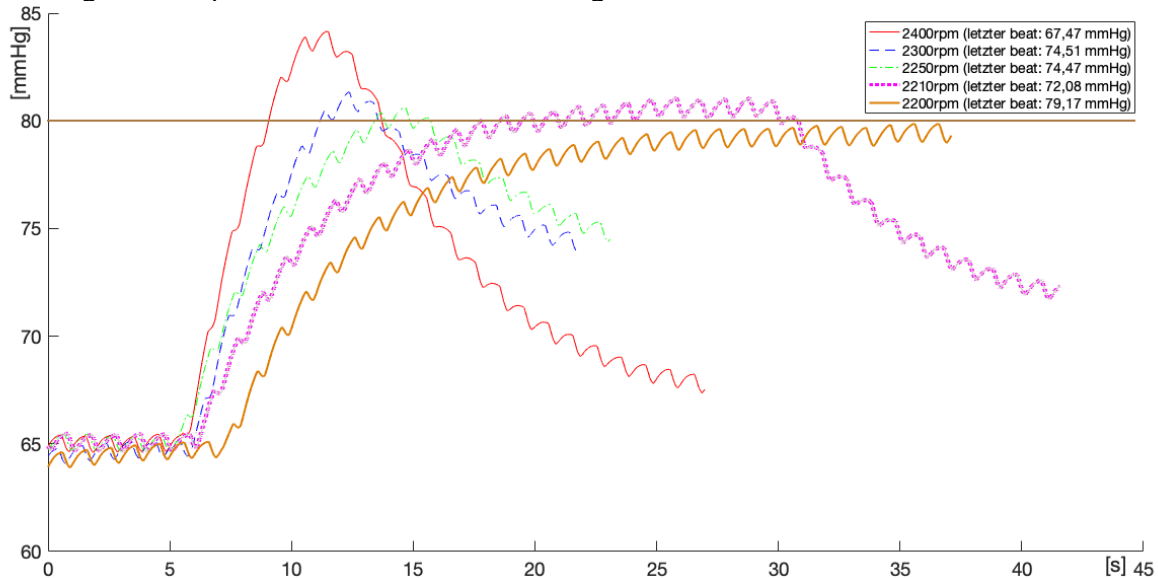
Abbildung 4-4: Graph zur Drehzahländerung der *RHF*-Versuche bei HC-Aktivität.

x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Drehzahl in Umdrehungen pro Minute, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Steigerung auf 2400 rpm (letzter beat: 2012 rpm, Mittelwert: 2270 rpm), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch Steigerung auf 2300 rpm (letzter beat: 2100 rpm, Mittelwert: 2233 rpm), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Steigerung 2250 rpm (letzter beat: 2123 rpm, Mittelwert: 2148 rpm), magenta mit grauer Innenlinie/ Punkt-Linie: 4. Versuch Steigerung 2210 rpm (letzter beat: 2086 rpm, Mittelwert: 2145 rpm), senfgelb/ durchgezogene&dicke Linie: 5. Versuch Steigerung 2200 rpm (letzter beat: 2200 rpm, Mittelwert: 2162 rpm).

Bei einer höheren Drehzahländerung, wie in den ersten vier Versuchen, kommt es zum 'Überschwingen' des HCs, sodass in den letzten Herzschlägen die Drehzahl weit unter 2200 rpm liegt. Je höher die vorherige Drehzahländerung, desto größer auch das 'Überschwingen'. Während bei Drehzahlabweichungen von +400 rpm und +300 rpm (1. und 2. Versuch) die Senkung auf bis zu 2012 rpm und 2100 rpm erfolgt, ergibt sich bei einer kleineren Abweichung von +250 rpm nur eine Drehzahlsenkung auf 2120 rpm. Im 4. Versuch tritt lange kein Hypertension Event auf, bis bei 30 Sekunden der HC aktiv wird und auf Werte kurz unter 2100 rpm reduziert. Deutlich ist, dass die Senkungsrate Einfluss auf die Aktivitätsstärke hat. In dieser *RHF*-Serie ist die Senkungsrate mit 84 rpm/s deutlich höher als in der *Basisszenario*-Versuchsserie mit 8,4 rpm/s. In der ersten *Basisszenario*-Versuchsserie ist der HC bei 2400 rpm und 2300 rpm aktiv, wobei die Drehzahl bei 2160 rpm nicht weiter reduziert wird. In der *RHF Szenario*-Versuchsserie ist die Senkung bei einer eingestellten Drehzahl von 2400 rpm um mehr als 400 rpm aktiv und erreicht 2012 rpm. Auch die Drehzahlsenkung des *RHF*-Versuches mit 2300 rpm liegt im letzten Herzschlag noch weitere 60 rpm unter der Senkung im vergleichbaren *Basisszenario* mit 2300 rpm. Somit kann gezeigt werden, dass das Überschwingen der HC-Aktivität auch mit der eingestellten Senkungsstärke korreliert. Eine genaue Untersuchung zur Steigerungs- und Senkungsrate des HC und LFC wird noch im Kapitel 4.3 folgen. Das Überschwingen spiegelt sich letztendlich auch in der folgenden Druckdifferenz wider. Bei einer Erhöhung der Drehzahl auf 2200 rpm (5. Versuch:

senfgelb, durchgezogene & dicke Linie, Abbildung 4-4) im direkten Zusammenhang mit der Druckdifferenz in Abbildung 4-5 entsteht kein Hypertension Event.

Abbildung 4-5: Graph zur Druckdifferenzänderung der *RHF*-Versuche bei HC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Druckdifferenz in mmHg, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Steigerung auf 2400 rpm (erster beat: 65,12 mmHg, letzter beat: 67,47 mmHg, Mittelwert: 72,29 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch Steigerung auf 2300 rpm (erster beat: 64,51 mmHg, letzter beat: 74,51 mmHg, Mittelwert: 73,02 mmHg), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Steigerung 2250 rpm (erster beat: 64,73 mmHg, letzter beat: 74,47 mmHg, Mittelwert: 73,48 mmHg), magenta mit grauer Innenlinie/ Punkt-Linie: 4. Versuch Steigerung 2210 rpm (erster beat: 64,77 mmHg, letzter beat: 72,08 mmHg, Mittelwert: 75,08 mmHg), senfgelb/durchgezogene & dicke Linie: 5. Versuch Steigerung 2200 rpm (erster beat: 64,30 mmHg, letzter beat: 79,17 mmHg, Mittelwert: 74,50 mmHg).

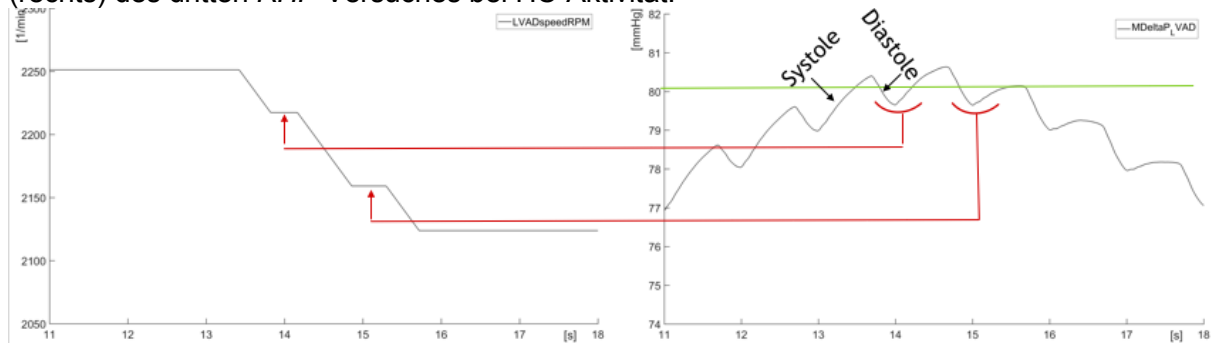
Die gesetzte Grenze für die Druckdifferenz ist in braun bei 80 mmHg eingezeichnet (Abbildung 4-5). Die Druckdifferenz übersteigt im 1. – 4. Versuch diese Obergrenze, sodass der HC aktiv wird. Die maximal erreichte Druckdifferenz liegt hier beispielsweise im 1. Versuch bei 83,69 mmHg, im zweiten bei 80,84 mmHg. Im letzten Versuch ohne HC-Aktivität liegt die  $\Delta P$ -Druckdifferenz bei 79,17 mmHg. Somit wird bei einer Therapiedrehzahl von 2200 rpm, wie im 5. Versuch, die Kennlinie von 80 mmHg als Druckdifferenz nicht überschritten. Bei höherer Drehzahlabweichung, wie im 1. Versuch, mit +400 rpm kommt es zu einem 'Überschwingen' des HCs, sodass die Druckdifferenz am Ende des 1. Versuches kleiner ist (67,47 mmHg) als bei einer Abweichung von +300 rpm, wie im 2. Versuch (74,51 mmHg). Das Ausmaß der Therapiedrehzahlabweichung hat also Einfluss auf die Gesamtaktivität des HCs. Dabei spielt die Senkungsgeschwindigkeit (in diesem Fall 84 rpm/s) eine entscheidende Rolle. Das 'Überschwingen' der HC-Aktivität ist bei größer werdender Senkungsgeschwindigkeit ausgeprägter. Im Anhang befindet sich der Graph zur Volumenflussänderung dieser *RHF*-Versuchsserie (Abbildung 12-1). Jedoch ist hier bei Bewertung des HC das untere Flusslimit weniger entscheidend. Die Volumenflüsse bewegen sich in einem Rahmen zwischen 2,8 l/min und knapp 3,8 l/min und sind damit nicht von einem Low Flow (Grenze 2 l/min) gefährdet.

Betrachtet man nun den 3. und 4. Versuch genauer, kann die HC-Aktivität in Bezug zur Systole und Diastole gesetzt werden. Es zeigt sich, dass die Systole und Diastole zur



Stufenbildung im Graphen führen. Diese Stufen entstehen aufgrund von kurzzeitigem Erreichen des HC-Druckdifferenzgrenzwertes und erneutem Überschreiten des HC-Grenzwertes, im Folgenden anhand des 3. Versuches (+250 rpm) genauer dargestellt.

Abbildung 4-6: Graph zur Drehzahländerung (links) sowie Graph zur Druckdifferenzänderung (rechts) des dritten *RHF*-Versuches bei HC-Aktivität.



Jeweils nur durchgezogene Linie: Versuch mit Steigerung auf 2250 rpm dargestellt mit Vergrößerung auf Zeit zwischen 11 und 18 Sekunden – x-Achse (beide Graphen): Zeit in Sekunden, y-Achse (Graph links): Umdrehungen pro Minute; (Graph rechts): Druckdifferenz in mmHg.

Die grüne Linie im rechten Graphen zeigt den Grenzwert von 80 mmHg Druckdifferenz. Trägt man diese gegenüber der Drehzahl (linker Graph) auf, sieht man, dass an den Stellen, an denen die Systole des Herzens wirkt, die Druckdifferenz von 80 mmHg noch überschritten wird. Somit ist der HC während der Systole noch aktiv. Setzt daraufhin die Diastole ein, sinkt die Druckdifferenz unter 80 mmHg und der HC ist für einen kurzen Moment nicht aktiv. Dies ist in der Drehzahlkurve (linker Graph) am ersten rpm-Plateau (bei ca. 2215 rpm) sichtbar. Sobald erneut die Systole einsetzt, wird die grüne Linie mit 80 mmHg überschritten (rechter Graph) und die erneute Senkung der Drehzahl durch den HC ist zu sehen. Dieser Vorgang besser gesagt die Stufenbildung in der Drehzahl senkung wiederholt sich so oft, bis der Druckdifferenzwert auch in der Systole die 80 mmHg nicht mehr übersteigt.

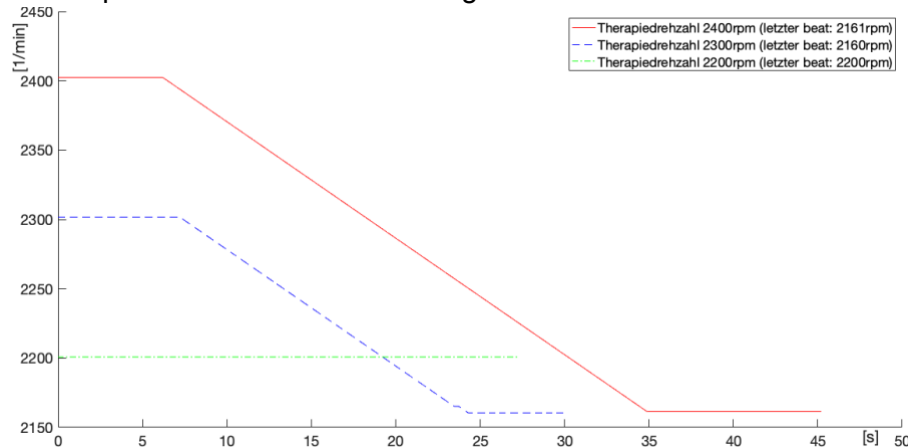
Da im 4. Versuch dieser *RHF*-Serie die manuelle Drehzahlsteigerung mit 210 rpm noch geringer ausfällt als die zuvor genannten +250 rpm, werden hier auch schneller Druckdifferenzwerte unter 80 mmHg erreicht, sodass es zu einer geringeren Stufenbildung kommt als im Vergleich zum 3. Versuch. Im Anhang befindet sich eine Abbildungsübersicht zur Drehzahl und Druckdifferenzänderung des 4. Versuches, es zeigt Stufenbildung ähnlich zu der im 3. Versuch aufgetretenen (Abbildung 12-2 im Anhang).

#### 4.1.3 HC und approach to worsened LHF

Es gibt drei Versuche in dieser Serie. Diese wurden alle bei niedriger LV-Kontraktilität mit 0,21 mmHg/ml (0,05 V) entsprechend 39% der *Basisszenario* LV-Kontraktionskraft durchgeführt. Dabei wurde bei jedem Versuch eine andere Therapiedrehzahl eingestellt. Im 1. Versuch ist die Therapiedrehzahl 2400 rpm, im zweiten 2300 rpm und im dritten 2200 rpm. Die Abbildung 4-7 zeigt die eingestellte Drehzahl und deren Änderung im Verlauf und damit

die Auswirkung auf die Druckdifferenz im zweiten Graphen (Abbildung 4-8). Zu Beginn der Versuche ist der HC ausgeschaltet, nach wenigen Sekunden wird er eingeschaltet. Das MOP-upper limit ist 80 mmHg. Die Controller Senkungs- und die Steigerungsrate sind nach dem Hypertension Event auf 8,4 rpm/s eingestellt. Die Drehzahl senkung im Zuge der HC-Aktivität kann anhand der folgenden Abbildung genauer betrachtet werden.

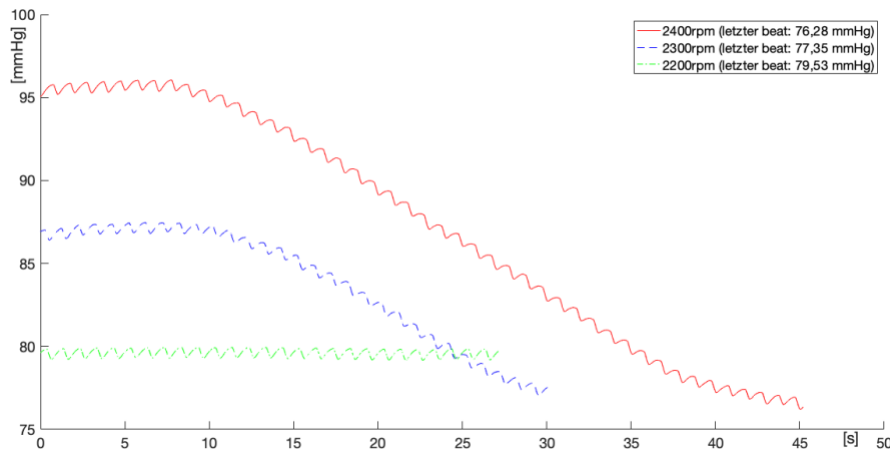
Abbildung 4-7: Graph zur HC Drehzahländerung der *worsened LHF*-Versuche bei HC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Umdrehungen pro Minute, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2400 rpm (erster beat: 2402 rpm, letzter beat: 2161 rpm, Mittelwert: 2270 rpm), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2300 rpm (erster beat: 2301 rpm, letzter beat: 2160 rpm, Mittelwert: 2233 rpm), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2200 rpm (erster beat: 2200 rpm, letzter beat: 2200 rpm, Mittelwert: 2200 rpm).

Der nach wenigen Sekunden eingeschaltete HC ist bei 2400 rpm (1. Versuch, rote Linie) und bei 2300 rpm (2. Versuch, blaue Linie) aktiv. Die Reduktion auf knapp unter 2200 rpm passt zur Kennlinie der Firmen-Pumpenreihe 'Cure'. Dabei ist bei einer Drehzahl von 2200 rpm eine MOP von 80 mmHg und ein LVAD Fluss von 3 l/min zu finden (Abbildung 2-8) Im 3. Versuch (grüne Linie) mit 2200 rpm tritt somit kein Hypertension Event auf. Es ist zu erkennen, dass bei Senkung durch den HC auch in dieser Versuchsreihe ein 'Überschwingen' stattfindet und somit die Drehzahl im 1. und 2. Versuch noch deutlich unter 2200 rpm gesenkt wird. 'Überschwingen' bedeutet dabei, dass die Senkung im 1. und 2. Versuch nicht genau bei 2200 rpm endet, sondern die Senkung sich noch bis knapp 2160 rpm im letzten Herzschlag weiterzieht.

Abbildung 4-8: Graph zur HC Druckdifferenzänderung der *worsened LHF*-Versuche bei HC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Druckdifferenz in mmHg, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2400 rpm (erster beat: 95,08 mmHg, letzter beat: 76,28 mmHg, Mittelwert: 87,30 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2300 rpm (erster beat: 86,82 mmHg, letzter beat: 77,35 mmHg, Mittelwert: 83,87 mmHg), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2200 rpm (erster beat: 79,63 mmHg, letzter beat: 79,53 mmHg, Mittelwert: 79,61 mmHg).

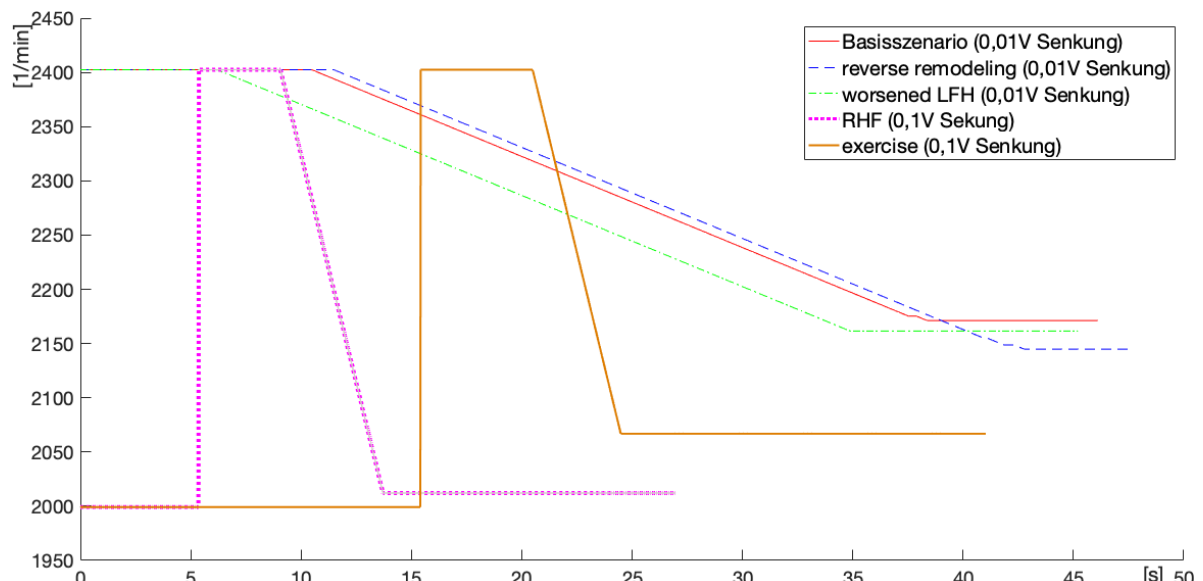
Die Druckdifferenz im 1. und 2. Versuch gleicht sich trotz unterschiedlicher Ausgangsdrehzahlen (1. Versuch 2400 rpm, 2. Versuch 2300 rpm) auf einen Wert kurz unter 80 mmHg an (1. Versuch ca. 76 mmHg, 2. Versuch ca. 77 mmHg). Bei einer Therapiedrehzahl von 2200 rpm (3. Versuch) wird das obere MOP Limit von 80 mmHg nicht überschritten, sodass der HC nicht aktiv werden muss. Würde jedoch das eingestellte MOP Limit bei beispielsweise 70 mmHg oder sogar 60 mmHg liegen, würde auch im 3. Versuch der HC aktiv werden. In allen drei Versuchen sinkt der Volumenfluss trotz Drehzahl senkung nicht unter 4 l/min (Abbildung 12-3 im Anhang). Dies bedeutet, dass in diesen drei *worsened LHF*-Versuchen, trotz HC-Aktivität in 1. und 2. Versuch, ein ausreichender Fluss durch das LVAD aufrechterhalten werden kann.

#### 4.1.4 HC im Vergleich aller fünf Szenarien

In dieser Versuchsserie wird die HC-Aktivität in allen fünf Szenarien verglichen. Die eingestellte Druckdifferenz zwischen Kammer und Aorta ist in allen Versuchen 80 mmHg. Zu beachten ist, dass die HC-Senkungsrate im 4. Versuch *RHF* und im 5. Versuch *Exercise Szenario* mit 84 rpm/s (0,1 V als Stellgröße am MCL) eine andere ist, als die der übrigen drei Szenarien mit -8,4 rpm/s (0,01 V als Stellgröße am MCL). Im *RHF* sinkt im Vergleich zum *Basisszenario* die RV-Kontraktilität und der pulmonale Widerstand steigt (Tabelle 3-2). Im *Exercise Szenario* steigt im Vergleich zum *Basisszenario* die Ventrikelkraft beidseits, der systemische und pulmonale Widerstand sinken, die Herzrate sowie die Systolendauer steigen (Tabelle 3-5). In allen Versuchen wird die Therapiedrehzahl von 2000 rpm auf 2400 rpm manuell hochgesetzt, um ein Hypertension Event auszulösen. Dabei beginnt die Aufzeichnung in den ersten drei Versuchen, nachdem die Drehzahlsteigerung schon stattgefunden hat. Im

*RHF* und *Exercise Szenario* wird diese manuelle rpm Steigerung noch im Versuch aufgezeichnet. Daraufhin wurde der HC eingeschaltet. In der folgenden Abbildung ist die Drehzahlsenkung der einzelnen Versuche in ihrem zeitlichen Verlauf zu sehen.

Abbildung 4-9: Graph zur Drehzahländerung der verschiedenen Szenarien bei HC-Aktivität.

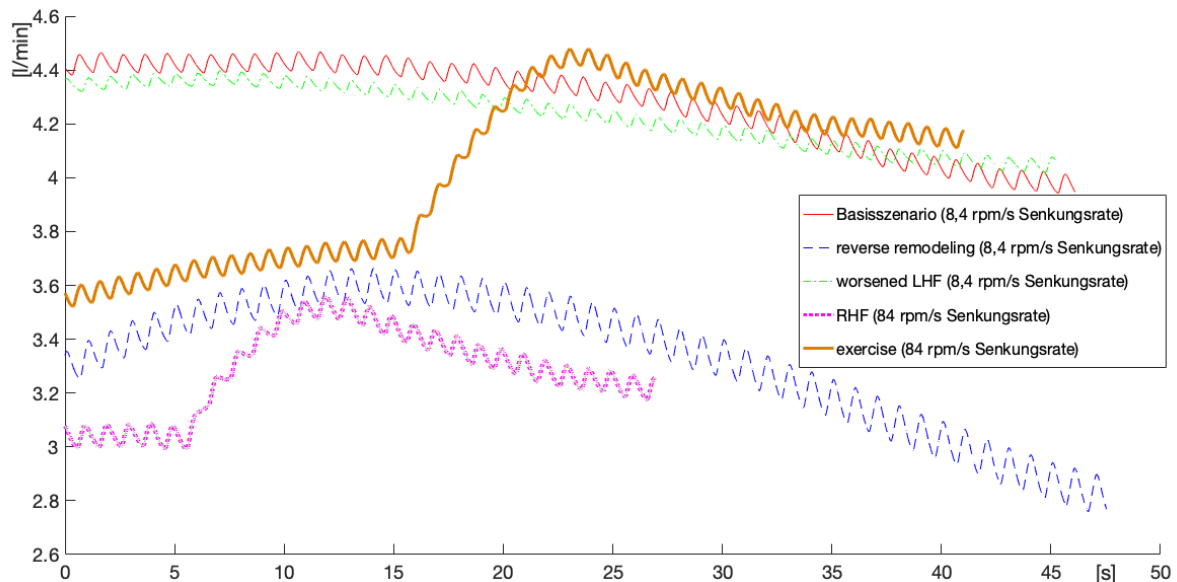


x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Drehzahl in Umdrehungen pro Minute, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Basisszenario (erster beat: 2402 rpm, letzter beat: 2171 rpm, Mittelwert: 2293 rpm), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch RR (erster beat: 2402 rpm, letzter beat: 2144 rpm, Mittelwert: 2290 rpm), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch worsened LHF (erster beat: 2402 rpm, letzter beat: 2161 rpm, Mittelwert: 2271 rpm), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch RHF (erster beat: 1999 rpm, letzter beat: 2012 rpm, Mittelwert: 2097 rpm), senfgelbe/durchgezogene&dicke Linie: 5. Versuch Exercise (erster beat: 1999 rpm, letzter beat: 2067 rpm, Mittelwert: 2099 rpm).

Nach Einschaltung des HC ist dieser in allen Versuchen aktiv. Im Rahmen der drei unterschiedlichen LV-Kontraktilitäten (1. Versuch, *Basisszenario*, 2. Versuch, *RR*, 3. Versuch, *worsened LHF*) wird auf nahezu identische Pumpenumdrehung um ca. 2175 rpm reduziert. Daher kann festgehalten werden, dass die ursprüngliche LV-Kontraktilität für die HC-Aktivität beziehungsweise dessen Ausmaß irrelevant ist. In dieser Versuchsserie ist es nun interessant, die Therapiedrehzahlsenkung von 4. Versuch vom *RHF* und 5. Versuch vom *Exercise Szenario* zu begutachten, da die grundlegenden Einstellungen der beiden Szenarien so unterschiedlich sind und da die Senkungsrate wie zuvor beschrieben im Vergleich zu den anderen drei Versuchen eine andere ist. Die Drehzahlsenkung im *Exercise Szenario* fällt kleiner aus als im *RHF*. Der HC senkt die Drehzahl im *Exercise Szenario*, um unter die gewünschte Druckdifferenz von 80 mmHg zu gelangen, von 2400 rpm auf knapp 2100 rpm. Im *RHF* ist eine niedrigere Drehzahl von knapp über 2000 rpm notwendig, um denselben Wert von 80 mmHg MOP nicht zu überschreiten.

In der kommenden Abbildung soll geklärt werden, ob bei steigender linksventrikulärer Kraft, wie in den Versuchen zum *RR* (2. Versuch) und *Exercise Szenario* (5. Versuch), der Volumenfluss ebenfalls steigt. In Abbildung 4-10 kann dieser Punkt genauer analysiert werden.

Abbildung 4-10: Graph zur Volumenflussänderung der verschiedenen Szenarien bei HC-Aktivität.



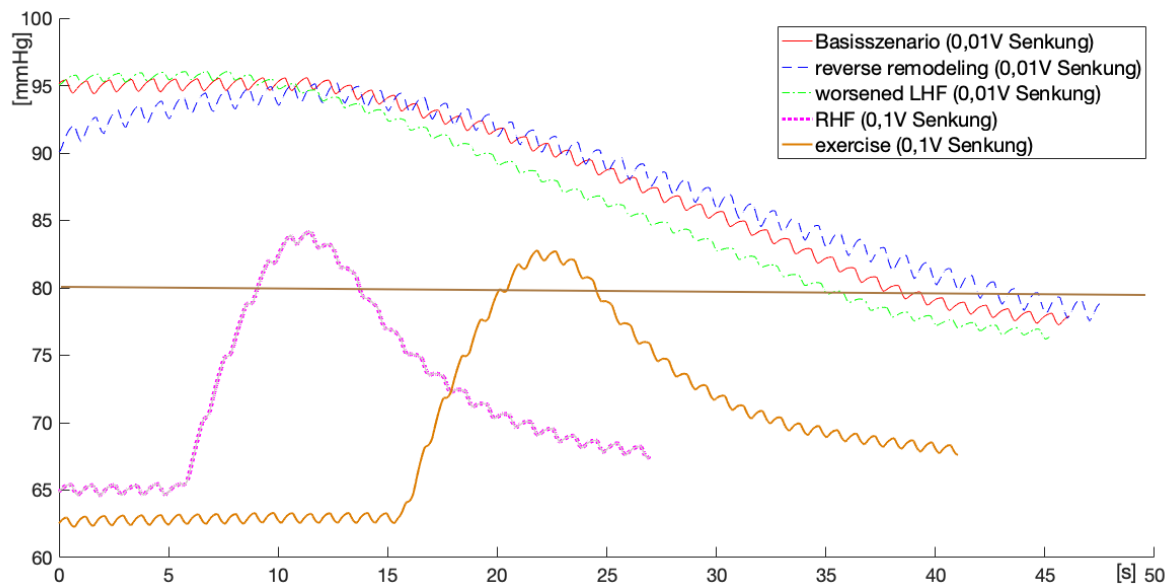
x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Volumenfluss in l/min, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Basisszenario (erster beat: 4,41 l/min, letzter beat: 3,98 l/min, Mittelwert: 4,28 l/min), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch RR (erster beat: 3,35 l/min, letzter beat: 2,84 l/min, Mittelwert: 3,33 l/min), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch worsened LHF (erster beat: 4,37 l/min, letzter beat: 4,07 l/min, Mittelwert: 4,23 l/min), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch RHF (erster beat: 3,03 l/min, letzter beat: 3,25 l/min, Mittelwert: 3,28 l/min), senfgrün/durchgezogene Linie: 5. Versuch Exercise (erster beat: 3,55 l/min, letzter beat: 4,18 l/min, Mittelwert: 4,02 l/min)

Bei größer werdender Kraft des linken Ventrikels verändert sich der Durchfluss durch das LVAD. Je höher die Eigenkraft des Herzens, desto niedriger ist der Fluss durch das LVAD selbst. Ein Beispiel hierfür ist das *RR*, bei dem die Volumenflussrate mit gemittelten 3,33 l/min deutlich geringer ist, als in den übrigen Versuchen. Dies liegt daran, dass bei hoher LV-Kontraktilität vermehrt Blut durch die Aortenklappe ausgeworfen wird. Bei niedrigerer Kraft, wie im 3. Versuch, bleibt die Aortenklappe größtenteils stenotisch verschlossen und der Durchfluss durch die Pumpe ist somit höher (M $\Delta$ Q Mittelwert 4,23 l/min). Warum der M $\Delta$ Q-Wert im *RHF* mit einem Mittelwert von 3,28 l/min ebenfalls gering ist, erklärt sich damit, dass durch schlechte rechtsventrikuläre Pumpleistung das Volumen im linken Ventrikel gemindert ist und der CO insgesamt gering bleibt.

Der MAP (Abbildung 12-4, in der genannten Abbildung ist der MAP der ersten drei Versuche aufgeführt) des 2. Versuches liegt mit 104,38 mmHg im Mittel deutlich höher als in den beiden Versuchen mit geringerer LV-Kontraktilität (1. Versuch MAP Mittelwert: 86,78 mmHg, 3. Versuch MAP Mittelwert: 81,74 mmHg). Steigt die Herzkraft wie im 2. Versuch zum *RR*, würde der aortale Druck ohne eingeschalteten HC über 105 mmHg steigen. Die mittlere aortale Druckkurve des *Basisszenarios* zeigt zuerst noch einen leichten Druckanstieg. Dieser lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass in diesem Versuch der Anstieg von 2000 rpm auf 2400 rpm am längsten aufgenommen wurde bis die HC-Einschaltung erfolgte. Es kommt zu einem leichten Druck-Nachschwingen nach rpm- Erhöhung. Der maximale MAP im

*Basisszenario* beträgt 76 mmHg (bei 2000 rpm) und 87 mmHg mit Anstieg auf 2400 rpm. Mit zunehmender linksventrikulärer Kraft wie im *RR* nimmt der MAP von 97 mmHg (bei 2000 rpm) auf 105 mmHg bei Drehzahlerhöhung um 400 rpm zu. Bei *worsened LHF* im 3. Versuch ist bei 2000 rpm der aortale Druck nur 67 mmHg, während er bei 2400 rpm steigender Drehzahl bis 82 mmHg ansteigt. Der maximale aortale Druck im *Exercise Szenario* übersteigt trotz Drehzahlanstieg nicht mehr als 75 mmHg, während im *RHF* nach Drehzahlerhöhung maximale Drücke von knapp 86 mmHg aortal erreicht werden (*Exercise-* und *RHF-MAP* in Abbildung 12-5 im Anhang). Der HC ist auch im *Exercise Szenario* aktiv, trotz niedrigen gemittelten aortalen Drücken um 70 mmHg. Dies liegt daran, dass der HC nicht auf den mittleren aortalen Druck eingestellt ist, sondern die Druckdifferenz zwischen linkem Ventrikel und der Aorta ( $\Delta P$ ) entscheidend ist. Diese übersteigt in allen Szenarien die zuvor eingestellten 80 mmHg, wie im Folgenden zu sehen.

Abbildung 4-11: Graph zur Druckdifferenzänderung der verschiedenen Szenarien bei HC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: mittlere Druckdifferenz in mmHg, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit Basisszenario (erster beat: 95,08 mmHg, letzter beat: 77,64 mmHg, Mittelwert: 88,32 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit RR (erster beat: 90,15 mmHg, letzter beat: 78,33 mmHg, Mittelwert: 88,34 mmHg), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit worsened LHF (erster beat: 95,08 mmHg, letzter beat: 76,28 mmHg, Mittelwert: 87,30 mmHg), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch mit RHF (erster beat: 65,12 mmHg, letzter beat: 67,47 mmHg, Mittelwert: 72,29 mmHg), senfgelb/ durchgezogen&dicke Linie: 5. Versuch mit Exercise (erster beat: 62,71 mmHg, letzter beat: 67,62 mmHg, Mittelwert: 69,30 mmHg).

Bei einer Senkungsrate von 84 rpm/s, wie im *RHF* und *Exercise Szenario*, ist der gewünschte Druckdifferenzwert von 80 mmHg deutlich schneller erreicht. Im *RHF* besteht für 19 Sekunden, im *Exercise Szenario* für 5 Sekunden ein Hypertension Event (Graph zur Druckdifferenzänderung des vierten und fünften Szenarios im Anhang als Abbildung 12-6). Demgegenüber stehen die ersten drei Versuche, in denen mit einer Senkungsrate von 8,4 rpm/s über 35 Sekunden (1. Versuch) bis 40 und 45 Sekunden (2. Versuch und 3. Versuch)

vergehen, bis das Hypertension Event überwunden ist (Graph Drehzahländerung im Anhang als Abbildung 12-7).

Die minimalen MAP-Werte sind beispielsweise im *worsened LHF Szenario* bei Werten um 67 mmHg. Um das Ausmaß der minimal erreichten MAP zu prüfen, wurde nachstehend ein Versuch, der eigentlich dem LFC zugeordnet ist, herangezogen. Dieser Versuch ist aus der *worsened LFH-Reihe*. Hier wurde schrittweise die Drehzahl von 2000 rpm bis auf 1430 rpm gesenkt. Der LFC war stets eingeschaltet, wurde aber erst bei der letzten Senkung auf 1430 rpm aktiv (Drehzahlveränderung in Abbildung 12-8 im Anhang). Zu Beginn des Versuches liegt ein MAP von 65 mmHg vor. Am Ende der ersten Senkungsstufe auf 1600 rpm ist der MAP bereits auf 56 mmHg abgefallen. In der nächsten Stufe, bei einer Drehzahl von 1500 rpm, sinkt der MAP auf 54 mmHg. Nach manueller Einstellung auf 1430 rpm bleibt die Drehzahl nur für wenige Herzschläge bei einem MAP von 53 mmHg. Der Volumenfluss sinkt dabei unter die untere LFC Grenze von 2 l/min, sodass der LFC aktiv wird (AoP und MAP in Abbildung 12-9 im Anhang).

## 4.2 Low Flow Controller

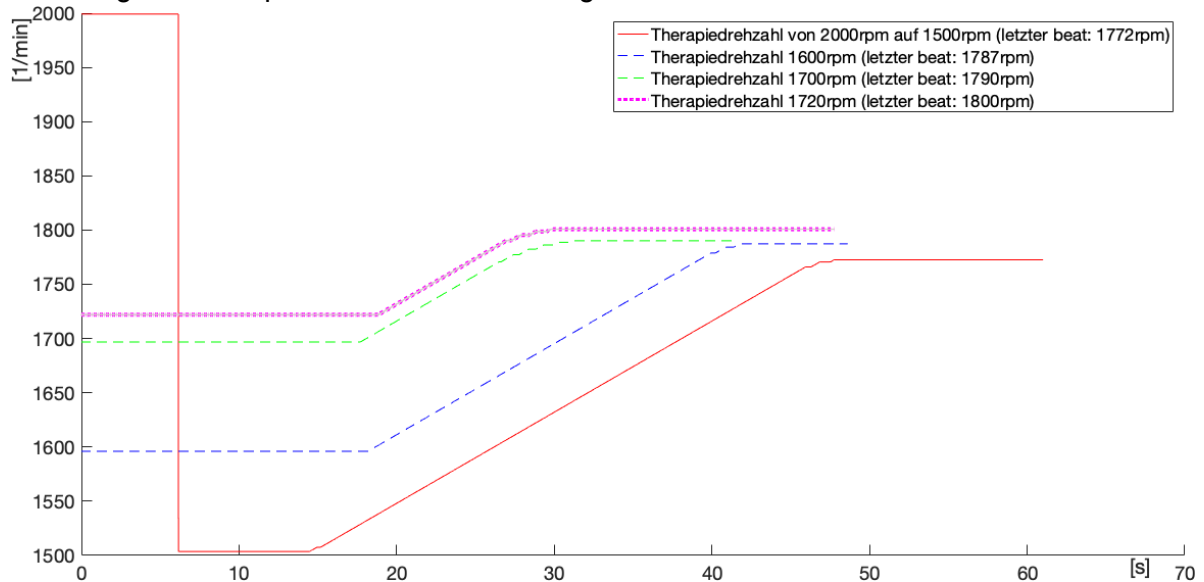
Im Folgenden werden Versuchsserien beschrieben, in denen die Aktivität des LFCs genauer verstanden werden soll. Hier geht es weniger um die genaue Bestimmung des unteren Durchflusslimits, als um die eigentliche Aktivitätsbewertung des Controllers. Dabei werden exemplarisch vier Versuchsserien vorgestellt. In der ersten Versuchsserie wird das *Basisszenario* im Rahmen der LFC-Aktivität genauer betrachtet, in der zweiten Serie das *RHF*. Der 3. Versuchsaufbau zeigt die Aktivität des LFC im *worsened LHF Szenario*. Zum Schluss werden alle fünf Szenarien in einer Serie miteinander verglichen.

### 4.2.1 LFC und *Basisszenario*

Es gibt insgesamt vier Versuche in dieser Serie. Diese wurden alle im Rahmen des *Basisszenarios* bei gleicher LV-Kontraktilität (0,30 mmHg/ml entsprechen der Stellgröße von 0,07 V) durchgeführt, jedoch wurden unterschiedliche Therapiedrehzahlen eingestellt. Alle vier Versuche beginnen bei einer ursprünglichen Therapiedrehzahl von 2000 rpm. Dabei ist im 1. Versuch diese ursprüngliche Therapiedrehzahl zu Anfang noch miterfasst, während in den 2.– 4. Versuchen erst aufgezeichnet wird, wenn bereits die reduzierte Drehzahl eingestellt ist. Im 1. Versuch wird die Therapiedrehzahl von 2000 rpm auf 1500 rpm heruntergesetzt, im 2. Versuch von 2000 rpm auf 1600 rpm gesenkt und im 3. Versuch wird die Drehzahl von 2000 rpm auf 1700 rpm vermindert und im letzten Versuch liegt die Drehzahl bei 1720 rpm. Der LFC ist im 1. Versuch direkt zu Beginn eingeschaltet, in den folgenden drei Versuchen ist

dieser zu Beginn der Versuche noch ausgeschaltet, wird aber nach wenigen Sekunden eingeschaltet. Das untere Volumenlimit ist auf 2 l/min eingestellt. Die Controller-Steigerungsrate liegt bei 8,4 rpm/s. Nach einem Low Flow Event wird die Drehzahl mit einer Senkungsrate von 8,4 rpm/s verringert. Der Graph in Abbildung 4-12 zeigt die eingestellte Drehzahl der einzelnen Versuche und deren Änderung im Verlauf.

Abbildung 4-12: Graph zur Drehzahländerung der *Basisszenario*-Versuche bei LFC-Aktivität.

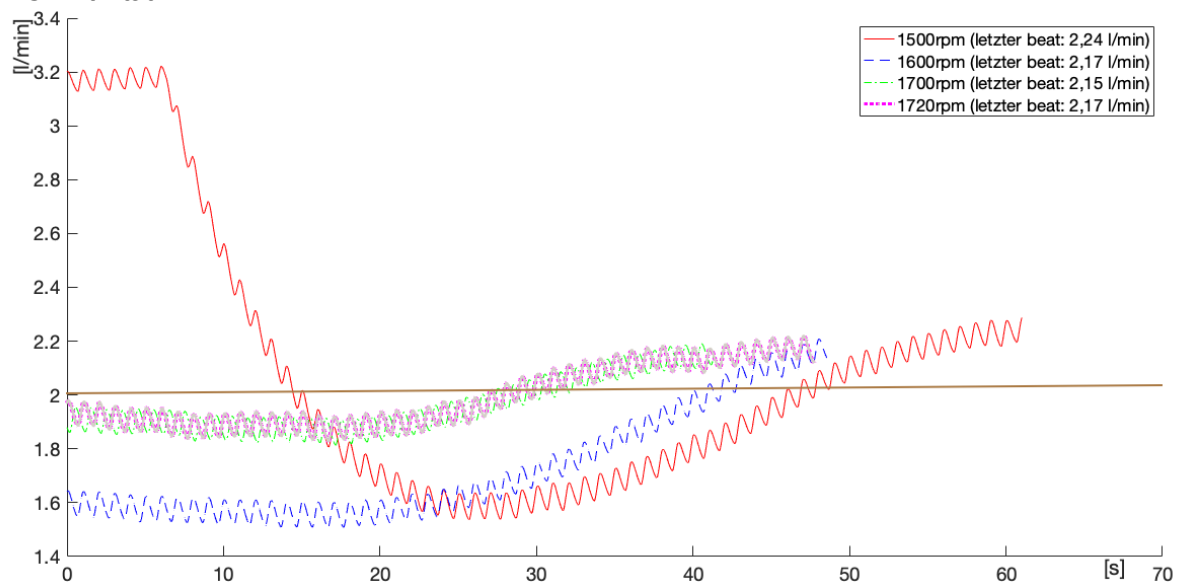


x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Umdrehungen pro Minute, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einer anfänglichen Therapiedrehzahl von 2000 rpm danach 1500 rpm (erster beat: 1999 rpm, letzter beat: 1772 rpm, Mittelwert: 1687 rpm), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 1600 rpm, zuvor 2000 rpm (erster beat: 1596 rpm, letzter beat: 1787 rpm, Mittelwert: 1670 rpm), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 1700 rpm, zuvor 2000 rpm (erster beat: 1696 rpm, letzter beat: 1790 rpm, Mittelwert: 1737 rpm), magenta mit grauer Innenlinie/ Punkt-Linie: 4. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 1720 rpm, zuvor 2000 rpm (erster beat: 1722 rpm, letzter beat: 1800 rpm, Mittelwert: 1761 rpm).

Nach wenigen Sekunden ist bei allen Versuchen der eingeschaltete LFC aktiv. Bei allen Versuchen steigert der LFC auf einen rpm-Wert von knapp 1800 rpm oder weniger. Im folgenden Volumenflussdiagramm ist zu erkennen, dass diese Drehzahl mit einem minimalen Fluss von 2 l/min einhergeht. Dabei liegt die Druckdifferenz zum Ende der 2. – 4. Versuche zwischen 51 und 53 mmHg. Erst bei einer Drehzahl von 2200 rpm und einer Druckdifferenz von 80 mmHg ist im *Basisszenario* ein Volumenfluss von 3 l/min zu erwarten (siehe Kennlinie der Pumpe, Abbildung 2-8). In allen Versuchen tritt ein Low Flow Event auf, sodass der eingeschaltete LFC aktiv wird. Jedoch gibt es Unterschiede in der Aktivitätslänge und damit in der entsprechenden Enddrehzahl nach LFC-Aktivität. Das heißt, je geringer die Drehzahl wird, desto länger ist der LFC aktiv und desto größer ist das Ausmaß der Steigerung. Dabei ist jedoch zu beachten, dass sich die Drehzahlendwerte auf ähnliche Werte zwischen 1790 rpm und 1800 rpm einpendeln. Wie lange der LFC aktiv bleiben muss, hängt auch ganz entscheidend von der Durchflusssituation ab. In Abbildung 4-13 zeigt sich der Verlauf des Volumenflusses bei den unterschiedlichen Drehzahlen.



Abbildung 4-13: Graph zur Volumenflussänderung der *Basisszenario*-Versuche bei LFC-Aktivität.

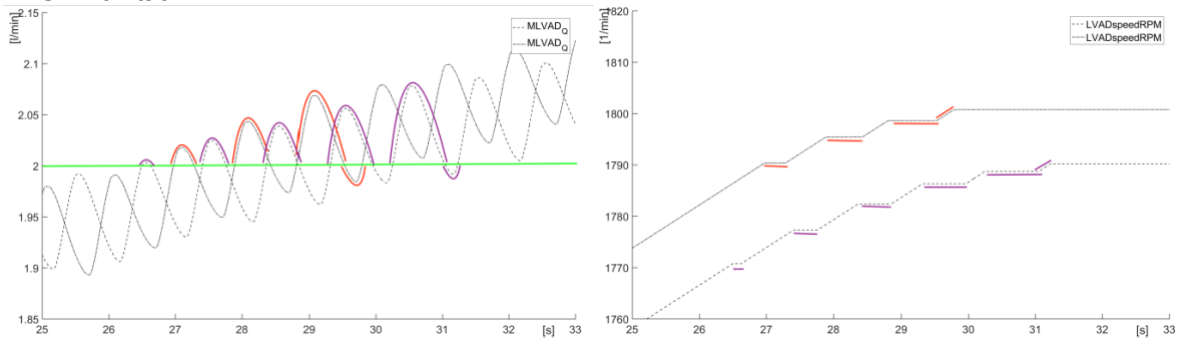


x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: gemittelter Volumenfluss in l/min, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einer Therapiedrehzahl anfänglichen Drehzahl von 2000 rpm danach 1500 rpm (erster beat: 3,20 l/min, letzter beat: 2,24 l/min, Mittelwert: 2,08 l/min), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 1600 rpm, zuvor 2000 rpm (erster beat: 1,64 l/min, letzter beat: 2,17 l/min, Mittelwert: 1,73 l/min), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 1700 rpm, zuvor 2000 rpm (erster beat: 1,89 l/min, letzter beat: 2,15 l/min, Mittelwert: 1,96 l/min), magenta mit grauer Innenlinie/ Punkt-Linie: 4. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 1720 rpm, zuvor 2000 rpm (erster beat: 1,98 l/min, letzter beat: 2,17 l/min, Mittelwert: 1,99 l/min).

Deutlich sichtbar ist, dass im 2. – 4. Versuch bereits vor Einschaltung des LFCs der Fluss unter der 2 l/min Volumenflussgrenze liegt. Dabei ist beispielsweise im 2. Versuch ein Fluss von anfänglichen 1,6 l/min vorhanden, während der 3. und 4. Versuch knapp unterhalb der 2 l/min Volumenflussgrenze liegen. Somit muss der LFC im 2. Versuch auch deutlich länger aktiv bleiben, um dieses Low Flow Event zu beenden. Das Volumen, das am Ende des 2. Versuches gepumpt wird, liegt bei 2,17 l/min und einer Enddrehzahl von 1787 rpm. Der 1. Versuch ist zwar auch mit einer großen Senkung um 500 rpm verbunden, jedoch ist hier die Ausgangslänge mit einer Drehzahl von 2000 rpm und einem Volumenfluss von 3,2 l/min eine deutlich bessere. Erst nach ca. 15 Sekunden wird der Volumenfluss-Grenzwert unterschritten. Bis sich jedoch die LFC-Aktivität auch im Volumenfluss widerspiegelt, vergehen noch weitere 12 Sekunden nach Aktivitätsbeginn bis ein Anstieg in l/min zu verzeichnen ist. Die zeitliche LFC-Aktivität ist im 1. Versuch am längsten und das Ausmaß der Drehzahlsteigerung um 265 rpm am höchsten.

In einer Zoomansicht der Volumenflussänderung des 3. und 4. Versuches wird das Erreichen der 2 l/min Fluss-Grenze noch einmal genauer betrachtet (Abbildung 4-14, Graph links). Wenn nun der Graph zur Drehzahl ebenfalls in diesem Bereich gezoomt wird (Graph rechts), fällt auf, dass die Drehzahlsteigerung in Stufen vollzogen wird.

Abbildung 4-14: Graph zur Volumenflussänderung (links) in Zoomansicht sowie Graph zur Drehzahländerung (rechts) in Zoomansicht der *Basisszenario*-Versuche Drei und Vier bei LFC-Aktivität.



x-Achse (beide Graphen, Vergrößerung auf Zeit zwischen 25 und 33 Sekunden): Zeit in Sekunden, y-Achse (Graph links): gemittelter Volumenfluss in l/min, y-Achse (Graph rechts): Umdrehungen pro Minute, gestrichelte Linie: 3. Versuch mit 1700 rpm und Steigerung auf 1790 rpm mit 2,15 l/min, Strich-Punkt-Linie: 4. Versuch mit 1720 rpm und Steigerung auf 1800 rpm mit 2,17 l/min, Graph links: grüne Linie = Volumenfluss von 2 l/min, lila Linien: 3. Versuch mit Systole oberhalb und Diastole unterhalb der grünen Linie, rote Linien: 4. Versuch mit Systole oberhalb und Diastole unterhalb der grünen Linie, Graph rechts: lila Linien: 3. Versuch mit Systole unterhalb und Diastole oberhalb der Drehzahlkurve, rote Linien: 4. Versuch mit Systole unterhalb und Diastole oberhalb der Drehzahlkurve.

Im Drehzahlgraphen ist deutlich sichtbar, dass in der Systole die gesetzten 2 l/min mehrfach überschritten werden und damit die rpm-Steigerung kurzfristig sistiert. In der nächsten Diastole werden die 2 l/min wieder unterschritten und es kommt erneut zu einem LFC-bedingten rpm-Anstieg. Die Überschreitung der grünen 2 l/min-Grenzlinie ist oberhalb ebenfalls farbig markiert. Die Überschreitung im 3. Versuch ist in lila, im 4. Versuch in rot markiert. Diese in der Systole vorkommenden Zeiten spiegeln sich in den geraden Balken jeweils in lila und rot unterhalb der Linie des rechten Drehzahlgraphen wider. Die letzte Unterschreitung der Low Flow-Grenze ist unter der grünen Linie 2 l/min im ersten Graphen eingezeichnet. Äquivalent dazu ist diese Unterschreitung im letzten Drehzahlanstieg im zweiten Graphen über der jeweiligen Drehzahlkurve markiert. Danach ist ein rpm-Plateau erreicht, da nun die Grenze von 2 l/min auch in der nächsten Diastole nicht mehr unterschritten wird.

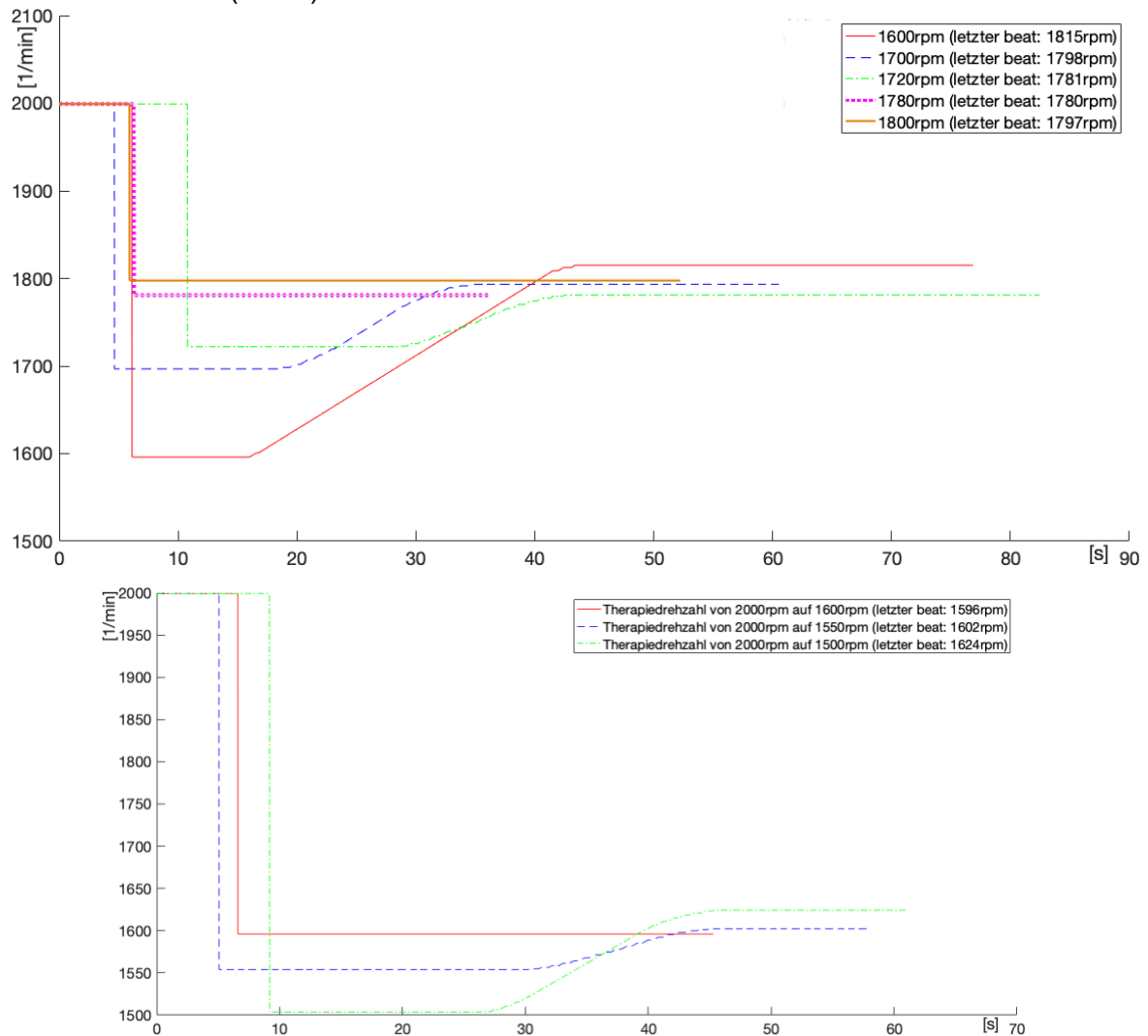
Im Anhang ist der Druckdifferenzverlauf dieser *Basisszenario*-Versuche zu sehen (Abbildung 12-10), jedoch hat die Druckdifferenz keine Relevanz für den LFC und würde erst interessant werden, wenn beide Controller gleichzeitig eingeschaltet wären. In dem Fall könnte es sein, dass sich LFC und HC in ihrer Aktivität abwechseln, wobei jedoch immer der LFC erste Priorität hätte. In diesen Versuchen würde jedoch kein Hypertension Event auftreten, da die Druckdifferenz jeweils weit unter den gesetzten 80 mmHg liegt.

#### 4.2.2 LFC und RHF sowie Exercise Szenario

In diesen Versuchsserien wurden fünf Versuche im *RHF* und drei Versuche im *Exercise Szenario* durchgeführt. Die ursprüngliche Ausgangsdrehzahl von 2000 rpm wurde manuell heruntergesetzt. Im *RHF* vom ersten bis letzten Versuch wie folgt: 1600 rpm, 1700 rpm,

1720 rpm, 1780 rpm und zuletzt 1800 rpm. Im *Exercise Szenario* ist die Senkung noch deutlicher, um ein Low Flow Event zu detektieren. Hier sind die Senkungen auf 1600 rpm, 1550 rpm und 1500 rpm eingestellt. Die Einstellungen des LFC sind gleich dem im LFC *Basisszenario*. Nach wenigen Sekunden Drehzahlensenkung erfolgt die Einschaltung des LFC.

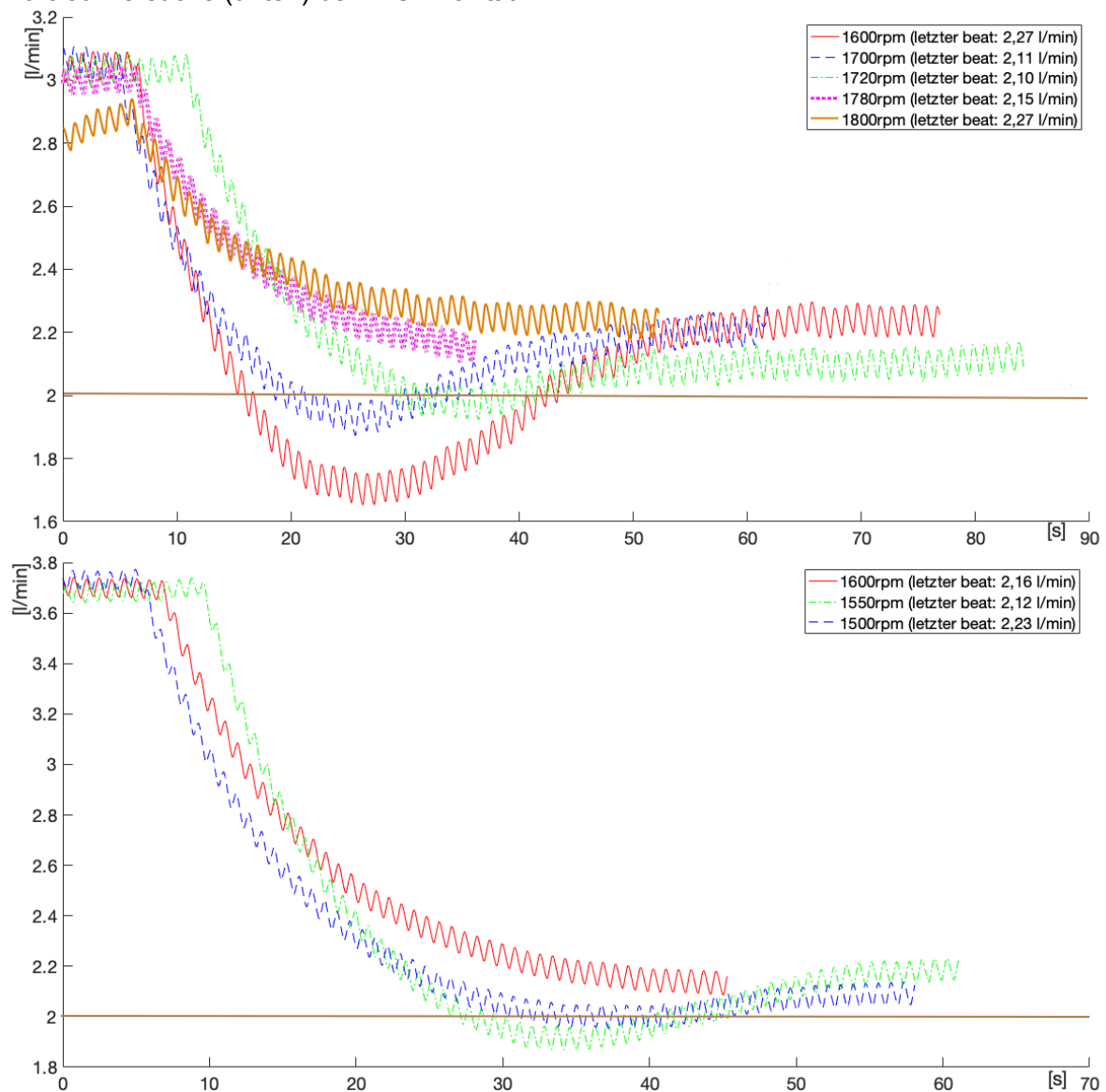
Abbildung 4-15: Graph zur Drehzahländerung der *RHF*-Versuche (oben) und der *Exercise*-Versuche (unten) bei LFC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Drehzahl in Umdrehungen pro Minute,  
 Graph oben RHF: rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Senkung auf 1600 rpm (letzter beat: 1815 rpm, Mittelwert: 1763 rpm),  
 blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch Senkung auf 1700 rpm (letzter beat: 1798 rpm, Mittelwert: 1794 rpm), grüne/Strich-Punkt-Linie:  
 3. Versuch Senkung auf 1720 rpm (letzter beat: 1781 rpm, Mittelwert: 1789 rpm), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4.  
 Versuch Senkung auf 1780 rpm (letzter beat: 1780 rpm, Mittelwert: 1818 rpm), senfgelb/durchgezogene&dicke Linie: 5. Versuch  
 Senkung auf 1800 rpm (letzter beat: 1797 rpm, Mittelwert: 1820 rpm).  
 Graph unten Exercise: rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Senkung auf 1600 rpm (letzter beat: 1596 rpm, Mittelwert: 1654 rpm),  
 blaue/gestrichelte Linie: 2. Senkung auf 1550 rpm (letzter beat: 1602 rpm, Mittelwert: 1609 rpm),  
 grüne/Strich- Punkt- Linie: 3. Versuch Senkung auf 1500 rpm (letzter beat: 1624 rpm, Mittelwert: 1628 rpm).

Hier kann gezeigt werden, dass die linksventrikuläre Kraft Einfluss auf die maximale Drehzahlensenkung bis zum Erreichen eines Low Flow Event hat. Beim *RHF* ist es bereits bei 1800 rpm erreicht, bei *Exercise* kann eine Senkung auf 1600 rpm möglich sein, bevor das gepumpte Volumen unter die Grenze von 2 l/min fällt (Abbildung 4-16).

Abbildung 4-16: Graph zur Volumenflussänderung der *RHF*-Versuche (oben) und der *Exercise*-Versuche (unten) bei LFC-Aktivität.



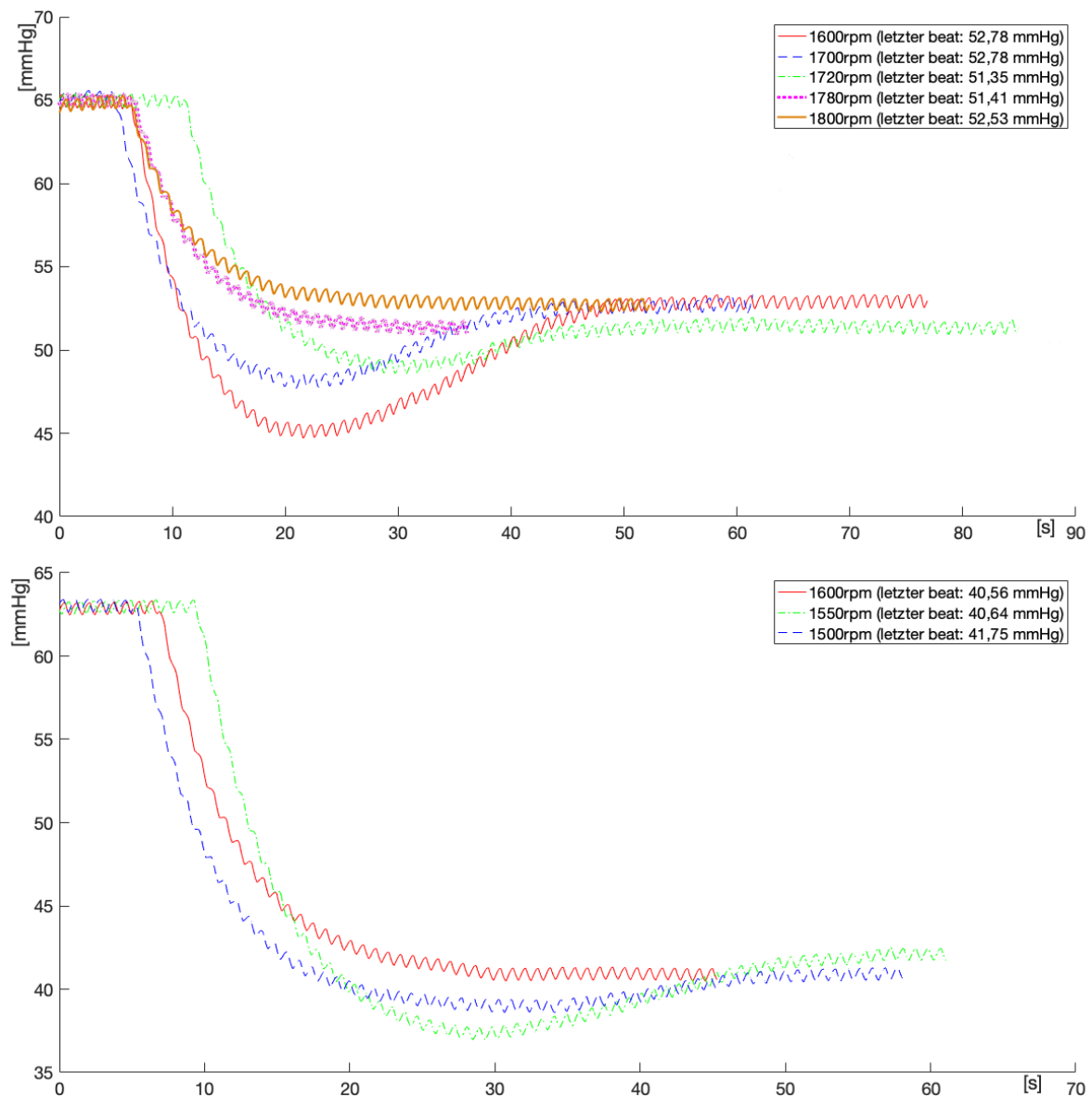
x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: gemittelter Volumenfluss in l/min.

Graph oben *RHF*: rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Senkung auf 1600 rpm (letzter beat: 2,27 l/min, Mittelwert: 2,16 l/min), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch Senkung auf 1700 rpm (letzter beat: 2,11 l/min, Mittelwert: 2,25 l/min), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Senkung auf 1720 rpm (letzter beat: 2,10 l/min, Mittelwert: 2,25 l/min), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch Senkung auf 1780 rpm (letzter beat: 2,15 l/min, Mittelwert: 2,50 l/min), senfgelb/durchgezogene&dicke Linie: 5. Versuch Senkung auf 1800 rpm (letzter beat: 2,27 l/min, Mittelwert: 2,42 l/min).

Graph unten *Exercise*: rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Senkung auf 1600 rpm (letzter beat: 2,16 l/min, Mittelwert: 2,67 l/min), blaue/gestrichelte Linie: 2. Senkung auf 1550 rpm (letzter beat: 2,12 l/min, Mittelwert: 2,42 l/min), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Senkung auf 1500 rpm (letzter beat: 2,23 l/min, Mittelwert: 2,46 l/min).

Bei Senkung auf 1780 rpm und 1800 rpm im *RHF* sowie bei 1600 rpm im *Exercise* wird die untere Flussgrenze von 2 l/min nicht unterschritten, somit tritt in diesen Fällen kein Low Flow Event auf. Dies gilt aber nur so lange, bis die Grenze bei den zwei Litern definiert ist. Würde die Grenze bereits bei 3 l/min angesetzt, würde der Fluss im *RHF* schon bei Umdrehungen unter 2000 rpm und im *Exercise* Szenario bei Senkung auf 1800 rpm unterschritten werden.

Abbildung 4-17: Graphen zur Druckdifferenzänderung im *RHF* (oben) und im *Exercise* (unten) bei LFC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Druckdifferenz in mmHg,

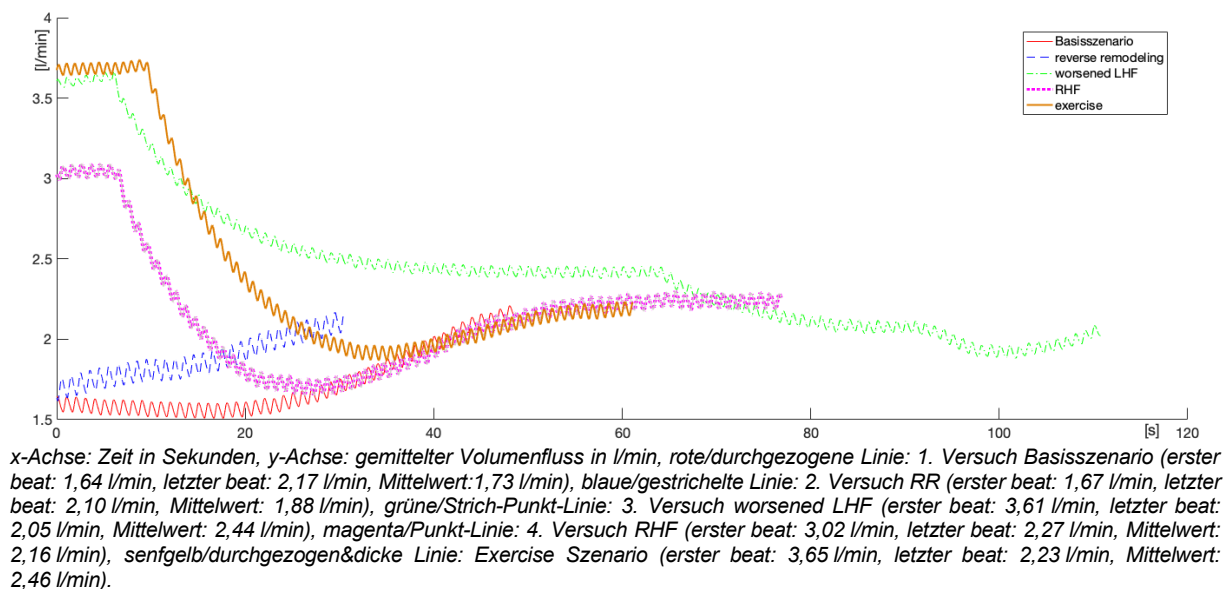
Graph oben *RHF*: rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Senkung auf 1600 rpm (letzter beat: 52,78 mmHg, Mittelwert: 51,89 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch Senkung auf 1700 rpm (letzter beat: 52,78 mmHg, Mittelwert: 53,09 mmHg), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Senkung auf 1720 rpm (letzter beat: 51,35 mmHg, Mittelwert: 53,15 mmHg), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch Senkung auf 1780 rpm (letzter beat: 51,41 mmHg, Mittelwert: 55,72 mmHg), senfgelb/durchgezogene&dicke Linie: 5. Versuch Senkung auf 1800 rpm (letzter beat: 52,53 mmHg, Mittelwert: 55,42 mmHg), Graph unten *Exercise*: rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Senkung auf 1600 rpm (letzter beat: 40,56 mmHg, Mittelwert: 46,71 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Senkung auf 1550 rpm (letzter beat: 40,64 mmHg, Mittelwert: 43,74 mmHg), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Senkung auf 1500 rpm (letzter beat: 41,75 mmHg, Mittelwert: 44,81 mmHg).

Beide Szenarien starten mit einer Druckdifferenz von ca. 63 – 65 mmHg. Die Auswirkung der Drehzahlensenkung auf die Druckdifferenz ist im *Exercise Szenario* mit minimalen Werten um 36,5 mmHg deutlicher als im *RHF*. Dabei unterschreitet der MAP im *Exercise Szenario* jedoch mit 64,32 mmHg (nicht im Diagramm festgehalten) nicht die klinisch meist relevante kritische untere Grenze von 60 mmHg.

### 4.2.3 LFC im Vergleich aller fünf Szenarien

In dieser Versuchsserie wurden alle fünf verschiedene Szenarien in Bezug auf den LFC miteinander verglichen. Das *Basisszenario* (1. Versuch), das *RR* (2. Versuch), das *worsened LHF* (3. Versuch), das *RHF* (4. Versuch) und das *Exercise Szenario* (5. Versuch). Die ursprüngliche Ausgangsdrehzahl von 2000 rpm wurde im *Basisszenario* und im *RHF* manuell auf 1600 rpm gesenkt. Um ein Low Flow Event auszulösen, wurde die Drehzahl im *Exercise Szenario* auf 1500 rpm gesenkt. In diesen drei Versuchen (*Basisszenario*, *RHF* und *Exercise*) war der LFC zu Beginn ausgeschaltet, danach wurde er nach wenigen Sekunden nach Drehzahlensenkung eingeschaltet. Im *RR* brauchte keine manuelle Senkung vorgenommen werden, da der LFC bereits bei 2000 rpm nach Einschaltung aktiv war. Im *worsened LHF* wurde eine mehrmalige rpm Senkung von 1600 rpm auf 1500 rpm auf 1430 rpm durchgeführt, um ein Low Flow Event auszulösen. Hier war bereits zu Beginn der LFC eingeschaltet, um die Drehzahl zu detektieren, bei der es zu einem Low Flow Event kommt. Das untere Volumenlimit des LFCs war mit 2 l/min eingestellt, die Steigerungs- und Senkungsrate lagen bei 8,4 rpm/s.

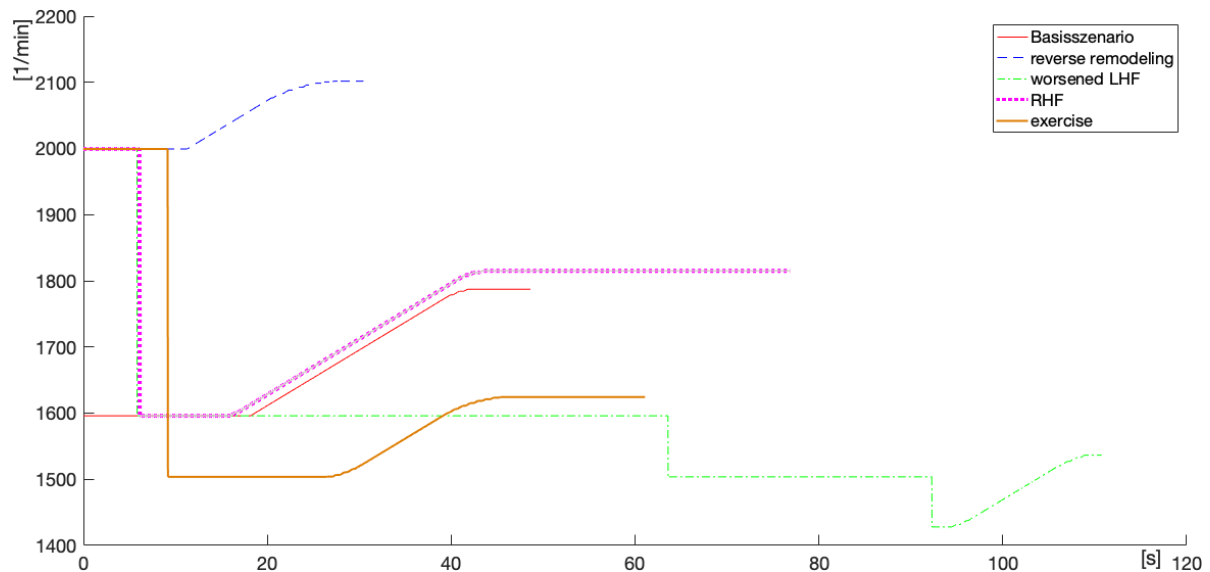
Abbildung 4-18: Graph zur Volumenflussänderung der verschiedenen Szenarien bei LFC-Aktivität.



In Abbildung 4-18 ist zu erkennen, dass im *Exercise*-Szenario bei Senkung auf 1600 rpm ein Fluss von 2 l/min aufrechterhalten werden kann. Kommt es jedoch wie im letzten Versuch zu einer Senkung der Drehzahl auf 1500 rpm, tritt auch hier ein Low Flow Event ein. Bei Drehzahlensenkung um 400 rpm wird das  $M\Delta Q$ -lower limit von 2 l/min noch nicht unterschritten. Im *Basis*- und *RHF* Szenario steigen die Drehzahlen durch LFC Aktivität auf 1787 rpm und 1815 rpm an, um einen Fluss von 2 l/min zu gewährleisten. Im Falle des *Basisszenarios* und des *RR* ist der Fluss bereits zu Beginn des Versuches deutlich unter den gewünschten 2 l/min,

während in den anderen Szenarien der Volumenfluss erst durch Drehzahl­senkung kritisch wird (Abbildung 4-19).

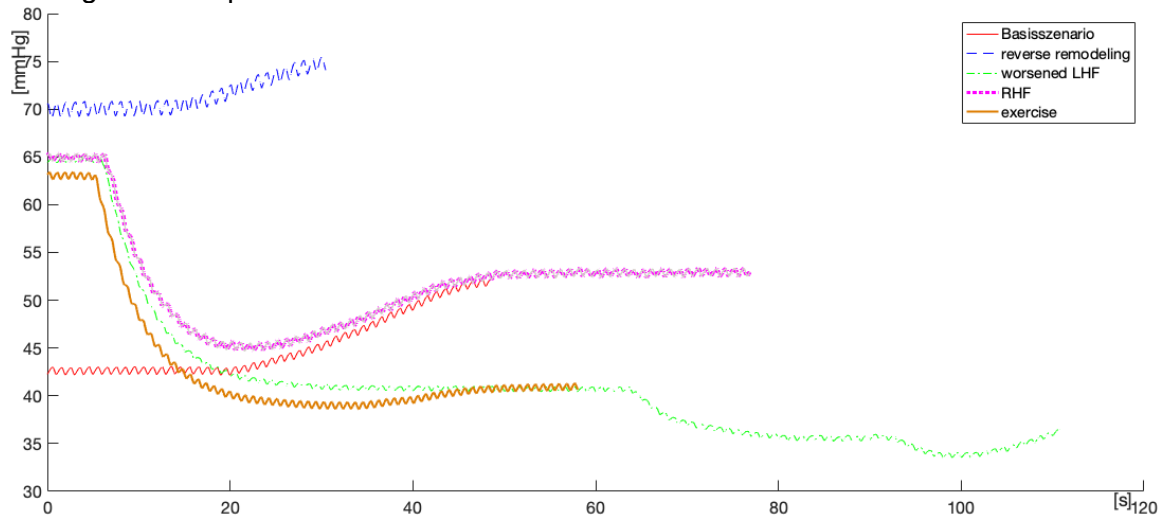
Abbildung 4-19: Graph zur Drehzahländerung der verschiedenen Szenarien bei LFC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Umdrehungen pro Minute, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Basisszenario (erster beat: 1596 rpm, letzter beat: 1787 rpm, Mittelwert: 1670 rpm), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch RR (erster beat: 1999 rpm, letzter beat: 2101 rpm, Mittelwert: 2042 rpm), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch worsened LHF (erster beat: 1999 rpm, letzter beat: 1536 rpm, Mittelwert: 1574 rpm), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch RHF (erster beat: 1999 rpm, letzter beat: 1815 rpm, Mittelwert: 1763 rpm), senfgelb/durchgezogen&dicke Linie: Exercise Szenario (erster beat: 1999 rpm, letzter beat: 1624 rpm, Mittelwert: 1628 rpm).

Es ist zu erkennen, dass im *reverse remodeling Szenario* bereits bei 2000 rpm ein Low Flow Event eintritt, obwohl die Druckdifferenzen mit 70 mmHg einen guten systemischen Durchfluss darstellen. Bei den anderen Szenarien tritt ein Low Flow Event erst bei Senkungen unter 2000 rpm auf. Die Enddrehzahl im *RR* ist mit 2100 rpm am höchsten. Es folgen mit ähnlichen Drehzahlen das *RHF Szenario* und das *Basisszenario*. Eine geringe LFC-Aktivität mit nur moderatem Drehzahlanstieg auf knapp 1620 rpm ist im Falle des *Exercise Szenarios* notwendig. Beim *worsened LHF* kann der Durchfluss durch das LVAD lange auf geringsten Drehzahlen um 1500 rpm über 2 l/min gehalten werden, bevor der LFC aktiv wird. Die Druckdifferenz, die durch LFC-Aktivität erhöht wird, übersteigt in keinem der Szenarien das obere Drucklimit von 80 mmHg (Abbildung 4-20).

Abbildung 4-20: Graph zur Druckdifferenz der verschiedenen Szenarien bei LFC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Druckdifferenz in mmHg, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Basisszenario (erster beat: 42,28 mmHg, letzter beat: 51,96 mmHg, Mittelwert: 45,31 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch RR (erster beat: 69,87 mmHg, letzter beat: 74,86 mmHg, Mittelwert: 71,44 mmHg), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch worsened LHF (erster beat: 64,46 mmHg, letzter beat: 36,28 mmHg, Mittelwert: 41,08 mmHg), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch RHF (erster beat: 65,05 mmHg, letzter beat: 52,78 mmHg, Mittelwert: 51,89 mmHg), senfgelb/durchgezogen&dicke Linie: Exercise Szenario (erster beat: 62,65 mmHg, letzter beat: 41,75 mmHg, Mittelwert: 44,81 mmHg).

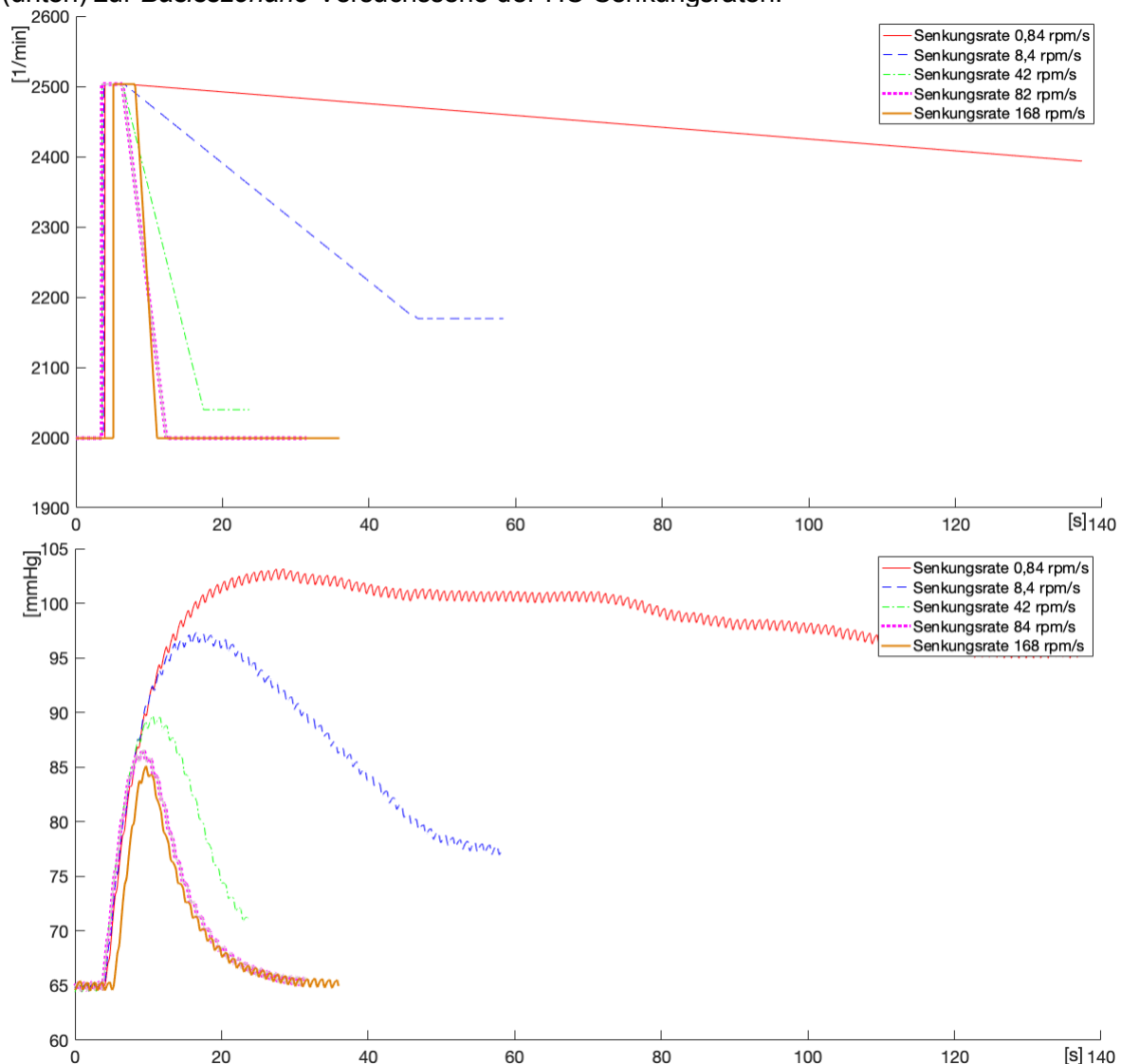
Beim *RR* wird mit einer Drehzahl vom 2000 rpm eine hohe Druckdifferenz von 70 mmHg erreicht, jedoch bereits zu Beginn mit einem geringen Fördervolumen von 1,67 l/min. Erst bei LFC-Aktivität und Drehzahlerhöhung auf 2100 rpm liegt die Druckdifferenz bei 75 mmHg und das Fördervolumen knapp oberhalb der LF Grenze mit 2,10 l/min. Mit einer eingeschränkten linksventrikulären Kontraktilität wie im *Basisszenario* und Drehzahlen von knapp 1790 rpm liegt der Volumenstrom über 2,17 l/min, jedoch ist die Druckdifferenz mit 52 mmHg gering. Die hohe Druckdifferenz im *RR* entsteht durch den Auswurf über die Aortenklappe, während der hauptsächlich Fluss bei eingeschränkter Kraft über das LVAD läuft. Je schlechter die Eigenkraft (siehe *worsened LHF*), desto mehr Volumen wird über das LVAD gefördert; auch bei einer geringen Drehzahl von 1500 rpm werden noch knapp 2 l/min gefördert, wohingegen die Druckdifferenz nur noch 35 mmHg beträgt.

### 4.3 Steigerungs- und Senkungsraten HC und LFC

Die Senkungs- sowie Steigerungsraten werden im *Basisszenario* in verschiedenen Intensitätsstufen untersucht. Dabei werden fünf Raten zwischen  $-/+0,84$  rpm/s,  $-/+8,4$  rpm/s,  $-/+42$  rpm/s,  $-/+84$  rpm/s und  $-/+168$  rpm/s miteinander verglichen. Das maximale Ausmaß der rpm Senkung beziehungsweise Steigerung war auf  $-/+504$  rpm ( $-/+0,6$  V) beschränkt.

Die Einstellungen zum HC und LFC waren mit einem  $\Delta P$ -upper limit von 80 mmHg und einem  $\Delta Q$ -lower limit von 2 l/min definiert. In den fünf Versuchen zum HC wurde die ursprüngliche Drehzahl von 2000 rpm auf 2500 rpm hochgesetzt, in den weiteren fünf Versuchen zum LFC wurde die Drehzahl 2000 rpm auf 1500 rpm runtergesetzt.

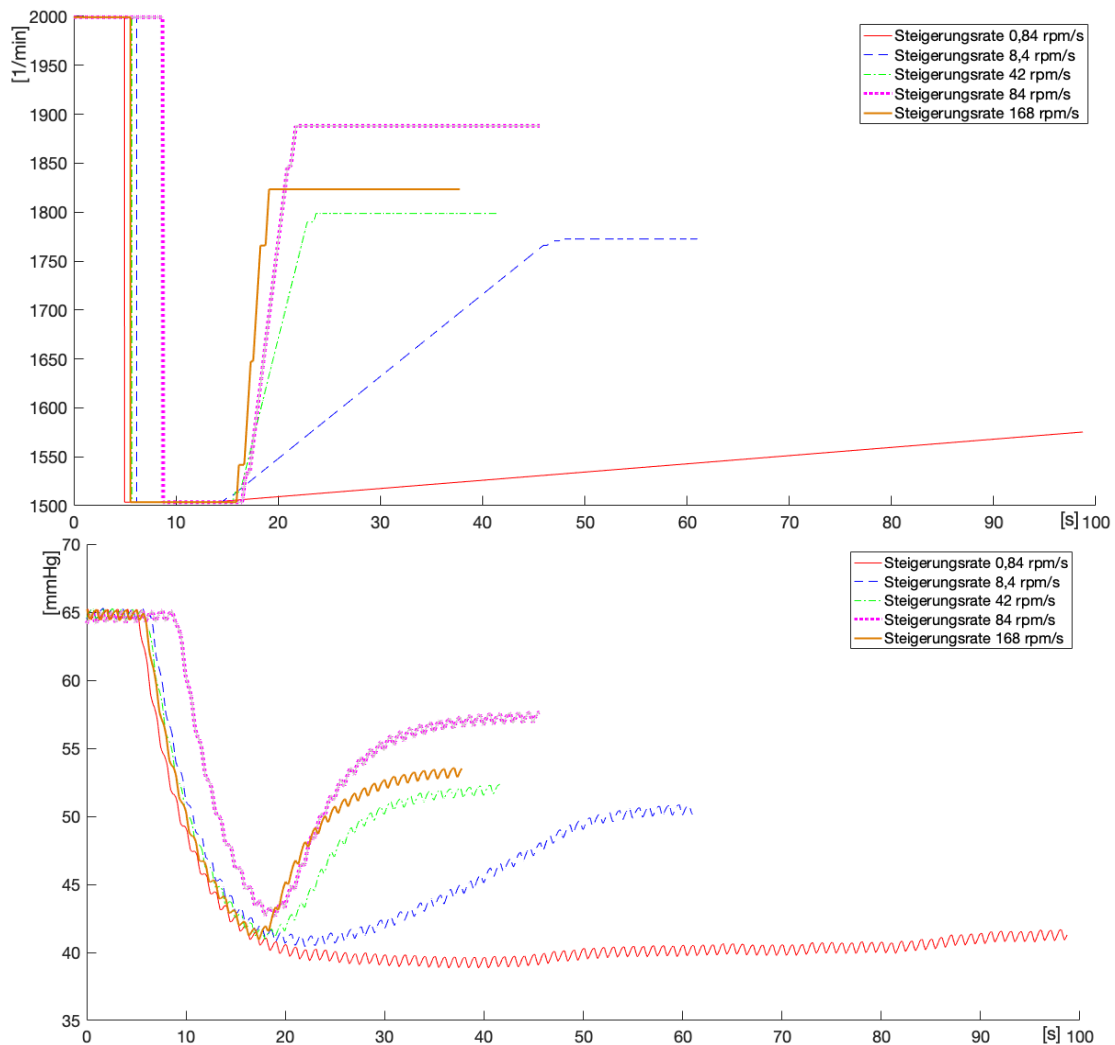


Abbildung 4-21: Graph zur Drehzahländerung (oben) sowie Graph zur Druckdifferenzänderung (unten) zur *Basisszenario*-Versuchsserie der HC-Senkungsraten.

x-Achse (beide Graphen): Zeit in Sekunden, y-Achse (Graph oben): Drehzahl in Umdrehungen pro Minute, (Graph unten): Druckdifferenz in mmHg, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Senkungsrate - 0,84 rpm/s, 0.001 V (letzter beat: 2393 rpm, 95,55 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch Senkungsrate - 8,4 rpm/s, 0.01 V (letzter beat: 2169 rpm, 77,34 mmHg), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Senkungsrate - 42 rpm/s, 0.05 V (2039 rpm, 71,18 mmHg), magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: 4. Versuch Senkungsrate - 84 rpm/s, 0.1 V (letzter beat: 1999 rpm, 65,51 mmHg), senfgelb/ durchgezogene & dicke Linie: 5. Versuch Senkungsrate - 168 rpm/s, 0.2 V (letzter beat: 1999 rpm, 65,26 mmHg).

Je höher die Senkungsrate, desto schneller ist das Hypertension Event aufgelöst, desto eher kommt es aber auch zu einem Überschwingen. Bei der höchsten Senkungsrate von 168 rpm/s wird die maximale Absenkung von 504 rpm komplett ausgereizt. Die Senkungsrate 84 rpm/s führt zu einer schnellen maximalen Drehzahlabsenkung, die Druckdifferenz bei einem Hypertension Event liegt nur für wenige Sekunden über der Grenze von 80 mmHg. Dahingegen erreicht die Senkungsrate von 8,4 rpm/s erst nach ca. 50 Sek. wieder die obere Grenze und die Senkungsrate von 0,84 rpm/s hat selbst nach 140 Sekunden und Beendigung des Versuchs nicht den Grenzwert von 80 mmHg erreicht.

Abbildung 4-22: Graph zur Drehzahländerung (oben) sowie Graph zur Volumenflussänderung (unten) zur *Basisszenario*-Versuchsserie der LFC-Steigerungsraten.



x-Achse (beide Graphen): Zeit in Sekunden, y-Achse (Graph oben): Drehzahl in Umdrehungen pro Minute, (Graph unten): gemittelter Volumenfluss in l/min, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Steigerungsrate 0,84 rpm/s, 0.001 V(letzter beat: 1575 rpm, 1,46 l/min), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch Steigerungsrate 8,4 rpm/s, 0.01 V(letzter beat: 1772 rpm, 2,24 l/min), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Steigerungsrate 42 rpm/s, 0.05 V(letzter beat: 1798 rpm, 3,18 l/min), magenta mit grauer Innenlinie/ Punkt-Linie: 4. Versuch Steigerungsrate 84 rpm/s, 0.1 V(letzter beat: 1888 rpm, 2,69 l/min), senfgelb/ durchgezogene&dicke Linie: 5. Versuch Steigerungsrate 168 rpm/s, 0.2 V(letzter beat: 1823 rpm, 2,58 l/min).

Auch hier kann ähnlich zum HC gezeigt werden, dass bei hohen Steigerungsraten das Überschwingen stark und die Schnelligkeit, das Low Flow Event aufzuheben, rasch erfolgt. Bei der höchsten Senkungsrate von 168 rpm/s wird bei einer Enddrehzahl von 1823 rpm ein Volumenfluss von 2,58 l/min erreicht. Die Steigerungsrate von 84 rpm/s führt zu einer Drehzahlsteigerung auf 1888 rpm und erreicht damit einen Volumenfluss von 2,69 l/min. Dabei bleibt der Fluss durch das LVAD nur für wenige Sekunden unter der Grenze von 2 l/min. Dahingegen erreicht die Steigerungsrate von 8,4 rpm/s erst nach ca. 50 Sekunden wieder diese Grenze und die Steigerungsrate von 0,84 rpm/s hat nach 100 Sekunden und Beendigung des Versuchs nach wie vor den Grenzwert von 2 l/min nicht erreicht.

#### 4.4 Suction Controller

Die Parameter, die beim SC bewertet werden sollen, sind in Tabelle 3-9 dargestellt. Es gibt drei Versuchsreihen. Sie finden alle in der Grundeinstellung des *Basisszenarios* statt. In der ersten Versuchsserie mit sechs Versuchen sollen die unterschiedlichen Senkungsraten sowie die maximale Drehzahlabweichung untersucht werden. In diesen sechs Versuchen sind keine weiteren Controller eingeschaltet.

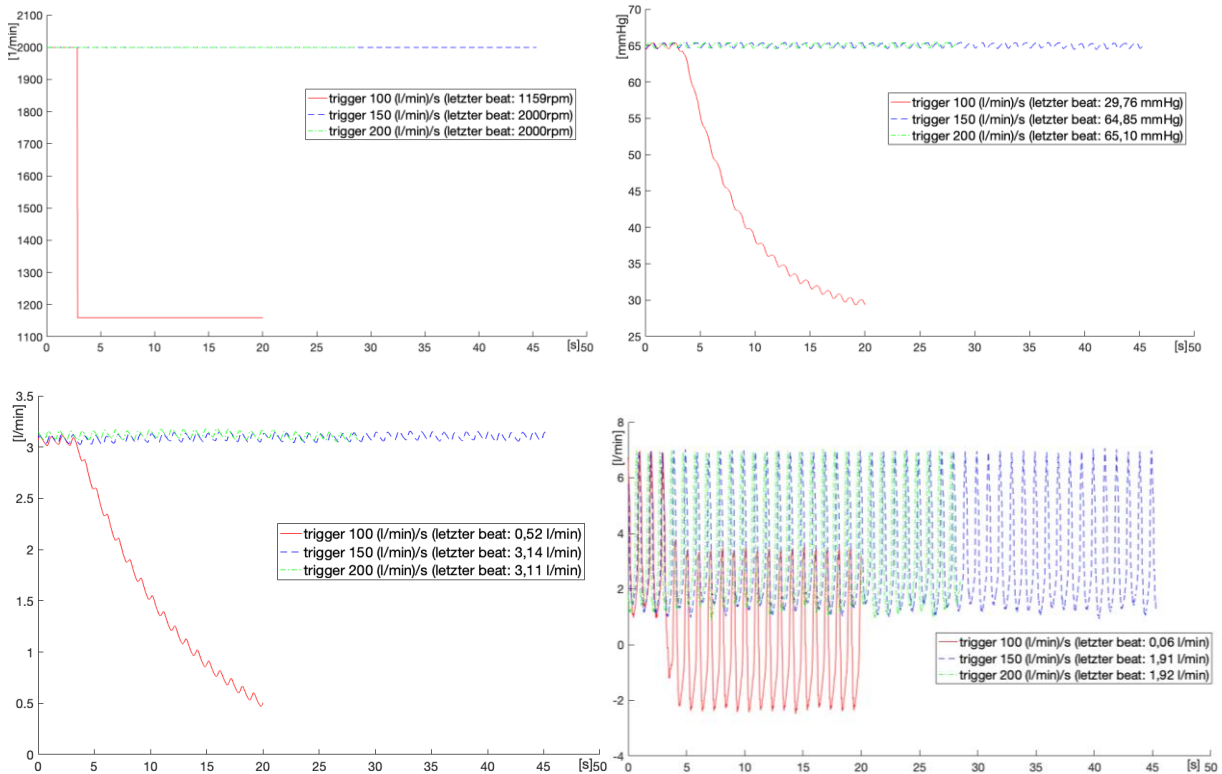
In der 2. Versuchsserie mit 3. Versuchen soll die die Sensitivitätseinstellung des SC anhand eines Triggers ((l/min)/s) untersucht werden. Liegt ein Trigger im niedrigen Bereich vor, reagiert der SC bereits auf kleine Flussänderungen. Ist der Trigger sehr hoch eingestellt, muss die Flussänderung schon deutlich größer sein, damit der SC aktiv wird.

##### 4.4.1 SC und *Basisszenario* mit unterschiedlichem Trigger bei SC-Aktivität

Drei *Basisszenario*-Versuche wurden mit einer Drehzahl von 2000 rpm eingestellt. Im

1. Versuch war der Trigger auf 100 (l/min)/s, im 2. Versuch auf 150 (l/min)/s und im letzten Versuch auf 200 (l/min)/s eingestellt. Je niedriger die Zahl, desto empfindlicher reagiert der SC auf Flussveränderungen an der eingebauten Membran. Der SC war von Beginn an eingeschaltet. Die übrigen SC-Einstellungen waren in allen drei Versuchen gleich, mit einer Senkungsgeschwindigkeit von 252 rpm/s (0,3 V) und einer maximal möglichen Senkung von 840 rpm/sec (1 V).

Abbildung 4-23: Graphen zur Drehzahländerung (oben links), Druckdifferenzänderung (oben rechts), zur gemittelten Volumenflussänderung (unten links) und nicht gemittelten Volumenflussänderung (unten rechts) im *Basisszenario* mit unterschiedlichem Trigger bei SC-Aktivität.



x-Achse (alle Graphen): Zeit in Sekunden, y-Achse (Graph oben links): Umdrehungen pro Minute, y-Achse (Graph oben rechts): Druckdifferenz in mmHg, (Graph unten links): gemittelter Volumenfluss in l/min, (Graph unten rechts): nicht gemittelter Volumenfluss in l/min, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einem Trigger von 100 (l/min)/s (letzter beat: 1159 rpm, 29,76 mmHg, Mittel 0,52 l/min, nicht Mittel 0,06 l/min), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einem Trigger von 150 (l/min)/s (letzter beat: 1999 rpm, 64,85 mmHg, Mittel 3,14 l/min, nicht Mittel 1,91 l/min), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einem Trigger von 200 (l/min)/s (letzter beat: 1999 rpm, 65,10 mmHg, Mittel 3,11 l/min, nicht Mittel 1,92 l/min).

Im nicht gemittelten LVAD-Volumenstrom (unten rechts) ist zu sehen, dass es beim Suction Event zu einem Zero-Fluss (0 l/min) kommt. In der gemittelten Graphik (unten links), geht die Kurve steil auf einen Nullfluss zu, da aber eine Mittelung stattfindet, ist die Kurve deutlich abgeflacht (Fluss zum Ende noch 0,5 l/min). Nur im 1. Versuch mit 100 (l/min)/s tritt ein Suction Event auf. Die maximal mögliche Senkung von 840 rpm wird in diesem 1. Versuch durch den SC ausgeführt. Betrachtet man nun das gepumpte Volumen des linken Ventrikels des 1. Versuches, wird eine Volumenzunahme deutlich (nicht im Diagramm dargestellt). In den ersten Herzschlägen beträgt das linke Ventrikelvolumen ca. 38-40 ml pro Schlag. Nachdem der SC aktiv wurde, staut sich aufgrund des verschlossenen LVAD Einlasses das Volumen im linken Ventrikel. Dadurch erhöht sich das Volumen innerhalb von 5 Herzschlägen auf knapp 62 ml/beat. Das Volumen, das im Systemkreislauf ankommt, sinkt dadurch schlagartig. Nach Zero-Fluss durch ein Suction Event entsteht folgend durch die Drehzahlminderung auch ein Low Flow Event (nicht im Diagramm erfasst).

Aus diesen Ergebnissen zur maximalen Senkung um 840 rpm ergibt sich eine kommende Versuchsserie, bei der die maximale Drehzahlabweichung sowie die Senkungsrate variiert wurden, um ein Low Flow Event trotz Suction-Aktivität zu vermeiden oder besser noch diesem vorzubeugen.

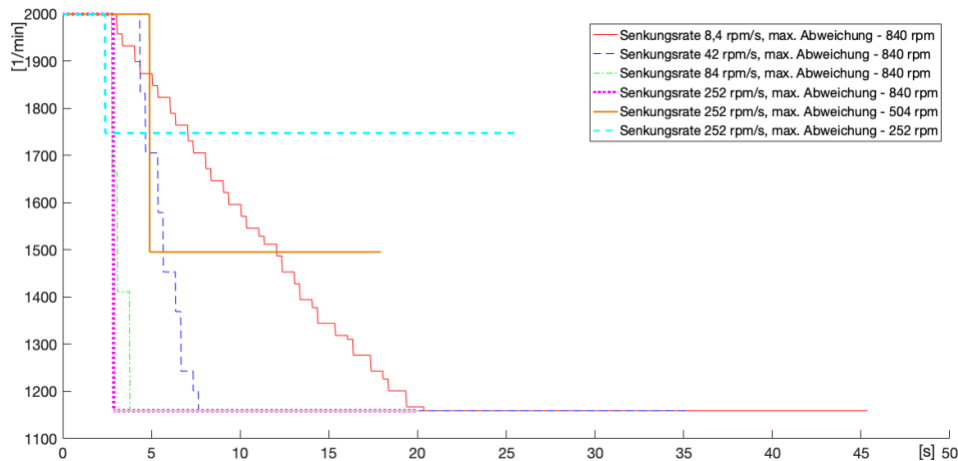
#### 4.4.2 SC und *Basisszenario* mit unterschiedlicher SC-Senkungsrate sowie maximaler SC-Drehzahlabweichung

In der folgenden Serie sind sechs *Basisszenario*-Versuche dargestellt (*Basisszenario*-Einstellungen wie in Tabelle 3-1 zu finden). Alle haben den gleichen Trigger von 100 (l/min)/s. Die ersten drei Versuche variieren in ihrer Senkungsrate von 8,4 rpm/s über 42 rpm/s bis 84 rpm/s und können bis maximal 840 rpm sinken. Die drei folgenden Versuche haben hingegen alle die gleiche Senkungsrate von 252 rpm/s, wobei die maximale Drehzahlabweichung hier zwischen -840 rpm, -504 rpm und -250 rpm variiert. Tabelle 4-3 zeigt die verschiedenen Einstellungen der SC-Versuche sowie das Ergebnis nach SC-Aktivität. Die darauffolgende Abbildung zeigt die Drehzahlveränderung im Verlauf.

Tabelle 4-3: SC-Einstellungen der Versuche Eins - Sechs sowie Ergebnisse nach SC-Aktivität.

Versuch 1. – 6.	SC Einstellungen			Ergebnis beim letzten beat			
	Trigger ((l/min)/s)	Speed (rpm/s)	Max. Senkung (rpm)	rpm	MOP	MAP	MOQ
1. Rot/durchgezogene Linie	100	-8,4	-840	1159	28,24	60,23	0,05
2. Blau/gestrichelte-Linie	100	-42	-840	1159	28,50	60,58	0,08
3. Grün/Strich-Punkt-Linie	100	-84	-840	1159	33,58	62,43	1,15
4. Magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie	100	-252	-840	1159	29,76	60,19	0,52
5. Senfgelb/durchgezogene&dicke Linie	100	-252	-504	1495	41,02	65,65	1,37
6. Cyan/gestrichelte&dicke Linie	100	-252	-252	1747	49,99	71,05	2,17

Abbildung 4-24: Graph zur Drehzahländerung im *Basisszenario* mit unterschiedlichen SC-Senkungsraten und unterschiedlichen maximalen SC-Drehzahlabweichungen bei SC-Aktivität.



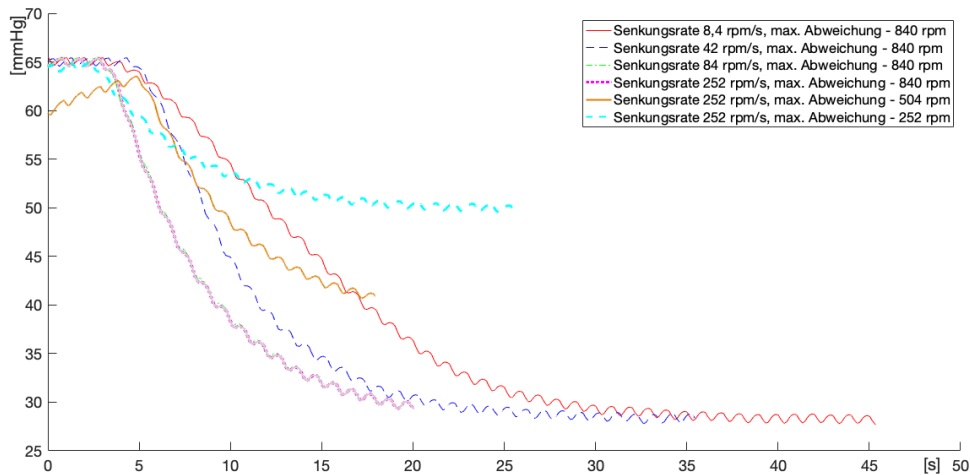
x-Achse: Zeit in Sec, y-Achse: Umdrehungen pro Minuten in 1/min,

1. Rot/durchgezogene Linie: trigger bei 100 (l/min)/s, Senkungsrate -8,4 rpm/s, max. Senkung -840, Enddrehzahl nach SC-Aktivität: 1159 rpm
2. Blau/gestrichelte-Linie: trigger bei 100 (l/min)/s, Senkungsrate -42 rpm/s, max. Senkung -840, Enddrehzahl nach SC-Aktivität: 1159 rpm
3. Grün/Strich-Punkt-Linie: trigger bei 100 (l/min)/s, Senkungsrate -84 rpm/s, max. Senkung -840, Enddrehzahl nach SC-Aktivität: 1159 rpm
4. Magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: trigger bei 100 (l/min)/s, Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -840, Enddrehzahl nach SC-Aktivität: 1159 rpm
5. Senfgelb/ durchgezogene&dicke Linie: trigger bei 100 (l/min)/s, Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -504, Enddrehzahl nach SC-Aktivität: 1495 rpm.
6. Cyan/ gestrichelte&dicke Linie: trigger bei 100 (l/min)/s, Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -252, Enddrehzahl nach SC-Aktivität: 1747 rpm

Die Senkungsgeschwindigkeit hat Einfluss auf die zeitliche Begrenzung des Suction Event und damit auf die Qualität des SC. Je nachdem wie schnell diese ist, bleibt ein Ansaugen länger oder kürzer bestehen. Gewünscht wäre, das Ansaugen und damit das Beschädigen der Myozyten so gering wie möglich zu halten. Um also die richtige Senkungsgeschwindigkeit des SC zu eruieren, wurden im 1. – 3. Versuch verschiedene Senkungsraten untersucht. Darüber hinaus fließen zwei weitere Senkungsraten mit 504 rpm/s und 756 rpm/s in die Bewertung mit ein, die hier in den Diagrammen nicht aufgeführt sind. Zu diesen zwei Senkungsraten befinden sich Zoomansichten der Drehzahlsenkung in Abbildung 12-11 im Anhang.

Je geringer die Senkungsrate (zum Beispiel 1. – 3. Versuch), desto eher ergeben sich Stufen im Senkungsvorgang. Diese können je nach Ausprägungsgrad den Senkvorgang des SC aufhalten. Jedoch entstehen, wie in Abbildung 12-11 im Anhang zu sehen, selbst bei den hohen Senkraten von 504 rpm/s und 756 rpm/s Stufen. Diese werden aber erst sichtbar, wenn man die Drehzahlkurve heranzoomt. In den Fällen mit hoher maximaler Drehzahlabweichung von - 840 rpm/s ist der untere MAP bei 60 mmHg. Der Trigger in den ersten drei Versuchen mit 100 (l/min)/s reagiert direkt nach Einschaltung des SC bereits bei 2000 rpm, ohne das die Drehzahl oder das Volumen verändert wird.

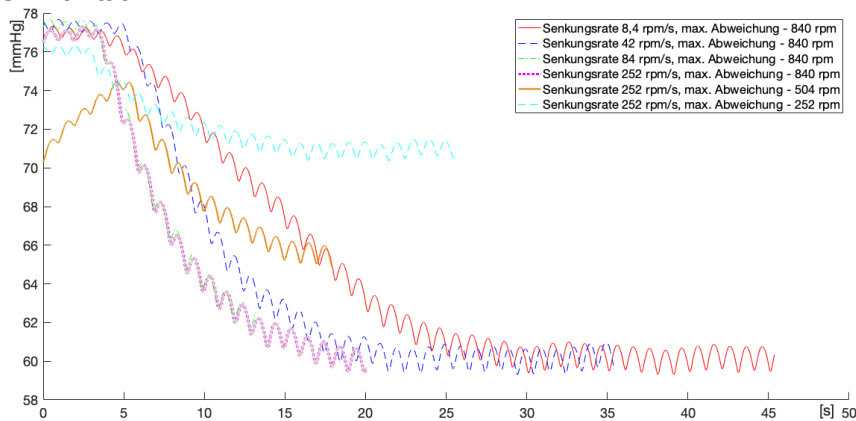
Abbildung 4-25: Graph zur Druckdifferenzänderung im *Basisszenario* mit unterschiedlichen SC-Senkungsraten und unterschiedlichen maximalen SC-Drehzahlabweichungen bei SC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sec, y-Achse: Druckdifferenz in mmHg,

1. Rot/durchgezogene Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -8,4 rpm/s, max. Senkung -840, Druckdifferenz nach SC-Aktivität: 28,24 mmHg
2. Blau/gestrichelte-Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -42 rpm/s, max. Senkung -840, Druckdifferenz nach SC-Aktivität: 28,50 mmHg
3. Grün/Strich-Punkt-Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -84 rpm/s, max. Senkung -840, Druckdifferenz nach SC-Aktivität: 33,58 mmHg
4. Magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -840, Druckdifferenz nach SC-Aktivität: 29,76 mmHg
5. Senfgelb/ durchgezogene&dicke Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -504, Druckdifferenz nach SC-Aktivität: 41,02 mmHg
6. Cyan/ gestrichelte&dicke Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -252, Druckdifferenz nach SC-Aktivität: 49,99 mmHg

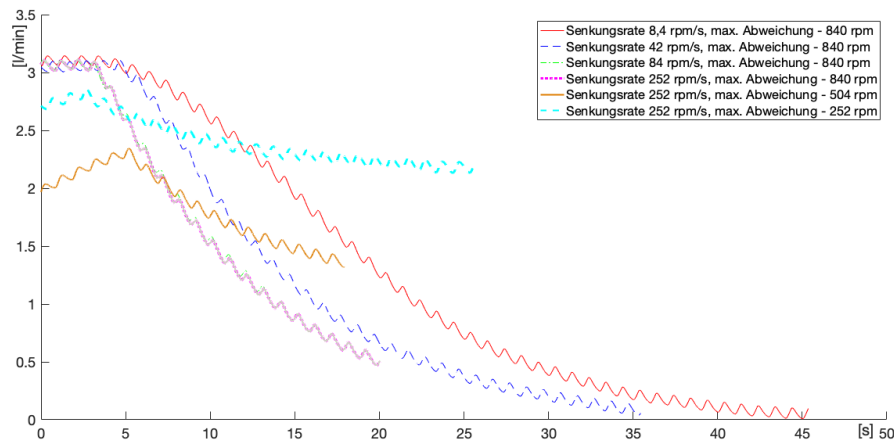
Abbildung 4-26: Graph zur MAP-Änderung im *Basisszenario* mit unterschiedlichen SC-Senkungsraten und unterschiedlichen maximalen SC-Drehzahlabweichungen bei SC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sec, y-Achse: mittlerer aortaler Druck in mmHg,

1. Rot/durchgezogene Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -8,4 rpm/s, max. Senkung -840, aortaler Druck nach SC-Aktivität: 60,23 mmHg
2. Blau/gestrichelte-Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -42 rpm/s, max. Senkung -840, aortaler Druck nach SC-Aktivität: 60,58 mmHg
3. Grün/Strich-Punkt-Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -84 rpm/s, max. Senkung -840, aortaler Druck nach SC-Aktivität: 62,43 mmHg
4. Magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -840, aortaler Druck nach SC-Aktivität: 60,19 mmHg
5. Senfgelb/ durchgezogene&dicke Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -504, aortaler Druck nach SC-Aktivität: 65,65 mmHg
6. Cyan/ gestrichelte&dicke Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -252, aortaler Druck nach SC-Aktivität: 71,05 mmHg

Abbildung 4-27: Graph zur Volumenflussänderung im *Basisszenario* mit unterschiedlichen SC-Senkungsraten und unterschiedlichen maximalen SC-Drehzahlabweichungen bei SC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sec, y-Achse: Volumenflussänderung in l/min.

1. Rot/durchgezogene Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -8,4 rpm/s, max. Senkung -840, Volumenflussänderung nach SC-Aktivität: 0,05 l/min
2. Blau/gestrichelte-Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -42 rpm/s, max. Senkung -840, Volumenflussänderung nach SC-Aktivität: 0,08 l/min
3. Grün/Strich-Punkt-Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -84 rpm/s, max. Senkung -840, Volumenflussänderung nach SC-Aktivität: 1,15 l/min
4. Magenta mit grauer Innenlinie/Punkt-Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -840, Volumenflussänderung nach SC-Aktivität: 0,52 l/min
5. Senfgelb/ durchgezogene&dicke Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -504, Volumenflussänderung nach SC-Aktivität: 1,37 l/min
6. Cyan/ gestrichelte&dicke Linie: trigger bei 100 ((l/min)/s), Senkungsrate -252 rpm/s, max. Senkung -252, Volumenflussänderung nach SC-Aktivität: 2,17 l/min

Vergleicht man nun die Durchflussmengen in den einzelnen Versuchen, wird klar, dass hohe maximale Drehzahlauslenkungen auch mit einem Low Flow Event einhergehen (Abbildung 4-27). Bei einer Senkung um 840 rpm/s tritt ein Low Flow Event auf, ebenso sinkt der aortale Druck auf niedrige Werte von ca. 60 mmHg (MAP Veränderung in Abbildung 4-26). Auch bei 504 rpm/s SC Senkungsrate tritt weiterhin noch ein Low Flow Event auf. Lediglich bei -252 rpm/s bleibt der Fluss über der Grenze von 2 l/min.



## 5 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse kritisch in ihren Parameterempfehlungen betrachtet und im Kontext der aktuellen Literatur diskutiert.

### 5.1 Einstellungen der Szenarien

Die linksventrikuläre Kontraktilität von ca. 2,0 mmHg/ml mit einer Ejektionsfraktion (EF) von 55% ist als physiologisch anzusehen (8, 78). Im *LHF* sinken Kontraktilität und EF je nach Ausmaß der Herzinsuffizienz. Im *Basisszenario* wird daher eine reduzierte linksventrikuläre Kontraktilität (0,35 mmHg/ml) im Vergleich zum Physiologischen eingestellt. Einige Studien zeigen, dass sich bereits nach kurz zurückliegender LVAD Implantation die LV-Kontraktilität bessert (23, 24). Da das *Basisszenario* ein bereits implantiertes LVAD verkörpern soll, ist eine LV-Kontraktilität gewählt, die ein entlastetes LVAD-Herz besitzt. Ein nicht therapiertes Herz ohne LVAD wird durchaus niedrigere Kontraktilitäten aufweisen. Es wird ein annähernder Mittelwert aus den gezeigten Kontraktilitäten ermittelt. In Graefe et al. (4) ist beispielsweise eine schwere Linksherzinsuffizienz mit einem Wert von 0,35 mmHg/ml angegeben. Eine normale Kraft entspricht hier einer Einstellung mit 2,0 mmHg/ml. Daraus ergibt sich die Wahl von 0,35 mmHg/ml (0,7 V) für die Linkskraft im *Basisszenario*. Diese Kontraktilität entspricht sicherlich einer extremen Linksherzinsuffizienz, aber um die Controller in ihrer Aktivität besser beurteilen zu können, sind Szenarien mit ausgeprägten Einstellungen am sinnvollsten. Für die rechtsventrikuläre Kraft können verschiedene Werte für den physiologischen Zustand ermittelt werden. In Graefe et al. (4) sind es 0,9 mmHg/ml, während in den Arbeiten von Leather et al. (79, 80) von einer physiologischen Kraft von 1,4 mmHg/ml ausgegangen wird. Der genutzte MCL dieser Dissertation ist auch Teil der Arbeiten der Studie von Graefe et al., sodass sich die Einstellung zur Kraft des rechten Herzens eher an der Studie von Graefe et al. orientiert. Die rechtsventrikuläre Kraft im *Basisszenario* ist bei 0,94 mmHg/ml (0,046 V Stellgröße) festgelegt.

Die systemischen Widerstände in der Arbeit von Graefe et al. sind im Linksherzversagen mit vollem LVAD-Support mit der Stellgröße 2,6 V und bei einem Linksherzversagen ohne LVAD-Support mit der Stellgröße 2,1 V gesetzt. Physiologische Werte sind in verschiedenen Arbeiten zwischen 1050 dyne/s/cm<sup>5</sup> und 1330 dyne/s/cm<sup>5</sup> bis 1400 dyne/s/cm<sup>5</sup> angegeben (81-86). Teilweise wird auch von einem physiologischen systemischen Widerstand ab ca. 900 dyne/s/cm<sup>5</sup> gesprochen. Petrou untersucht 2017 den systemischen Widerstand bei Linksherzversagen und eingebautem LVAD und kann einen erhöhten Widerstand von

1480 dyne/s/cm<sup>5</sup> festhalten (45). Somit wird für das *Basisszenario* ein Widerstand von 1500 - 1600 dyne/s/cm<sup>5</sup> (2,4 V) gewählt.

Der pulmonale Widerstand wird bei Graefe et al. (4) im Linksherzversagen und voller LVAD Unterstützung auf rechts 6,5 V und links 2,5 V gesetzt, was einen mittleren pulmonalen Druck von 15 - 17 mmHg ergibt, während ohne LVAD der Widerstand mit rechts 3 V und links 2 V, der Druck zwischen 15 und 27 mmHg, erhöht ist. In dieser Arbeit wird im *Basisszenario* ein pulmonaler Widerstand von 150 - 160 dyne/s/cm<sup>5</sup> (1,9 – 2 WU) (Stellgröße am MCL mit 3,3 V rechte Lungenhälfte und 3,3 V linke Lungenhälfte) gewählt. Zusammengefasst bedeutet dies, dass die Gefäßwiderstände, pulmonal sowie systemisch, im *Basisszenario* in Vergleich zum Physiologischen erhöht sind. Die erhöhten Widerstände können sowohl Ursache als auch Folge der Herzinsuffizienz sein (87-91). Der Organismus bei Herzinsuffizienz versucht über eine hohe Herzrate mit entsprechend hoher Systolendauer die Insuffizienz zu kompensieren (68). Somit wären vermutlich die Herzrate von 60 bpm und die Systolendauer von 40% für einen\*er herzinsuffizienten Patienten\*in verhältnismäßig gering. Die gewählten Einstellungen sind aber in der Umsetzung am MCL geeigneter, da höhere Herzraten zu Ungenauigkeiten in der Wertermittlung führen.

Im *Basisszenario* können durch manuelle Veränderung der Therapiedrehzahl die maximalen oberen und unteren Grenzwerte festgestellt werden. Wenn eine mittlere Therapiedrehzahl zwischen diesen Grenzen gewählt wird, ist davon auszugehen, dass dies im Ruhezustand und ohne jegliche hämodynamische Veränderung des/der Patienten\*in mit einer stabilen Kreislaufsituation einhergeht. Sollte sich jedoch an der Situation oder vielmehr am Zustand des/der Patienten\*in etwas ändern, wird der jeweilige Controller aktiviert. Wird die Drehzahl im *Basisszenario* manuell gesenkt, wird ein Low Flow Event mit entsprechender Aktivierung des LFC aufgezeichnet. Wird die Drehzahl hier gesteigert, ist ein Hypertension Event mit Aktivität des HC zu vernehmen.

Die MCL-Einstellungen des zweiten Szenarios des *RHF* sind ein erhöhter pulmonaler Widerstand und eine gesenkte RV-Kontraktilität in Bezug auf das *Basisszenario*. Diese Veränderungen wurden im Zusammenhang mit den folgenden Studienergebnissen gewählt. Risikofaktoren für eine Rechtsherzdekompensation sind der Einsatz des LVADs als Dauertherapie, das Geschlecht der Frau, das Vorliegen eines präoperativen Kreislaufversagens mit Notwendigkeit von vasokonstrictiven Medikamenten, eine gestörte Leberfunktion, eine Mangelernährung und eine bereits präoperativ bestehende rechtsventrikuläre Dysfunktion (entsprechend relevante Werte: Durchmesser in der Diastole RV >35 mm, rechter Vorhof >55 mm oder eine RVEF <30%) (25, 31, 47, 92-94). Darüber hinaus sind das Vorliegen von Lungenerkrankungen, ein erhöhter zentralvenöser Druck (>15 mmHg) und ein hoher pulmonal venöser Druck an der Entstehung einer Rechtsherzinsuffizienz beteiligt (30, 95). Somit kann die Problematik für das

Rechtsherzversagen vor oder hinter dem rechten Ventrikel liegen. In den meisten Studien konnte gezeigt werden, dass zur Entstehung eines Rechtsherzversagens maßgeblich das LVAD-System selbst beiträgt (25, 31, 47, 50). Dabei ist die eingestellte Drehzahl besonders entscheidend. Vor LVAD-Implantation war der rechte Ventrikel nur an eine geringe Auswurfleistung des linken Ventrikels gewöhnt/adaptiert. Wenn nun plötzlich nach LVAD-Implantation der Auswurf des linken Herzens deutlich steigt, kann dies schnell zur Dekompensation des rechten Herzens führen. Daher sollte die eingestellte Therapiedrehzahl nicht zu hoch gewählt werden. Bei zunehmender Verschlechterung des rechten Herzens kompensiert der Körper die Mehrbelastung des rechten Ventrikels durch eine höhere Pumpfrequenz. Zur exakten Darstellung dieses *RHF Szenarios* wäre die Herzfrequenz als Einstellung zu erhöhen. Zur schematisierten Ansicht eines Rechtsherzversagens ist hier im MCL jedoch die Herzrate nicht verändert worden.

Bei körperlicher Betätigung erhöht sich der Blutfluss, um die Muskeln mit ausreichend Energie zu versorgen. Dazu steigert der Körper, gesteuert über den Sympathikus und hormonelle Systeme, die Kontraktilität des Herzens, die Herzfrequenz und die Systolendauer. Der CO und damit der Blutfluss werden erhöht. Die Vorlast (Preload) steigt und die Nachlast (Afterload) sinkt. Über Hormone werden die systemischen Gefäße weit gestellt, sodass die Peripherie und insbesondere die Muskulatur mit ausreichend Blut versorgt werden. Damit möglichst viel Blut mit Sauerstoff angereichert wird, kommt es auch zur Weitstellung der pulmonalen Gefäße (59, 91, 96, 97). Genau diese Vorgänge wurden auch im *Exercise Szenario* modelliert. Die Kontraktilität vom linken Ventrikel steigt im Vergleich zum *Basisszenario* auf 92 % des physiologischen Wertes an. Der systemische Widerstand sinkt auf 775-785 dyne/s/cm<sup>5</sup>, der pulmonale auf 115 dyne/s/cm<sup>5</sup>. Die Verteilung zwischen Systole und Diastole verschiebt sich zugunsten der Systole, sodass im Szenario der prozentuale Anteil der Systole gesteigert wurde. Die Herzfrequenz wäre im Falle einer sportlichen Aktivität noch höher als die angegebenen 70 bpm. Jedoch würde eine weitere Steigerung der Herzfrequenz im hydraulischen Modell des MCL zu einer inhärenten Schwankung in den Ventrikelfüllungen und Voluminaberechnungen führen, sodass hier nur eine moderate Frequenzsteigerung gewählt wurde. Es ist daher bewusst eine Frequenz gewählt worden, die höchstwahrscheinlich geringer ist, als sie in einem\*er sportlich aktiven Patienten\*in vorzufinden wäre.

## 5.2 Hypertension Controller Beurteilung

Zusammenfassend zur Aktivität des HC lässt sich Folgendes festhalten: Je höher die LV-Kontraktilität, desto höher ist der MAP und der CO und desto niedriger ist der Fluss durch das LVAD selbst. Trotz unterschiedlicher LV-Kräfte gleicht sich die Drehzahl nach HC-Aktivität auf ähnliche Druckdifferenzen unter 80 mmHg an, jedoch mit unterschiedlichen Enddrehzahlen. Nicht die LV-Kontraktilität, sondern das Ausmaß der manuellen

Drehzahlsteigerung und die Höhe der Senkungsrate des HCs, haben Einfluss auf die Höhe des Überschwingens bei HC-Aktivität. Dies bedeutet, je höher die HC-Senkungsrate und je höher die maximale Drehzahlabweichung von der Therapiedrehzahl, desto eher kommt es zu einem Überschwingen bei HC-Aktivität. Darüber hinaus haben Systole und Diastole Einfluss auf die HC-Aktivität und damit auf den Verlauf von Fluss, Druckdifferenz und Drehzahl. Bei *Exercise* sinkt der systemische Widerstand und damit auch der MAP, sodass bereits bei geringer Drehzahlsenkung schneller die gewünschte Druckdifferenzgrenze erreicht wird, als bei höheren systemischen Widerständen. Die Drehzahlgrenze bis ein Hypertension Event von >80 mmHg eintritt, liegt bei 2200 rpm, was der Pumpenkennlinie der Pumpenreihe 'Cure' der kooperierenden Firma entspricht.

Um die relevanten Parameter des HC zu beurteilen, werden nun die genannten Versuchsserien mit bereits existierenden empfohlenen Parametergrenzen verglichen. Um einen Hypertonus zu vermeiden, sollte laut Studien bei kontinuierlich fördernden Pumpen ein bestimmter MAP nicht überschritten werden. Der empfohlene Wert für LVAD-Patienten\*innen differiert zwischen den Studien. Abstrahierend lässt sich eine Druckdifferenz zwischen LVAD und Aorta von 70 - 90 mmHg festhalten. Der MAP variiert in der Literatur mit Werten zwischen 80 - 105 mmHg, während jedoch häufig eine Grenze bei 90 mmHg nicht überschritten werden sollte (27, 49, 58, 70, 66, 67). Es gibt einzelne Versuche dieser Arbeit mit einem MAP Spitzendruck im *reverse remodeling*-Versuch der HC-Versuche (siehe Kapitel 4.1.4), von 105 mmHg. Dies übersteigt den durch Slaughter et al. empfohlenen Wert von 90 mmHg. Jedoch sind dies nur Einzelfälle, in denen bei bereits guter Kontraktilität die Drehzahl weiter gesteigert wurde, um ein Hypertension Event auszulösen. Ohne Manipulation wäre diese Drehzahlerhöhung durch das LVAD-System selbst nicht ausgelöst worden.

Zu beachten ist, dass sich der MAP neben der oberen Grenze auch über die untere Grenze definiert. Wird diese untere Grenze unterschritten, kommt es zu möglicherweise lebensbedrohlichen Hypotoniezuständen und Kreislaufversagen, was die Beachtung des unteren MAP Wertes ebenfalls wichtig macht. Beispielsweise kommt das *worsened LHF*-Szenario mit seinem minimalen MAP Wert von 67 mmHg bereits sehr nah an die untere physiologische Grenze von meist angegebenen 60 mmHg (67) heran. Diese Untergrenze ist zur Aufrechterhaltung des kardiopulmonalen Kreislaufes notwendig. Bei abnehmender Herzleistung müsste entsprechend kritisch die minimale Pumpendrehleistung überprüft werden, sodass auch bei Drehzahlsenkung der MAP von 60 mmHg nicht unterschritten wird.

Bei Betrachtung des Unterschreitens des unteren MAP sind Werte von knapp 53 mmHg zu verzeichnen. Schlussfolgern lässt sich daraus, dass klinisch bereits eine bedrohliche Kreislaufunterversorgung durch einen zu geringen MAP auftreten würde, bevor überhaupt eine Drehzahlsteigerung durch den LFC auftritt. Insbesondere bei niedriger linksventrikulärer

Kontraktilität sollte zur Kreislauf-Aufrechterhaltung ebenso der untere MAP im Controllersystem relevant sein.

Die empfohlene Druckdifferenz dieser Dissertation sollte 80 mmHg nicht überschreiten, da sonst der durch Slaughter et al. angegebene mittlere aortale Druck von 90 mmHg überschritten wird (49). Wenn ein maximaler mittlerer aortaler Druck von 85 mmHg nicht überschritten werden soll (8, 60), müsste die gewünschte Druckdifferenz eher bei 75 mmHg liegen. Insgesamt sollte die gesetzte Grenze mit einer Toleranz von 79-81 mmHg programmiert werden. Diese Toleranz kann Schwingungen des Druckes in der Systole und Diastole abfedern, sodass es nicht zu einem stetigen Wechsel zwischen aktivem und inaktivem HC kommt. Die Senkungs- und Steigerungsrate sollten  $\pm 8,4$  rpm/s (0,01 V) betragen, da sonst das Überschwingen bei höherer Rate in der Korrektur des HCs zu ausgeprägt ist. Zur Vervollständigung werden in Tabelle 3-7 folgende Einheiten in Tabelle 5-1 empfohlen:

Tabelle 5-1: Vorgeschlagene Werte der HC-Parameter.

Parameter	Einheit	Einstellbar durch Arzt/Ärztin oder werkseitig
Grenze für erzeugte Druckdifferenz zwischen Aorta und linkem Ventrikel	80 mmHg (Toleranz: 79 – 81 mmHg)	Arzt/Ärztin
Senkungsrate Drehzahl	8,4 rpm/s (0,01 V)	werkseitig
Steigerungsrate Drehzahl Rückgang zur Therapiedrehzahl	8,4 rpm/s (0,01 V)	werkseitig

### 5.3 Low flow Controller Beurteilung

Ursachen für ein Low Flow können eine Hypovolämie oder Tachyarrhythmien sein (98). Der verminderte Fluss erhöht das Risiko für eine Thrombusbildung im Zuge einer Blutstase, wodurch wiederum ein Schlaganfall oder eine Gerätefehlfunktion ausgelöst werden können. Ein häufiger Grund bei Herzinsuffizienzpatienten\*innen für eine Hypovolämie ist eine zu aggressive Diurese.

Zusammenfassend zum LFC lässt sich sagen, je niedriger die LV Kraft, desto niedriger kann die Drehzahl sein bis ein Low Flow event eintritt (worsened LFH in Abbildung 4-19), denn je geringer die Linkskontraktilität, desto mehr Volumen wird über die Pumpe gefördert. Je höher die Eigenleistung des linken Herzens, desto mehr Volumen kann über die Aortenklappe ausgeworfen werden, sodass dieses Volumen entsprechend in der Menge über dem LVAD fehlt. Systole und Diastole haben Einfluss auf die LFC-Aktivität und damit auf den Verlauf von Fluss und Drehzahl. Bei *Exercise* steigen beide Ventrikel in ihrer Schlagkraft und der systemische Widerstand sinkt, sodass für ein Low Flow event die minimale Drehzahl sehr gering ist (*Exercise* in Abbildung 4-18). Im Umkehrschluss zum HC-Versuch in Abbildung 4-9 und Abbildung 4-11 kann man festhalten, dass eine Steigerung um mehr als 400 rpm ausgehend von einer Therapiedrehzahl von 2000 rpm bei *Exercise* zu hoch ist, da damit ein

Hypertension Event ausgelöst würde. Alle LFC-Steigerungen unterhalb von 400 rpm (ausgehend von 2000 rpm) bei *Exercise* sind dahingegen vermutlich unkritisch bezüglich eines Hypertension Events. Im Gegensatz dazu braucht es bei einer alleinig steigenden linksventrikulären Kraft eine höhere Drehzahl, damit kein Low Flow event auftritt (*RR* in Abbildung 4-18). Dieses Ergebnis zeigt auch die tabellarische Übersicht Tabelle 5-3. Bei steigender LV Kontraktilität bedarf es einer höheren Drehzahl, damit kein Low Flow event entsteht. Sollte es zu einem *RHF* kommen, tritt ein Low Flow event schneller auf, wenn die Drehzahl nach unten abweicht. In der Literatur sind untere Grenzen von 2 l/min und 3 l/min zu lesen (8, 49, 51, 72-75). Vorteilhaft an einen niedrigen Grenzwert von 2 l/min ist, dass der LFC nicht so zügig aktiv wird, was einem erhöhten Auftreten von Suction Events vorbeugen kann. Denn je häufiger der LFC aktiv ist, droht auch immer ein Suction Event, durch schnell steigende rpm Zahlen. Die Pumpe soll die Möglichkeit haben, über die Drucksensitivität im Allgemeinen wirken zu können, ohne dass häufig der LFC zwingend aktiv wird. Jedoch darf die Grenze nicht unter 2 l/min festgesetzt werden, da sonst eine Thrombusbildung im LVAD droht. Ein zentraler Nachteil der Drucksensitivität ist, dass bei sich bessernder Herzkraft der Auswurf über das LVAD niedriger ist, und damit schneller eine LFC-Aktivierung eintritt, obwohl die Gesamtauswurfleistung des Herzens verhältnismäßig gut ist. Obwohl bei steigender Herzkraft eher die Drehzahl gesenkt werden sollte, da die Eigenleistung des Herzens besser ist, würde die Pumpe bei sinkenden Druckverhältnissen die Drehzahl eher steigern, damit kein Minderfluss in der Pumpe entsteht. Das bedeutet, dass beim *RR* die LV-Kraft durch Drehzahlensenkung nicht weiter trainiert werden kann, da der LFC dies nicht zulässt. Dieser würde bei Drehzahlensenkung und damit einem Low Flow event aktiv werden, außer wenn, der/die behandelnde Arzt/Ärztin eine niedrigere Drehzahl einstellen würde. Hinter diesem Wirkprinzip steckt, dass der Betriebspunkt der Pumpe auf der Pumpenkennlinie nach links Richtung 'wenig Volumen' wandert. Je mehr Eigendruck der Ventrikel aufbringt, desto weniger Fluss ist über der Pumpe. Dies führt aber gleichzeitig auch zu einem Minderfluss mit LFC-Aktivität. Die minimale Drehzahl, die in den Szenarien zur Verhinderung eines Low Flow Events notwendig ist, ergibt sich wie folgt: im *Basisszenario* minimal 1700 rpm, bei *RHF* 1880 rpm und bei *Exercise* 1550 rpm.

Dass bei einer Drehzahlensenkung um 400 rpm das MOQ lower limit von 2 l/min im *Exercise Szenario* noch nicht unterschritten wird, liegt an der erhöhten Kontraktilität der Ventrikel bei körperlicher Anstrengung. Schlussfolgern könnte man nun, dass eine Senkung von 400 rpm nur unter sportlicher Betätigung toleriert werden kann, ansonsten wäre eine Drehzahl von 1600 rpm vermutlich deutlich zu gering um den Durchfluss bei über 2 l/min zu halten. Damit keine stetige Aktivierung und Inaktivierung bei Erreichen der Low Flow-Grenze während der Systole und Diastole aufkommt, sollte eine Toleranz von 0,5 l/min in das Programm eingebaut werden.

Tabelle 5-2: Vorgeschlagene Werte der LFC-Parameter.

Parameter	Einheit	Einstellbar durch Arzt/Ärztin oder werkseitig
Grenze für Low Flow	2 l/min (Toleranz: 1,95 – 2,05 l/min)	Arzt/Ärztin
Sicherheitsabstand Fluss von der Grenze Low Flow	1 l/min	Arzt/Ärztin
Steigerungsrate Drehzahl	8,4 rpm/s (0,01 V)	werkseitig
Senkungsrate Drehzahl Rückgang Therapiedrehzahl	8,4 rpm/s (0,01 V)	werkseitig

Tabelle 5-3: Rpm-Minimum bis ein Low Flow event mit 2 l/min eintreten würde.

LV-Kontraktilität	Rpm-Minimum bis Low Flow <i>Basisszenario</i>	Rpm-Minimum bei RHF	Rpm-Minimum bei Exercise
0,05V	1500		
0,06V	1600		
0,07V	1700	1880	
0,08V	1765		
0,09V	1840		1550
0,10V	1850		
0,11V	1930		
0,12V	2000		

#### 5.4 Suction Controller Beurteilung

Die Triggereinstellung in (l/min)/s und damit Sensibilitätsstufe der SC entscheidet darüber, wie schnell der SC auf eine Flussenkung reagiert. Alle Flussratenänderungen oberhalb dieser Triggerschwelle werden als zu abrupt und zu stark vom Flusssensor wahrgenommen und führen zu einer SC-Aktivität. Liegt hier der Trigger bereits bei einer kleinen Flussänderungsrate, reagiert der SC entsprechend. Problematisch an einer hohen SC-Sensibilität ist, dass gegebenenfalls fälschlicherweise eine Aktivität des SC auftritt, obwohl kein Suction Event vorgelegen hat. Problematisch an einem niedrig eingestellten Trigger ist dahingegen, dass ohne ein wirkliches Suction Event unnötigerweise die Drehzahl, der Fluss und damit der CO gesenkt werden, was mit einer deutlich verändernden Kreislauftsituation einhergeht. Dabei kann der Trigger so niedrig eingestellt sein, dass eine Flussratenänderung während der Diastole schon als Suction Event wahrgenommen wird. Liegt der Trigger bei einer sehr hohen Flussänderung, bedeutet dies, dass der SC erst bei einer größeren Flussratensenkung aktiv wird. Risiko ist, dass der SC zu 'nachlässig' eingestellt ist und es bereits zuvor zu einem deutlichen Suction Event gekommen ist, ohne dass der Flusssensor es als solches event wahrgenommen hat. Das Ansaugen von Herzmuskulatur sollte schnellstmöglich behoben werden, dementsprechend soll die Senkungsrate (l/min)/s hier höher sein als die Senkungsrate im HC. Da das Ansaugen des Myokards möglichst schnell unterbrochen werden soll, sind vermutlich Senkungsraten, die mit vielen Stufen die Drehzahl verzögert senken (-8,4 rpm/s, -42 rpm/s, -84 rpm/s) nicht als SC-Senkungsrate geeignet. Die Versuche zeigen, dass ein Trigger mit 100 (l/min)/s zu sensibel eingestellt ist, denn der SC reagiert in allen

Versuchen bereits bei 2000 rpm, ohne dass die Drehzahl oder das Volumen sich ändern. Diese SC-Einstellung mit 100 (l/min)/s würde in vivo zu einem stetigen Suction Event und damit zu einer starken Belastung des Kreislaufsystems führen. In den Fällen mit hoher maximaler Drehzahlabweichung von -840 rpm/s enden die Versuche meist bei einer kritischen MAP-Untergrenze von 60 mmHg. Von dieser großen SC-Senkungsrate wäre als Einstellung eher abzuraten. Auch bei 504 rpm/s SC Senkungsrate tritt weiterhin ein Low Flow Event auf. Lediglich bei -252 rpm/s bleibt der Fluss über der Grenze von 2 l/min. Jedoch muss man hier abwägen, ob bei Senkung um 252 rpm/s überhaupt das Ansaugen des Herzmuskels unterbrochen werden würde. Sofern dies nicht der Fall ist, wäre diese Senkung zu gering. Somit wäre eine Senkung wie im Versuch mit 504 rpm/s vertretbar, da nur ein geringes Low Flow Event von ca. 1,5 l/min (sprich 0,5 l/min unter der gesetzten Volumenflussgrenze) auftritt. Es müsste in weiteren Versuchen überprüft werden, ob sich die Membran auch bei der geringsten Abweichung von - 250 rpm makroskopisch sichtbar vom Suction-Modul löst.

Nach einer gewissen Zeit prüft der SC, ob der LVAD-Fluss weiterhin niedrig ist oder ob sich das Suction Event aufgelöst hat. Ist das Ansaugen unterbrochen, sollte die Drehzahl wieder auf die ursprüngliche Therapiedrehzahl gesteigert werden, hier muss die Rate langsamer als bei der Senkung sein, da sonst durch schnelle Drehzahlsteigerung erneut Sog auf die Membran sprich das Myokard ausgeübt werden würde. Da jedoch bei Erreichen der ursprünglichen Therapiedrehzahl, bei der das Suction aufgetreten ist, ein erneutes event wahrscheinlich ist, sollte mit einem Sicherheitsabstand die Drehzahl nur so weit erhöht werden, bis ein erneutes Suction Event vermieden wird. Ähnliche Betriebssysteme wurden bereits von Vollkron untersucht, dabei sind die Sicherheitsabstände ca. 0,5 l/min bis 1 l/min (99-102).

Bezüglich des SC kann nur eine ungefähre Empfehlung gegeben werden. Hier sind durchaus noch Programmierungsverbesserungen in der Software vorzunehmen. Die Reproduzierbarkeit des Ansaugvorgangs ist nicht ausreichend gegeben, sodass die genutzte Membran dahingehend noch weiter angepasst werden muss. Es wird jedoch durch die Versuche deutlich, dass bei hoher Drehzahlabenkung von bis zu 840 rpm zu geringe Drehzahlen entstehen, bei denen ein Kreislaukkollaps droht. Daher sollte sich die Drehzahlabenkung auf ungefähr 500 rpm beschränken. Wichtig dabei ist auch, dass die Senkung von einer Therapiedrehzahl von 2000 rpm ausgehen sollte, unabhängig davon wie die aktuelle Drehzahl gerade ist. Ebenfalls wird deutlich, dass ein Trigger mit 100 (l/min)/s ohne manuelle Änderung des Versuches immer zu einem Suction Event führt. Daher sollte hier eine höhere Flussschwelle als Trigger (beispielsweise 150 (l/min)/s) gewählt werden. Es ist anzunehmen, dass die Steigerungsrate nach einem Suction Event eine niedrigere sein sollte, als sie bei der Senkung der Fall ist, ansonsten würde ein erneutes Suction Event drohen. Das Zeitintervall,



in der diese Steigerungsrate eintreten würde, ist hier nur vage abzuschätzen, da diesbezüglich keine weiteren Tests durchgeführt wurden. In der Tabelle 5-4 sind die genannten Parameter mit empfohlener Einheit aufgeführt.

Tabelle 5-4: Vorgeschlagene Werte der SC-Parameter.

Parameter	Einheit	Einstellbar durch Arzt/Ärztin oder werkseitig
Drehzahlabsenkung Full Suction	504 1/min (0,6 V)	werkseitig
Grenzwert (trigger) Erkennung Full Suction anhand flow gradient	150 (l/min)/s	werkseitig
Senkungsrate Full Suction	252 rpm/s (0,3 V)	werkseitig
Steigerungsrate Drehzahl Rückgang Therapiedrehzahl	84 rpm/s	werkseitig
Zeitabstand Test Rückgang Therapiedrehzahl	20 Min.	werkseitig
Sicherheitsabstand Drehzahl von der Auftretensdrehzahl Suction	100 1/min	werkseitig

*full suction: komplettes Ansaug-Event, trigger: Volumenflussänderung an der ein Ansaug-Event festgestellt wird.*

## 5.5 Speed modulation Controller Beurteilung

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine periodische Variation der Drehzahl um einen Mittelwert am ehesten die Thrombusbildung im Unterstützungssystem vermeidet (30, 34-36). Dabei ist es wichtig zu unterscheiden, wie viel Eigenaktivität der linke Ventrikel noch aufweist. Bei einer sehr geringen linksventrikulären Aktivität ist es wichtig, eine möglichst große periodische Drehzahlvariation herzustellen. Eine noch gut erhaltene linksventrikuläre Aktivität kann größtenteils eigenständig das sogenannte 'Auswaschen' erfüllen, während die Pumpe dies nur mit einer kleinen periodischen Variation unterstützt. Durch die periodische Drehzahlveränderung sollen eine Blutstagnation in der Pumpe und damit eine Thrombusbildung vermieden werden. Um den Grad der periodischen Drehzahländerungen zu bestimmen, verfügt die Pumpe für den SMC über die Fähigkeit, den Fluss regelmäßig zu kontrollieren, da die linksventrikuläre Eigenaktivität nicht statisch ist. Ist durch eine sich ändernde Eigenaktivität ein anderer Fluss vorhanden, kann eine andere Unterstützungsamplitude notwendig sein. Es kann zwischen den Auswaschungsgraden des SMC gewechselt werden. In einem gewissen Zeitintervall überprüft der SMC die linksventrikuläre Kontraktibilität in Form des Volumenflusses, um den entsprechenden Auswaschungsgrad zu verifizieren.

Je höher die Amplitude, um die die Drehzahl schwingt, desto mehr wird durch den SMC ausgewaschen; je niedriger die Amplitude, desto geringer ist das Auswaschen durch den SMC. Eine hohe Flussrate, und damit hohe Eigenaktivität des linken Ventrikels, braucht nur eine kleine Schwingungsamplitude zum Auswaschen, wohingegen bei einem geringen Fluss eine höhere Amplitude notwendig ist. Entscheidend für die Hämodynamik ist auch, wann die Schwingungsamplitude einsetzt. Es gibt eine co-pulse und eine counter-pulse-Schwingung.

Bei der co-pulsen-Schwingung wird die Drehzahl während der Systole erhöht, bei der counter-pulsen-Methode setzt die rpm-Steigerung in der Diastole ein. Einige Studien konnten zeigen, dass eine co-pulse Drehzahlsteigerung hämodynamische Vorteile hat. Dabei wird die Pulsatilität der Aorta verbessert, der Pumpenfluss erhöht und die Durchblutung der Endorgane gesteigert (61, 62, 69, 77, 99, 103). Die Versuche des SMC sind nicht Teil dieser Dissertation, daher kann zur Empfehlung der Parameter nur eine grobe Orientierung unter Bezugnahme auf die genannte Literatur erfolgen.

Vorerst sind für diese Pumpe zwei Unterstützungsstufen vorgesehen. Ob zwei oder drei Stufen empfehlenswert sind, müssten weitere Versuche genauer untersuchen. Ob die richtige Auswaschungsstufe gewählt ist, sollte nach einem Tag durch den Flusssensor kontrolliert werden. Die Amplitude sollte maximal so eingestellt sein, dass weder ein Hypertension noch ein Low Flow Event auftritt. Der SMC sollte in Form einer co-pulsen Schwingung eingestellt werden.

Tabelle 5-5: Vorgeschlagene Werte der SMC-Parameter.

<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Einstellbar durch Arzt/Ärztin oder werkseitig</b>
Testintervall Korrektheit aktuelle Speed Modulation	1 d	werkseitig
Pumpenfluss-Amplitude als Maß für hohe Kontraktilität	4 l/min	werkseitig
Pumpenfluss-Amplitude als Maß für geringe Kontraktilität	2 l/min	werkseitig

## 6 Limitation

### 6.1 Limitation Methodik, MCL und Software

Für die Herzunterstützungssysteme die in der Medizintechnik als Produkte entstehen, gilt der MCL als grundlegendes Hilfsmittel für die in vitro Forschung. Die in vitro Forschung ist eine der ersten Studienstufen, bei der sich Tierversuche anschließen und nach ausführlicher technischer und ethischer Prüfung auch in vivo Studien folgen. Der MCL ist für entstehende Herzunterstützungssysteme ein gutes Werkzeug, trotz baulicher Limitationen und Probleme, valide in vitro Ergebnisse erzielen zu können. Dabei gibt es konzeptionelle Vorteile: Die validen Ergebnisse beruhen dabei auf einer guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und zudem sind vielfältige Kontrollmechanismen gegeben. Alle gesetzten unabhängigen Variablen sind Datenpunkte, die in einer Versuchsserie von den gleichen Auswirkungen betroffen sind. Die Konstruktion des MCL als Simulator mit seiner absoluten Steuerbarkeit bietet im Vergleich zum natürlichen Kreislauf einen Vorteil. Die Reaktionen des Herzens können mithilfe entsprechender theoretischer Überlegung über das Kontrollzentrum mit sämtlichen Funktionen des Kreislaufs angepasst und kontrolliert werden. Da automatische Feedbackmechanismen des natürlichen Kreislaufes fehlen, ist diese Steuerung unumgänglich. Diese Steuerung kann sorgfältig geplant und durchgeführt werden, was einen Vorteil, aber auch einen Nachteil darstellt. Somit steht der simulierte Kreislauf, der keinen physiologischen in vivo-Kreislauf exakt abbilden kann, im Vordergrund der Methoden-Limitation. Der Simulator kann keine physiologischen Reaktionen zeigen, was den ermittelten Daten einen Großteil der Validität nimmt. Ein Beispiel für einen natürlichen Feedbackmechanismus ist der Frank-Starling-Mechanismus, der im MCL nicht existiert. Eine technische Erstellung dieses Mechanismus am MCL würde die Reaktion des Herzens in Bezug auf eine LVAD Implantation noch besser darstellen.

Ein weiterer Nachteil der stabilen Steuerung mit dem MCL ist die Gefahr einer 'Verallgemeinerung'. Damit ist gemeint, dass interpersonelle Variationen und Variabilität in vivo nicht untersucht werden können. Eine Anschauung der breiten unterschiedlichen Anpassungsmechanismen jedes\*r einzelnen Patienten\*in ist damit unterbunden. Vorteil dabei bleibt jedoch die Reproduzierbarkeit und damit einhergehend folgen valider Ergebnisse. Könnte man die genannten Ergebnisse stichprobenartig an dem/der Patienten\*in in vivo untersuchen, würde dies die Arbeit in ihren Aussagen unterstützen. Da es sich aber um die ersten Forschungsansätze zu einer noch nicht auf dem Markt befindlichen LVAD Pumpe handelt, ist die Umsetzung in einer simulierten Testumgebung zwangsläufig notwendig. Diese

Form der Forschung bietet daraufhin die Grundlage für weitere Arbeiten zu diesem Thema am Tier oder am Menschen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Kontraktionsfähigkeit der Ventrikel im MCL. Diese sind wie die anderen Kammern und das darauffolgende Gefäßsystem aus starren Säulen gebaut. Die Ventrikel sind mit Kolben ausgestattet, die die Kontraktion bewerkstelligen. Diese Kontraktion wird durch ein im MCL eingebautes pneumatisches System zustande gebracht, das anhand der Software in einem festen Verhältnis zeitlich gesteuert wird. Steigert man beispielsweise die Pulsrate sehr stark oder senkt man die Ventrikelfüllung stärker in Richtung physiologisch, kann das System 'kollabieren'. Dabei ist gemeint, dass die Kolben auf den Boden aufschlagen und die Säule leer pumpt. Aufgrund der Fragilität dieser Kolben ist ein 'Leerpumpen' mit Aufschlagen auf den Boden dringend zu vermeiden. Zur Realisation der einzelnen Szenarien mussten also Einstellungen gefunden werden, die der realen Situation annähernd ähnlich waren, jedoch nicht exakt die physiologische Situation nachahmen konnten. Beispielsweise wäre im Rahmen einer sportlichen Betätigung die Herzrate vermutlich höher als die eingestellten 70 Schläge pro Minute. Bei hoher Herzrate werden die Messungen jedoch ungenau und es droht ein 'Kollaps' des MCL, sodass hier die Herzrate nicht weiter erhöht wurde. Somit kann also die Grundkalibrierung des MCL etwas von dem physiologischen Zustand abweichen, wobei insbesondere die Füllmenge des MCL-Systems zu nennen ist. Die Füllmenge der Ventrikel beliefen sich auf deutlich höhere Mengen, als sie in vivo anzutreffen wären (physiologisch 170 ml LVV, im MCL 200 ml LVV). Diese höhere Fluidmenge war notwendig, damit selbst bei hoher Kontraktionskraft der Ventrikel nicht komplett leer gepumpt wird.

Die Suction-Membran zur Simulation eines Ansaugereignisses muss ebenfalls in ihrer Reproduzierbarkeit überarbeitet werden. In den Versuchen ist deutlich geworden, dass die Membran, trotz gleicher Versuchs-Einstellungen mal angesogen und mal nicht angesogen wurde. Somit besteht keine Einheitlichkeit oder Reproduzierbarkeit in der Membranfunktion. Bezüglich des SC können daher nur vage Vermutungen zu passenden Controllereinstellungen gegeben werden. Erst bei erneuter Überarbeitung dieser Membran lassen sich im besten Fall vergleichbarere Ergebnisse erzielen. Die künstliche Membran stellt somit nur eine grobe Annäherung an das Myokard dar und besitzt ganz andere mechanische Eigenschaften.

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Ergebnisse lässt sich festhalten, dass auch die Software in manchen Einstellungen noch überarbeitet werden muss. Beispielsweise gab es im Rahmen der Controlleraktivität einzelne Artefakte im Rahmen der Drehzahlregelung. Dabei kam es in Millisekunden zu plötzlichen Anstiegen oder Abfällen der Drehzahlregelung. Diese werden beim nächsten Aufarbeiten der Software berücksichtigt. Darüber hinaus kam es zu deutlichen Artefakten, wenn der LFC und HC gleichzeitig eingeschaltet waren. Diese korrekte Interaktion ins System einzuspeisen, wird Teil der Weiterentwicklung der Cure-Pumpenreihe sein.

Im *Basisszenario* sind Versuchsreihen durchgeführt worden, in denen der LFC und der HC gleichzeitig eingeschaltet waren. Die gewonnenen Daten zur Interaktion sind nicht auswertbar, da bei gleichzeitiger Einschaltung von HC und LFC in der verwendeten i-Support Version Programmierungsunstimmigkeiten vorliegen. Primär ist angedacht, dass es die folgende Prioritätenliste gibt: Steuerung durch den SC, danach Aktivität des LFC und zum Schluss die Steuerung durch den HC. Ein Suction Event gilt als bedrohlichste Ereignis und muss umgehend unterbrochen werden, dafür nimmt man auch daraus resultierende weitere Ereignisse wie ein Low Flow in Kauf. Selbst wenn ein Low Flow bei SC Senkung auftreten würde, hätte der SC noch Vorrang, wenn das Suction Event noch nicht unterbrochen ist. Ebenso hätte der LFC Vorrang vor dem HC, da ein Low Flow schlechter in der Klinik zu tolerieren ist als ein Hypertonus. Diese Interaktion war zum Zeitpunkt der Messungen jedoch noch nicht ausreichend im Programm etabliert.

Überdies wurde im *Basisszenario* der SC der mit jeweils eingeschaltetem HC oder LFC untersucht, um die Interaktion der beiden Controller zu prüfen. Es konnte gezeigt werden, dass je nach LFC-Einstellung (mit zum Beispiel schneller Drehzahlsteigerungsrate) der SC in die aktuelle rpm-Steigerung einfällt und aktiv wird, da sich durch eine steigende Pumpenrotation ein Ansaugereignis entwickeln kann. Umgekehrt kommt es bei maximaler Drehzahl senkung des SC zu einem Low Flow event bis Nullfluss. Jedoch sind die unternommenen Versuche nicht ausreichend aussagekräftig und reproduzierbar, da die Interaktion zwischen den Controllern zum Zeitpunkt der experimentellen Messreihe noch nicht ausreichend etabliert war.

Ab einer gewissen Belastung des MCL ist das Grundgerüst des Versuchsdesigns limitiert. Da die Kalibrierung während der Betriebsphase des MCL jedoch in regelmäßigen Abständen vorgenommen wurde, sollte es keine Auswirkungen auf die Vergleichbarkeit der erhobenen Ergebnisse geben. Die gemessenen Größen der einzelnen Controller bleiben bei Sinnhaftigkeit der Grundeinstellungen und Stellgrößen des MCL realistisch und vergleichbar.

Positiv zu bewerten ist, dass die Flüssigkeit, die im MCL verwendet wurde, ein Wasser/Glycerin-Gemisch ist. Dieses Fluid hat eine ähnliche Viskosität und Dichte wie Blut. Wäre die Flüssigkeit nur herkömmliches Wasser bei Raumtemperatur, wäre die Viskosität vier Mal so hoch wie Blut und hätte dadurch vermutlich Auswirkungen auf die Ergebnisse.

## **6.2 Limitation im Versuchsaufbau**

Limitationen in dem Versuchsaufbau ergeben sich daraus, dass nicht in jedem Versuchsszenario exakt der typische physiologische Zustand in vivo imitiert werden konnte. In manchen Szenarien ist es vielmehr ein Ansatz eines solchen Szenarios, in dem der jeweilige vordringlichste Parameter, der sich in diesem Zustand ändern würde, angepasst wurde. Die anderen Parameter wurden aufgrund der Vereinfachung des Szenarios nicht variiert, obwohl

sie in Wirklichkeit im Körper der Situation angemessen abweichen würden. Beispiele sind das Szenario *worsened LHF* und das Szenario *RR*. In diesen Szenarien wurde die linksventrikuläre Kontraktilität variiert, jedoch zur Vereinfachung keine weiteren Einstellungen geändert, die durchaus in vivo auftreten würden.

Darüber hinaus sind die einzelnen Stellgrößen wie LV- und RV-Kontraktilität sowie SVR und PVR aufgrund von Literaturrecherche ermittelt worden. Im Rahmen der Kontraktilitätsdarstellung der Ventrikel ist die Kontraktilität anhand der ESPVR in einem physiologischen Zustand und im *Basisszenario* jeweils ohne LVAD ermittelt worden. Diese Ermittlung anhand der Steigerungsformel ist für die entsprechende Kraft des Ventrikels realistisch, jedoch eher eine grobe Abschätzung. Alle am System einzugebenden Volteinheiten wurden mit dieser Umrechnung in mmHg/ml beziehungsweise in die prozentuale Abweichung vom physiologischen Zustand umgerechnet. Die Dreisatz-Umrechnung ist nicht genau entsprechend der eigentlich zu messenden mmHg/ml Werte am Herzen in vivo.

Um überhaupt die entsprechenden Stellgrößen des *Basisszenarios* zu wählen, wurden Werte aus der Literaturrecherche zusammengefasst und der entsprechend realistischste Wert für die Szenarien festgelegt. Die Wahl der Basis-Einstellungen stellt möglicherweise eine Limitation dar, da nur grob eine Abschätzung zur jeweiligen Kreislaufsituation im realen Menschen gemacht werden kann. Durch Einsatz einer Herzunterstützung in Form einer Pumpe kann ein *reverse remodeling* mit Verbesserung der Eigenleistung des Herzens eintreten. Das Herz wird zunehmend durch die Pumpe entlastet. Die Myozyten können sich in einer gewissen Weise regenerieren. Um eine deutliche Besserung der Herzaktivität zu untersuchen, ist hier in den *RR*-Versuchen eine sehr hohe linksventrikuläre Aktivität gewählt worden. Mit großer Wahrscheinlichkeit würde das insuffiziente Herz eines\*r Patienten\*in eine so deutliche Besserung der Eigenleistung (1,40 mmHg/ml, 0.12 V) nach Pumpenimplantation nicht durchmachen. Um jedoch die Aktivität der Controller zu überprüfen ist hier eine deutliche Änderung der Herzkraft gewählt worden. Im *Exercise Szenario* sind systemische Drücke gewählt worden, die die Hälfte der Drücke des *Basisszenarios* darstellen. Hier sei gesagt, dass diese nicht ganz den physiologischen entsprechen würden. Der systemische Widerstand sinkt zwar bei körperlicher Betätigung, jedoch wäre ein so großer Unterschied nicht zu erwarten.

Zur Darstellung einer zunehmenden Linksherzinsuffizienz wie im Szenario *worsened LHF* würden die peripheren Widerstände gemäß dem *Circulus vitiosus* einer Herzinsuffizienz zunehmen. Bei einer Herzinsuffizienz werden als Kompensationsmechanismus Endotheline ausgeschüttet um kurzfristig den verschlechterten CO mittels eines erhöhten Gefäßdrucks auszugleichen. Endotheline tragen somit zur Steigerung des pulmonalen und peripheren Widerstandes bei, was langfristig zu einer Verstärkung der Herzinsuffizienz führt (104). Zur vereinfachten Darstellung dieses Szenarios wurde jedoch die Einstellungsänderung auf die

linksventrikuläre Kontraktilität beschränkt, was somit eine Annäherung an eine zunehmende Linksherzinsuffizienz darstellt.

Zur Illustration eines reverse remodeling müssen die peripheren Widerstände im *RR Szenario* gesenkt werden. Die Kraftsteigerung resultiert aus positiven molekularen und mechanischen Veränderungen im Myokard. Studien konnten zeigen, dass beim reverse remodeling die Dilatation des linken Herzens rückläufig ist, die Hypertrophie der Zellen abnimmt, der CO steigt und die Ausschüttung der neurohumoralen Transmitter sinkt. Dies hat zur Folge, dass der Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz unterbrochen wird. Bei Unterbrechung dieses Teufelskreises sinken die zuvor erhöhten vaskulären Widerstände und die Endorganperfusion wird verbessert (23, 24). Zur besseren Vergleichbarkeit und Vereinfachung des Szenarios ist hier jedoch nur die beidseitige Kontraktilität erhöht worden, ohne die Widerstände zu verändern. Daher auch der Begriff 'approach to' *RR Szenario*. Bei der Beurteilung der Versuche muss somit bedacht werden, dass dieser sinkende Widerstand womöglich in den Versuchen zu einem besseren Durchfluss durch das LVAD geführt hätte. Es ist also möglich, dass in den Versuchsreihen deutlich häufiger als in vivo ein Low Flow im Rahmen des reverse remodelings auftritt.

### 6.3 Limitation einzelner Controller

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es für den HC kein unteres Limit. Der HC ist, wie der Name sagt, nur darauf ausgelegt, ein oberes Drucklimit in Form einer Druckdifferenz festzustellen und bei Erreichen die Drehzahl des LVADs zu senken. Bei Senkung der Drehzahl und damit Senkung des Drucks, ist das Eintreten einer kreislaufinstabilen Situation durch Niederdruck nicht mehr Aufgabe des HC, sondern des LFC. Der LFC definiert sein unteres Limit nicht über eine Druckdifferenz oder über den mittleren aortalen Druck, sondern über das geförderte Volumen pro Minute. Indirekt hebt der LFC bei Aktivität durch Drehzahlsteigerung auch die Druckdifferenz und damit den MAP. Jedoch ist in manchen gezeigten Versuchen laut Literatur bereits bei Drehzahlen zwischen 1500 und 1600 rpm die kritische Untergrenze von 60 mmHg erreicht, während der Fluss aber noch über dem gesetzten Grenzvolumen (in diesem Fall 2 l/min) liegt. Zu diesem Zeitpunkt ist der LFC noch nicht aktiv. Fraglich ist also, wie dieser niedrige MAP in vivo durch den/die Patienten\*in toleriert werden würde und ob alleine das Volumen pro Minute zur Aufrechterhaltung eines stabilen Kreislaufes herangezogen werden kann. Dazu müssen weitere Test am MCL und in Tierversuchen folgen, um darüber zu entscheiden, ob der HC oder der LFC mit einem weiteren Parameter wie der unteren und oberen MAP-Grenze ausgestattet werden sollte.

Die LFC Durchflussgrenze als Volumenstrom in l/min wird zeitlich gemittelt ( $M_{LVADAQ}$ ), wodurch die Pulsatilität deutlich gedämpft ist. Dabei ist wichtig zu wissen, dass diese

Durchflussgrenze individuell sehr unterschiedlich ist. Ein Durchfluss von beispielsweise 2 l/min ist bei einer großen Person (zum Beispiel 1,95 m Körpergröße) ein deutlich geringer, als bei einer kleinen Person (zum Beispiel 1,55 m Körpergröße). Um die passende Einstellung einer unteren Flussgrenze zu finden, müsste sich der Parameter eigentlich auf den Index beziehen. Der Index ist ein Quotient aus dem Herzminutenvolumen und der Körperoberfläche, die Einheit hierbei ist l/min/m<sup>2</sup>. Der Index sollte im besten Fall 1,5 l/min/m<sup>2</sup> nicht unterschreiten, lässt sich allerdings nicht exakt ermitteln, da er sich auf das ausgeworfene Gesamtvolumen bezieht. Das Volumen über der Aortenklappe lässt sich nicht messen, daher ist es nicht sicher, welcher Index sich aus der gesetzten l/min Grenze des LFC ergibt. Technisch gesehen reicht der Parameter l/min für den Effekt des Auswaschens durch das LVAD aus. Klinisch gesehen könnte dies aber zu einem zu geringen Index führen. Einziger Ansatz um hier dem minimalen Index gerecht zu werden, wäre die Einstellung an einem\*er 'Standardpatienten\*in' der/die einen Index von 1,5 l/min/m<sup>2</sup> besitzen soll. Daraus könnte die notwendige Pumpendrehzahl ermittelt werden. Jedoch wäre dies auch nur eine Abschätzung, da die Patienten\*innen in vivo unterschiedliche Eigenschaften besitzen. Eine Möglichkeit, das ausgeworfene Volumen über der Aortenklappe zu ermitteln, sind die entstandenen Flusskurven. Aus diesen könnte man rückermitteln, ob die Aortenklappe sich öffnet, wie lange sie geöffnet ist und welches Volumen aus diesen Werten dadurch wohl ausgeworfen werden musste. Dies ist aber nur eine Annäherung an das Volumen, das über die Klappe ausgeworfen wird. Schwierig ist trotzdem, aus dieser Annäherung eine Therapieentscheidung bezüglich der LVAD Einstellung zu treffen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass bei entsprechend geringer Stichprobengröße noch größere Zahlen an Versuchsreihen durchgeführt werden müssten, um die Empfehlungen der Parametereinstellung auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Nichtsdestotrotz lässt sich aus den Ergebnissen ein deutlicher Trend zur optimalen Einstellung des LVADs ableiten.



## 7 Zusammenfassung und Ausblick

### 7.1 Zusammenfassung

Das Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz wird bereits seit vielen Jahren auch durch ein LVAD behandelt. Die wachsende und ständig verbesserte Therapieoption des LVADs beruht u.a. auf der immer besser werdenden Nachahmung der Physiologie und Anpassung der Pumpleistung auf verschiedene Alltagssituationen. Das LVAD sollte so konfiguriert sein, dass es auf unterschiedliche klinische Situationen wie Schlaf, Sport, ein Myokard Ansaug-Event und veränderte Herzkontraktionskräfte mit einer entsprechenden Drehzahlanpassung reagieren kann. In dieser Arbeit sind mehrere Hypothesen bezüglich der Controller-Parametereinstellung entstanden. Die Controller sollen mit ihrer Einstellung bestmöglich auf unterschiedliche Kreislaufsituationen reagieren können. Die Hauptaufgabe dieser Arbeit war, die Controller des LVADs in ihrer Aktivität zu beurteilen und entsprechende Rahmendaten und Werte für die Controllereinstellung zu finden oder vorerst zu empfehlen. Zur Bestimmung dieser Parameter wurde an einem Kreislaufsimulator ein Versuchsplan mit verschiedenen Kreislaufsituationen getestet. Es wurden fünf Szenarien erstellt, die unterschiedliche Zustände und Pathologien des Kreislaufs darstellten. Im Zuge dieser Szenarien wurden drei Controller genauer untersucht (HC, LFC, SC).

Die Auswertung der HC-Daten ergab, dass die maximale Druckdifferenz von 80 mmHg und die Drehzahländerungsrate von 8,4 rpm/s die Physiologie am ehesten imitieren. Im Szenario *RR* ist der HC am häufigsten aktiv. Die optimalen Einstellungen des LFC liegen bei 2 l/min als minimale Durchflussrate, ebenfalls mit einer Drehzahländerungsrate von 8,4 rpm/s. Die Aktivität des LFC ist gehäuft im *RR Szenario* vorhanden. Die eingebaute Membran im verwendeten Ansaug-Modul im Kreislaufsimulator sollte noch weiter überarbeitet werden, damit eine Reproduzierbarkeit bezüglich des Ansaugens entsteht. Der realistischste Trigger für eine Drehzahl senkung des SC, der bei aktueller Konfiguration gewählt werden kann, ist 150 (l/min)/s. Die maximale Senkung sollte -504 l/min betragen, mit einer Senkungsrate von -252 rpm/s und einer Steigerungsrate nach einem Suction Event von 84 rpm/s. Der SC ist besonders aktiv, wenn eine starke Drehzahlsteigerung stattfindet. Auf die Aktivität des geplanten SMC kann in weiteren Arbeiten Bezug genommen werden und würde in dieser Arbeit die Rahmenbedingungen überschreiten.

## 7.2 Ausblick

Ein Ausblick auf zukünftige Forschung im Zusammenhang mit dieser Promotion und des Themas der Herzunterstützungssysteme soll hier aufgeführt werden.

Die Durchführung des Versuchs in einem Versuchsplan mit Vergleich der Szenarien ergibt einen annähernd vollständigen Überblick über die Controller. Anhand der Ergebnisse lassen sich nicht nur die Veränderungen durch die verschiedenen Controller, sondern auch die optimale Einstellung je Szenario erkennen. Es besteht noch die Möglichkeit für zukünftige Forschung weitere Szenarien zu erstellen und die Effekte der Controlleraktivität zu untersuchen.

Praktisch gesehen ermöglichen die Ergebnisse dieser Arbeit, zukünftig noch weitere Forschungsarbeiten. Durch weitere Anpassung an die physiologischen Zustände, können die im klinischen Alltag mit einer hohen Morbidität und Mortalität behaftete Komplikation des Rechtsherzversagens deutlich reduziert werden. Dies führt zu einem klaren Überlebensvorteil und einer höheren Lebensqualität für Patienten\*innen mit LVAD. Die Drucksensitivität des verwendeten Systems, wie in Kapitel 2.2.3 mit den Auswirkungen der Pumpen-Drucksensitivität auf Herz und Kreislauf beschrieben, kann zusätzlich das Risiko des Rechtsherzversagens minimieren. Bezüglich der Drucksensitivität und dessen Vorteilen sind bereits einige Untersuchungen im Vorfeld der Reihe 'Cure' durchgeführt worden.

Ebenfalls ergeben die Daten aus dieser Arbeit einen Anhaltspunkt für weitere Forschung im Bereich Kreislaufsimulatoren. Die Limitationen, die während der Versuchsdurchführung auftraten, bieten viele Möglichkeiten die Gestaltung des Kreislaufsimulators noch realitätsnäher zu konstruieren. Feedbackmechanismen, dynamisch konstruierte Ventrikel oder hochfrequente Flusssensoren bieten erste Ansätze für Verbesserungen. Trotz Limitationen aufgrund der Konstruktion des Simulators und der Szenarieneinstellungen, kann die Studie dennoch als valide Aussage in Bezug auf die Bewertung der Controlleraktivität und die Parametrierung angesehen werden.

Nächster direkter Forschungsbereich wäre die Untersuchung des Unterstützungssystems im Tiermodell. In Frage kommen würden pro- oder retrospektive Studien, die die LVAD-Implantation im Rahmen einer Herzinsuffizienztherapie untersuchen. Ein Vergleich zwischen verschiedenen LVAD Systemen mit den jeweiligen eigenen Drehzahleinstellungen und Parametrierungssystemen wäre hier denkbar. Dabei kann verglichen werden, wie häufig eine Pathologie oder eine Verbesserung der Herzfunktion bei dieser Einstellung eintritt. Dabei müsste beachtet werden, dass die Physiologie des Tierherzens sich vom menschlichen Herzen unterscheidet.

Abschließend lässt sich also festhalten, dass es noch viele interessante technische und medizinische Schnittstellen im Zusammenhang mit dieser Promotionsarbeit zu erforschen gibt.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: INTERMACS Patienten*innen-profile (12) .....	6
Abbildung 2-2: Potentielle Konstellation zur Implantation eines LVADs (22).....	6
Abbildung 2-3: Raten der Komplikationen eines LVAD- oder BiVAD-Systems in den ersten drei Jahren anhand von Daten aus Europa (13) .....	8
Abbildung 2-4: schematisches Beispiel einer implantierten LVAD Pumpe der zweiten Generation und technischer Aufbau der Pumpe (52) .....	11
Abbildung 2-5: Typische Pumpenkennlinie einer kontinuierlichen Axialpumpe (5).....	11
Abbildung 2-6: schematisches Beispiel einer implantierten LVAD-Pumpe der dritten Generation und technischer Aufbau der Pumpe (52) .....	11
Abbildung 2-7: Typische Pumpenkennlinie einer kontinuierlichen Zentrifugalpumpe (5). .....	11
Abbildung 2-8: Pumpenkennlinie der Pumpe (4) .....	13
Abbildung 3-1: schematische Darstellung (links) (4) und Foto (rechts) des MCL.....	17
Abbildung 3-2: Foto der Membraneinheit des Suction-Moduls .....	18
Abbildung 3-3: PV-Loop als Beispiel einer Aufzeichnung einer durchgeführten Messung; linke Kammer, links: physiologischer Zustand, rechts: schlechte LV Kontraktilität, jeweils ein repräsentativer Herzschlag ohne LVAD.....	22
Abbildung 3-4: PV-Loop als Beispiel einer Aufzeichnung einer durchgeführten Messung; rechte Kammer, physiologischer Zustand eines ausgewählten repräsentativen Herzschlags.....	23
Abbildung 4-1: Graph zur Drehzahländerung der <i>Basisszenario</i> -Versuche bei HC- Aktivität .....	36
Abbildung 4-2: Graph zur Druckdifferenzänderung der <i>Basisszenario</i> -Versuche bei HC-Aktivität.....	37
Abbildung 4-3: Graph zur Volumenflussänderung der <i>Basisszenario</i> -Versuche bei HC-Aktivität.....	38
Abbildung 4-4: Graph zur Drehzahländerung der <i>RHF</i> -Versuche bei HC-Aktivität .....	39

Abbildung 4-5: Graph zur Druckdifferenzänderung der <i>RHF</i> -Versuche bei HC-Aktivität .....	40
Abbildung 4-6: Graph zur Drehzahländerung (links) sowie Graph zur Druckdifferenzänderung (rechts) des dritten <i>RHF</i> -Versuches bei HC-Aktivität. ....	41
Abbildung 4-7: Graph zur HC Drehzahländerung der <i>worsened LHF</i> -Versuche bei HC-Aktivität.....	42
Abbildung 4-8: Graph zur HC Druckdifferenzänderung der <i>worsened LHF</i> -Versuche bei HC-Aktivität.....	43
Abbildung 4-9: Graph zur Drehzahländerung der verschiedenen Szenarien bei HC-Aktivität .....	44
Abbildung 4-10: Graph zur Volumenflussänderung der verschiedenen Szenarien bei HC-Aktivität.....	45
Abbildung 4-11: Graph zur Druckdifferenzänderung der verschiedenen Szenarien bei HC-Aktivität.....	46
Abbildung 4-12: Graph zur Drehzahländerung der <i>Basisszenario</i> -Versuche bei LFC-Aktivität .....	48
Abbildung 4-13: Graph zur Volumenflussänderung der <i>Basisszenario</i> -Versuche bei LFC-Aktivität.....	49
Abbildung 4-14: Graph zur Volumenflussänderung (links) in Zoomansicht sowie Graph zur Drehzahländerung (rechts) in Zoomansicht der <i>Basisszenario</i> -Versuche Drei und Vier bei LFC-Aktivität.....	50
Abbildung 4-15: Graph zur Drehzahländerung der <i>RHF</i> -Versuche (oben) und der <i>Exercise</i> -Versuche (unten) bei LFC-Aktivität.....	51
Abbildung 4-16: Graph zur Volumenflussänderung der <i>RHF</i> -Versuche (oben) und der <i>Exercise</i> -Versuche (unten) bei LFC-Aktivität.....	52
Abbildung 4-17: Graphen zur Druckdifferenzänderung im <i>RHF</i> (oben) und im <i>Exercise</i> (unten) bei LFC-Aktivität .....	53
Abbildung 4-18: Graph zur Volumenflussänderung der verschiedenen Szenarien bei LFC-Aktivität.....	54
Abbildung 4-19: Graph zur Drehzahländerung der verschiedenen Szenarien bei LFC-Aktivität.....	55
Abbildung 4-20: Graph zur Druckdifferenz der verschiedenen Szenarien bei LFC-Aktivität .....	56

---

Abbildung 4-21: Graph zur Drehzahländerung (oben) sowie Graph zur Druckdifferenzänderung (unten) zur <i>Basisszenario</i> -Versuchsserie der HC-Senkungsraten .....	57
Abbildung 4-22: Graph zur Drehzahländerung (oben) sowie Graph zur Volumenflussänderung (unten) zur <i>Basisszenario</i> -Versuchsserie der LFC-Steigerungsraten .....	58
Abbildung 4-23: Graphen zur Drehzahländerung (oben links), Druckdifferenzänderung (oben rechts), zur gemittelten Volumenflussänderung (unten links) und nicht gemittelten Volumenflussänderung (unten rechts) im <i>Basisszenario</i> mit unterschiedlichem Trigger bei SC-Aktivität .....	60
Abbildung 4-24: Graph zur Drehzahländerung im <i>Basisszenario</i> mit unterschiedlichen SC-Senkungsraten und unterschiedlichen maximalen SC-Drehzahlabweichungen bei SC-Aktivität.....	62
Abbildung 4-25: Graph zur Druckdifferenzänderung im <i>Basisszenario</i> mit unterschiedlichen SC-Senkungsraten und unterschiedlichen maximalen SC-Drehzahlabweichungen bei SC-Aktivität.....	63
Abbildung 4-26: Graph zur MAP-Änderung im <i>Basisszenario</i> mit unterschiedlichen SC-Senkungsraten und unterschiedlichen maximalen SC-Drehzahlabweichungen bei SC-Aktivität.....	63
Abbildung 4-27: Graph zur Volumenflussänderung im <i>Basisszenario</i> mit unterschiedlichen SC-Senkungsraten und unterschiedlichen maximalen SC-Drehzahlabweichungen bei SC-Aktivität.....	64
Abbildung 12-1: Graph zur Volumenflussänderung der <i>RHF</i> -Versuche bei HC-Aktivität .....	XIII
Abbildung 12-2: Graphen zur Drehzahl- und Druckdifferenzänderung des vierten <i>RHF</i> -Versuches bei HC-Aktivität.....	XIII
Abbildung 12-3: Graph zur Volumenflussänderung der <i>worsened LHF</i> -Versuche bei HC-Aktivität.....	XIV
Abbildung 12-4: Graph zum MAP des <i>Basisszenarios</i> , <i>RR</i> und <i>worsened LHF</i> bei HC-Aktivität.....	XIV
Abbildung 12-5: Graph zum MAP des <i>RHF</i> und <i>Exercise Szenarios</i> bei HC-Aktivität .....	XIV
Abbildung 12-6: Graph zur Druckdifferenzänderung des <i>RHF</i> und <i>Exercise Szenarios</i> bei HC-Aktivität. ....	XV

Abbildung 12-7: Graph zur Drehzahländerung im <i>RHF</i> und <i>Exercise Szenario</i> bei HC-Aktivität.....	XV
Abbildung 12-8: Graph zur Drehzahländerung des <i>worsened LHF</i> bei LFC-Aktivität.....	XV
Abbildung 12-9: Graph zum aortalen und mittleren aortalen Druckänderung im <i>worsened LHF</i> bei LFC-Aktivität .....	XVI
Abbildung 12-10: Graph zur Druckdifferenzänderung der <i>Basisszenario</i> -Versuche bei LFC-Aktivität.....	XVI
Abbildung 12-11: Graphen zur Drehzahländerung und Zoomansicht mit unterschiedlichen SC-Senkungsraten bei SC-Aktivität.....	XVII

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Einstellungen der Parameter im <i>Basisszenario</i> .....	25
Tabelle 3-2: Einstellungen der Parameter beim <i>RHF Szenario</i> .....	25
Tabelle 3-3: Einstellungen der Parameter bei approach to <i>worsened LHF Szenario</i> .....	26
Tabelle 3-4: Einstellungen der Parameter bei approach to <i>RR Szenario</i> .....	26
Tabelle 3-5: Einstellungen der Parameter beim <i>Exercise Szenario</i> .....	27
Tabelle 3-6: globale Parameter des LVADs mit dazugehöriger Einheit und Beschreibung .....	28
Tabelle 3-7: Parameter des HC mit dazugehöriger Einheit und Beschreibung. ....	28
Tabelle 3-8: Parameter des Low Flow Controllers mit dazugehöriger Einheit und Beschreibung .....	30
Tabelle 3-9: Parameter des SC mit dazugehöriger Einheit und Beschreibung.....	31
Tabelle 3-10: Parameter des SMC mit dazugehöriger Einheit und Beschreibung.....	32
Tabelle 4-1: Überblick über die quantitativen Ergebnisse bezüglich Druck sowie Volumen für die Szenarien.....	33
Tabelle 4-2: Vorgeschlagene globale Werte für die Laborpumpe.....	35
Tabelle 4-3: SC-Einstellungen der Versuche Eins - Sechs sowie Ergebnisse nach SC-Aktivität.....	61
Tabelle 5-1: Vorgeschlagene Werte der HC-Parameter.....	69
Tabelle 5-2: Vorgeschlagene Werte der LFC-Parameter.....	71
Tabelle 5-3: Rpm-Minimum bis ein Low Flow event mit 2 l/min eintreten würde.....	71
Tabelle 5-4: Vorgeschlagene Werte der SC-Parameter.....	73
Tabelle 5-5: Vorgeschlagene Werte der SMC-Parameter.....	74

## 10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Gero Tenderich, der meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich bedanke mich zudem sehr bei meinem Betreuer Dr.-Ing. Roland Graefe der ReinVAD GmbH Medizintechnik in Aachen für seine stetige Unterstützung und Hilfestellungen in der Erstellung meiner experimentellen Ergebnisse sowie Erarbeitung dieser Dissertation.

Ebenso möchte ich mich bei meinem weiteren Betreuer Prof. Dr. med. Oliver Dewald bedanken, der mich besonders in der finalen Erstellung meiner Dissertation hilfreich unterstützt hat.

Darüber hinaus möchte ich Alexandra Laaß für die genaue und sorgfältige Korrekturlesung dieser Arbeit danken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Klaus Himmels und Petra Kämpken-Himmels, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Ehemann, Patrick Thurn, bedanken, der mich all die Jahre meiner Studienzeit begleitet hat und mich insbesondere in der Erarbeitung und Fertigstellung dieser Doktorarbeit immer motiviert und unterstützt hat.



## 11 Literaturverzeichnis

1. Ziaeian B FG. Epidemiology and aetiology of heart failure. . 2016(13(6):368-78).
2. Ujeyl A KM. [Rise of the machines? Left ventricular assist devices for treatment of severe heart failure]. *Herz* 2015(40(7):972-9).
3. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, Starling RC, Aaronson K, Pagani FD, et al. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation*. 2007;115(19):2497-505.
4. Graefe R, Beyel C, Henseler A, Korfer R, Steinseifer U, Tenderich G. The Effect of LVAD Pressure Sensitivity on the Assisted Circulation Under Consideration of a Mitral Insufficiency: An In Vitro Study. *Artif Organs*. 2018;42(10):E304-E14.
5. Körfer Prof. Reiner HD-IA, Graefe Dr.-Ing. Roland. Business Plan ReinVAD GmbH. 2018.
6. Kato T, Umezumi M, Iwasaki K, Kasanuki H, Takahashi Y. Preliminary study on the development of a system dynamics model: the case of EVAHEART. *J Artif Organs*. 2013;16(2):242-7.
7. Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Ogawa D, Yamazaki K, Kashiwa K, et al. A novel counterpulse drive mode of continuous-flow left ventricular assist devices can minimize intracircuit backward flow during pump weaning. *J Artif Organs*. 2011;14(1):74-9.
8. Renz-Polster H, Krautzig, S. . Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage ed. München: Elsevier; 2018.
9. VersorgungsLeitlinie AN. Chronische Herzinsuffizienz Langfassung. In: Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF), editor.: *Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin*; 2017.
10. Deutsche Gesellschaft für Thorax- H-uGeV. Herzbericht 2018 – Herzchirurgie in Deutschland. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie eV. 08.02.2019.
11. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(10):1065-72.
12. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):535-41.
13. de By TM, Mohacsi P, Gummert J, Bushnaq H, Krabatsch T, Gustafsson F, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first annual report. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(5):770-6; discussion 6-7.
14. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(1):1-10.
15. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(2):115-23.
16. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(2):117-26.
17. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(2):141-56.

18. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(6):555-64.
19. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(12):1495-504.
20. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1080-6.
21. Essay P, Balkan B, Subbian V. Decompensation in Critical Care: Early Prediction of Acute Heart Failure Onset. *JMIR Med Inform.* 2020;8(8):e19892.
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(12):1167.
23. Ambardekar AV, Buttrick PM. Reverse remodeling with left ventricular assist devices: a review of clinical, cellular, and molecular effects. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):224-33.
24. Barbone A, Holmes JW, Heerdt PM, The AH, Naka Y, Joshi N, et al. 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.* 2001;104(6):670-5.
25. Houston BA, Kalathiya RJ, Hsu S, Loungani R, Davis ME, Coffin ST, et al. Right ventricular afterload sensitivity dramatically increases after left ventricular assist device implantation: A multi-center hemodynamic analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(7):868-76.
26. Idema RN, van den Meiracker AH, Balk AH, Bos E, Schalekamp MA, Man in 't Veld AJ. Abnormal diurnal variation of blood pressure, cardiac output, and vascular resistance in cardiac transplant recipients. *Circulation.* 1994;90(6):2797-803.
27. Lampert BC, Eckert C, Weaver S, Scanlon A, Lockard K, Allen C, et al. Blood pressure control in continuous flow left ventricular assist devices: efficacy and impact on adverse events. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):139-46.
28. Pagani FD. Adverse event burden and mechanical circulatory support: Looking toward the future. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(1):10-2.
29. Graefe R. Auslegung von Zentrifugalpumpen zur effizienten, drucksensitiven und atraumatischen Herzunterstützung, unv. Diss., Universität Aachen. 2015.
30. Thenappan T, Prins KW, Pritzker MR, Scandurra J, Volmers K, Weir EK. The Critical Role of Pulmonary Arterial Compliance in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(2):276-84.
31. Drakos SG, Janicki L, Horne BD, Kfoury AG, Reid BB, Clayson S, et al. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol.* 2010;105(7):1030-5.
32. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis.* 2005;16(1):13-8.
33. AlOmari AH, Savkin AV, Stevens M, Mason DG, Timms DL, Salamonsen RF, et al. Developments in control systems for rotary left ventricular assist devices for heart failure patients: a review. *Physiol Meas.* 2013;34(1):R1-27.
34. Nakata KI, Yoshikawa M, Takano T, Sankai Y, Ohtsuka G, Glueck J, et al. Control system for an implantable rotary blood pump. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;6(4):242-6.
35. Arndt A, Nusser P, Graichen K, Muller J, Lampe B. Physiological control of a rotary blood pump with selectable therapeutic options: control of pulsatility gradient. *Artif Organs.* 2008;32(10):761-71.

36. Karantonis DM, Lim E, Mason DG, Salamonsen RF, Ayre PJ, Lovell NH. Noninvasive activity-based control of an implantable rotary blood pump: comparative software simulation study. *Artif Organs*. 2010;34(2):E34-45.
37. Cysyk J, Jhun CS, Newswanger R, Weiss W, Rosenberg G. Rotary blood pump control using integrated inlet pressure sensor. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:373-6.
38. Arakawa M, Tatsumi E, Nishimura T. Pulsatile control of rotary blood pump and cardiac workload. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(4):1144-5.
39. Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Kishimoto Y, et al. Novel control system to prevent right ventricular failure induced by rotary blood pump. *J Artif Organs*. 2014;17(2):135-41.
40. Ogawa D, Kobayashi S, Yamazaki K, Motomura T, Nishimura T, Shimamura J, et al. Evaluation of cardiac beat synchronization control for a rotary blood pump on valvular regurgitation with a mathematical model. *Artif Organs*. 2020.
41. Gregory SD, Stevens MC, Pauls JP, Schummy E, Diab S, Thomson B, et al. In Vivo Evaluation of Active and Passive Physiological Control Systems for Rotary Left and Right Ventricular Assist Devices. *Artif Organs*. 2016;40(9):894-903.
42. Pauls JP, Stevens MC, Schummy E, Tansley G, Fraser JF, Timms D, et al. In Vitro Comparison of Active and Passive Physiological Control Systems for Biventricular Assist Devices. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(5):1370-80.
43. Petrou A, Lee J, Dual S, Ochsner G, Meboldt M, Schmid Daners M. Standardized Comparison of Selected Physiological Controllers for Rotary Blood Pumps: In Vitro Study. *Artif Organs*. 2018;42(3):E29-E42.
44. Salamonsen RF, Lim E, Gaddum N, AlOmari AH, Gregory SD, Stevens M, et al. Theoretical foundations of a Starling-like controller for rotary blood pumps. *Artif Organs*. 2012;36(9):787-96.
45. Petrou A, Monn M, Meboldt M, Schmid Daners M. A Novel Multi-objective Physiological Control System for Rotary Left Ventricular Assist Devices. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(12):2899-910.
46. Ohishi M, Yoshida T, Nishigaki N, Oh A, Shimasaki Y. Antihypertensive treatment for hypertensive patients with heart failure using real-world Japanese data: subanalysis of the Retrospective study of antihypertensives for lowering blood pressure (REAL) study. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(2):139-45.
47. Argiriou M, Kolokotron SM, Sakellariadis T, Argiriou O, Charitos C, Zarogoulidis P, et al. Right heart failure post left ventricular assist device implantation. *J Thorac Dis*. 2014;6 Suppl 1:S52-9.
48. 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. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2241-51.
49. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(4 Suppl):S1-39.
50. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(5):1316-24.
51. Russell SS, M.; Pagani, F.; Moore, S.; Idrissi, K.; Klodell, C. HeartMate® II LVAS: Patient Management Guidelines. 2006.
52. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC, Jr., Colombo PC, et al. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(5):440-50.

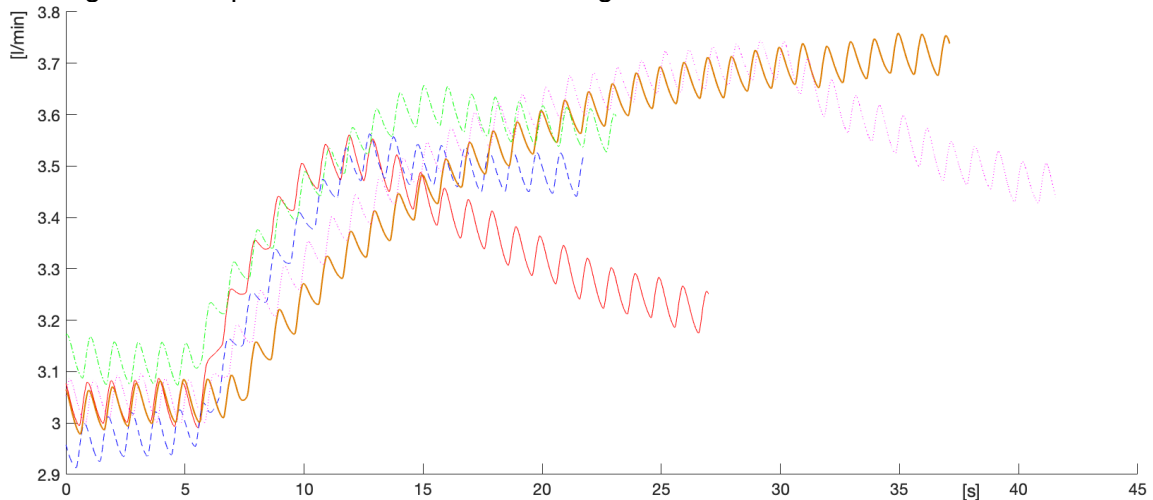
53. Salamonsen RF, Mason DG, Ayre PJ. Response of rotary blood pumps to changes in preload and afterload at a fixed speed setting are unphysiological when compared with the natural heart. *Artif Organs*. 2011;35(3):E47-53.
54. Zimpfer D, Strueber M, Aigner P, Schmitto JD, Fiane AE, Larbalestier R, et al. Evaluation of the HeartWare ventricular assist device Lavare cycle in a particle image velocimetry model and in clinical practice. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):839-48.
55. Zimpfer D, Fiane AE, Larbalestier R, Tsui S, Jansz P, Simon A, et al. Long-Term Survival of Patients With Advanced Heart Failure Receiving an Left Ventricular Assist Device Intended as a Bridge to Transplantation: The Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):e006252.
56. Schmitto JD, Zimpfer D, Fiane AE, Larbalestier R, Tsui S, Jansz P, et al. Long-term support of patients receiving a left ventricular assist device for advanced heart failure: a follow-up analysis of the Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):834-8.
57. Lee S, Fukamachi K, Golding L, Moazami N, Starling RC. Left ventricular assist devices: from the bench to the clinic. *Cardiology*. 2013;125(1):1-12.
58. Pauls JP, Stevens MC, Bartnikowski N, Fraser JF, Gregory SD, Tansley G. Evaluation of Physiological Control Systems for Rotary Left Ventricular Assist Devices: An In-Vitro Study. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(8):2377-87.
59. Graefe R, Henseler A, Korfer R, Meyns B, Fresiello L. Influence of left ventricular assist device pressure-flow characteristic on exercise physiology: Assessment with a verified numerical model. *Int J Artif Organs*. 2019;42(9):490-9.
60. Laizzo PA. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices: Journal of Cardiac Surgery*; 05.2006.
61. Date K, Nishimura T, Arakawa M, Takewa Y, Kishimoto S, Umeki A, et al. Changing pulsatility by delaying the rotational speed phasing of a rotary left ventricular assist device. *J Artif Organs*. 2017;20(1):18-25.
62. Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Takewa Y, Umeki A, Ando M, et al. Rotational speed modulation used with continuous-flow left ventricular assist device provides good pulsatility. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(1):119-23.
63. Pantalos GM, Koenig SC, Gillars KJ, Giridharan GA, Ewert DL. Characterization of an adult mock circulation for testing cardiac support devices. *ASAIO J*. 2004;50(1):37-46.
64. Timms D, Hayne M, McNeil K, Galbraith A. A complete mock circulation loop for the evaluation of left, right, and biventricular assist devices. *Artif Organs*. 2005;29(7):564-72.
65. Ising MS. RPM and flow modulation for a continuous flow left ventricular assist device to increase vascular pulsatility : a computer simulation, mock circulation, and in-vivo animal study. [Electronic Theses and Dissertations. ]: University of Louisville Louisville, Kentucky.; 2011.
66. Timms DL, Gregory SD, Greatrex NA, Percy MJ, Fraser JF, Steinseifer U. A compact mock circulation loop for the in vitro testing of cardiovascular devices. *Artif Organs*. 2011;35(4):384-91.
67. Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM. End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol*. 1977;40(5):748-53.
68. Schunkert HW, J. *Rationelle Diagnostik und Therapie bei Herzinsuffizienz*: Springer Medizin Verlag.; 2005.
69. Shiose A, Nowak K, Horvath DJ, Massiello AL, Golding LA, Fukamachi K. Speed modulation of the continuous-flow total artificial heart to simulate a physiologic arterial pressure waveform. *ASAIO J*. 2010;56(5):403-9.
70. Bennett MK, Adatya S. Blood pressure management in mechanical circulatory support. *J Thorac Dis*. 2015;7(12):2125-8.

71. Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC, Mudge GH, Jr. Ventricular assist devices the challenges of outpatient management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(18):1647-59.
72. Scandroglio AM, Kaufmann F, Pieri M, Kretzschmar A, Muller M, Pergantis P, et al. Diagnosis and Treatment Algorithm for Blood Flow Obstructions in Patients With Left Ventricular Assist Device. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(23):2758-68.
73. Antaki JFB, J.R.; Simaan, M.A. Control of Heart Assist Devices. *IEEE Robotics & Automation Magazine.* 2003.
74. Alluri K, Carabello BA, Nekkanti R. Imaging Strategies for Evaluating Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis with Reduced and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(9):94.
75. Dayan V, Pibarot P. Aortic valve replacement in low-flow, low-gradient aortic stenosis: Left ventricular ejection fraction matters. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(2):443-4.
76. Emaneini M, Bigverdi R, Kalantar D, Soroush S, Jabalameli F, Noorazar Khoshgnab B, et al. Distribution of genes encoding tetracycline resistance and aminoglycoside modifying enzymes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from a burn center. *Ann Burns Fire Disasters.* 2013;26(2):76-80.
77. Soucy KG, Giridharan GA, Choi Y, Sobieski MA, Monreal G, Cheng A, et al. Rotary pump speed modulation for generating pulsatile flow and phasic left ventricular volume unloading in a bovine model of chronic ischemic heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):122-31.
78. Iuzzo PA. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology and Devices:* Springer 2015.
79. Leather HA, Segers P, Sun YY, De Ruyter HA, Vandermeersch E, Wouters PF. The limitations of preload-adjusted maximal power as an index of right ventricular contractility. *Anesth Analg.* 2002;95(4):798-804, table of contents.
80. H.A. L. *Right Ventricular Contractile Function.* Leuven University Press: Leuven University; 2005.
81. Kyo S. *Ventricular Assist Devices in Advanced-Stage Heart Failure:* Springer; 2014.
82. Binkley PF, Van Fossen DB, Nunziata E, Unverferth DV, Leier CV. Influence of positive inotropic therapy on pulsatile hydraulic load and ventricular-vascular coupling in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(5):1127-35.
83. Merillon JP, Fontenier G, Lerallut JF, Jaffrin MY, Chastre J, Assayag P, et al. Aortic input impedance in heart failure: comparison with normal subjects and its changes during vasodilator therapy. *Eur Heart J.* 1984;5(6):447-55.
84. Khan Z, Millard RW, Gabel M, Walsh RA, Hoit BD. Effect of congestive heart failure on in vivo canine aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(1):267-72.
85. Kromer EP, Riegger GA. Aortic input impedance in mild to moderate chronic congestive heart failure: lack of interrelation with neurohormonal activation. *Eur Heart J.* 1992;13 Suppl E:113-8.
86. Pepine CJ, Nichols WW, Conti CR. Aortic input impedance in heart failure. *Circulation.* 1978;58(3 Pt 1):460-5.
87. Schmeisser A, Rauwolf T, Groscheck T, Kropf S, Luani B, Tanev I, et al. Pressure-volume loop validation of TAPSE/PASP for right ventricular arterial coupling in heart failure with pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020.
88. Uray KS, Peng Z, Cattano D, Eltzschig HK, Doursout MF. Development of pulmonary fibrosis after heart failure induced by elevated left atrial pressure. *Am J Transl Res.* 2020;12(8):4639-47.
89. Lakshmanan S, Jankowich M, Wu WC, Blackshear C, Abbasi S, Choudhary G. Gender Differences in Risk Factors Associated With Pulmonary Artery Systolic Pressure, Heart Failure, and Mortality in Blacks: Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(1):e013034.

90. Matsushita K, Sakata K, Satoh T, Yoshino H. Estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure and Mortality in Older-Elderly Heart Failure Patients. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(2):323-8.
91. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11(5):e004750.
92. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Fey O, Minami K, Korfer R. Complications of circulatory assist. *Perfusion.* 2000;15(4):327-31.
93. Hsu PL, Parker J, Egger C, Autschbach R, Schmitz-Rode T, Steinseifer U. Mechanical circulatory support for right heart failure: current technology and future outlook. *Artif Organs.* 2012;36(4):332-47.
94. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(20):e578-e622.
95. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(22):2163-72.
96. Akimoto T, Yamazaki K, Litwak P, Litwak KN, Tagusari O, Mori T, et al. Rotary blood pump flow spontaneously increases during exercise under constant pump speed: results of a chronic study. *Artif Organs.* 1999;23(8):797-801.
97. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA.* 2000;283(23):3095-101.
98. Cantillon DJ, Saliba WI, Wazni OM, Kanj M, Starling RC, Tang WH, et al. Low cardiac output associated with ventricular tachyarrhythmias in continuous-flow LVAD recipients with a concomitant ICD (LoCo VT Study). *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(3):318-20.
99. Vollkron M, Schima H, Huber L, Benkowski R, Morello G, Wieselthaler G. Development of a reliable automatic speed control system for rotary blood pumps. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1878-85.
100. Vollkron M, Schima H, Huber L, Benkowski R, Morello G, Wieselthaler G. Development of a suction detection system for axial blood pumps. *Artif Organs.* 2004;28(8):709-16.
101. Vollkron M, Voitl P, Ta J, Wieselthaler G, Schima H. Suction events during left ventricular support and ventricular arrhythmias. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(8):819-25.
102. Vollkron M, Schima H, Huber L, Benkowski R, Morello G, Wieselthaler G. Advanced suction detection for an axial flow pump. *Artif Organs.* 2006;30(9):665-70.
103. Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Fujii Y, Takewa Y, Umeki A, et al. Novel Rotational Speed Modulation System Used With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(5):1488-95.
104. Weber H. Herzinsuffizienz, Vom Symptom zum Therapie-Erfolg. Wien, Österreich: SpringerVerlag/Wien; 2008.

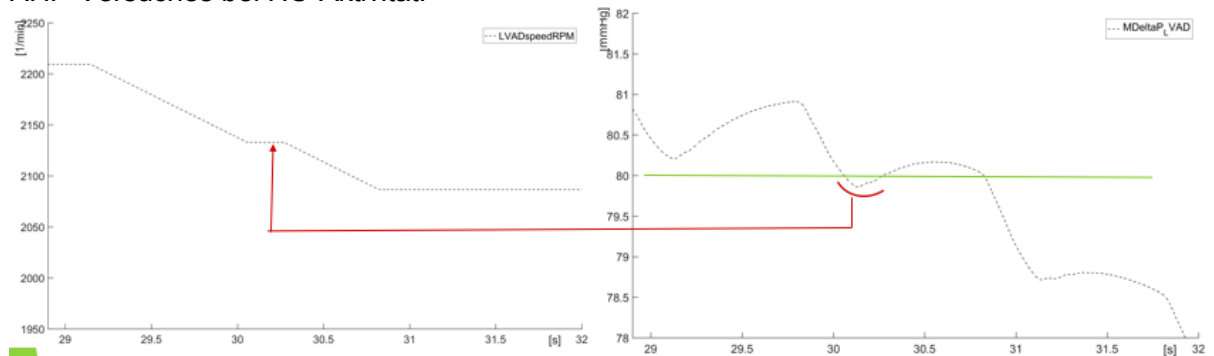
## 12 Anhang

Abbildung 12-1: Graph zur Volumenflussänderung der RHF-Versuche bei HC-Aktivität.



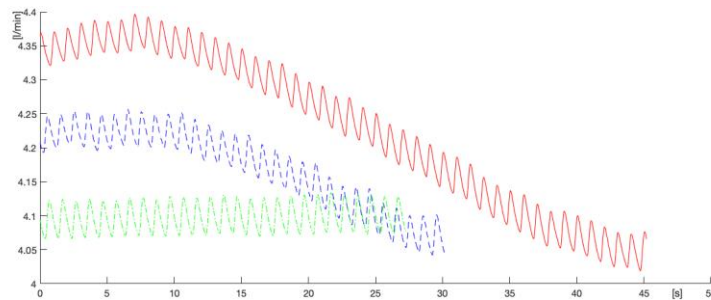
x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Volumenfluss in l/min, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Steigerung auf 2400 rpm (erster beat: 3,03 l/min, letzter beat: 3,25 l/min, Mittelwert: 3,28 l/min), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch Steigerung auf 2300 rpm (erster beat: 2,94 l/min, letzter beat: 3,48 l/min, Mittelwert: 3,30 l/min), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Steigerung 2250 rpm (erster beat: 3,17 l/min, letzter beat: 3,60 l/min, Mittelwert: 3,41 l/min), magenta/ Punkt-Linie: 4. Versuch Steigerung 2210 rpm (erster beat: 3,07 l/min, letzter beat: 3,48 l/min, Mittelwert: 3,46 l/min), senfgelb/ durchgezogene&dicke Linie: 5. Versuch Steigerung 2200 rpm (erster beat: 3,02 l/min, letzter beat: 3,75 l/min, Mittelwert: 3,44 l/min).

Abbildung 12-2: Graphen zur Drehzahl- und Druckdifferenzänderung des vierten RHF-Versuches bei HC-Aktivität.



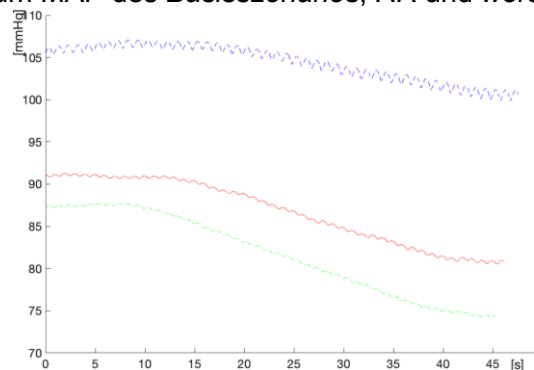
Jeweils nur gestrichelte Linie: vierter Versuch mit Steigerung auf 2210 rpm dargestellt mit Vergrößerung auf Zeit zwischen 29 und 32 Sekunden –x-Achse (beide Graphen): Zeit in Sekunden, y-Achse (Graph links): Umdrehungen in 1/min, (Graph rechts): Druckdifferenz in mmHg, grüne Markierung rechts im Bild ist die  $M\Delta P$  Grenze von 80 mmHg, die innerhalb der Diastole bei 30,25 Sec. unterschritten wird, roter Pfeil zeigt diese Unterschreitung in einer Drehzahlstufe/-plateau bei knapp 2140 rpm.

Abbildung 12-3: Graph zur Volumenflussänderung der *worsened LHF*-Versuche bei HC-Aktivität.



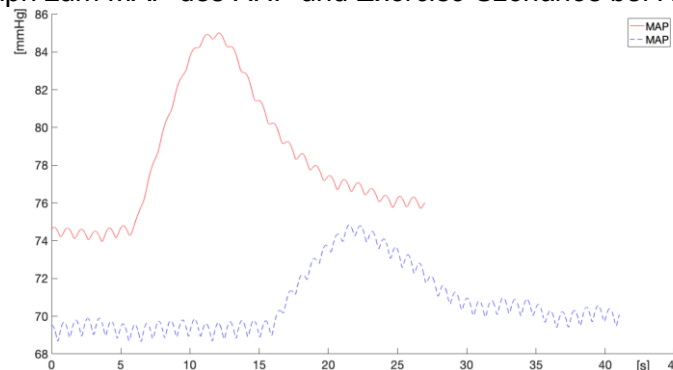
x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Druckdifferenz in mmHg, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2400 rpm (erster beat: 4,37 l/min, letzter beat: 4,07 l/min, Mittelwert: 4,23 l/min), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2300 rpm (erster beat: 4,21 l/min, letzter beat: 4,07 l/min, Mittelwert: 4,17 l/min), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 2200 rpm (erster beat: 4,09 l/min, letzter beat: 4,10 l/min, Mittelwert: 4,10 l/min).

Abbildung 12-4: Graph zum MAP des *Basisszenarios*, *RR* und *worsened LHF* bei HC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: mittlerer aortaler Druck in mmHg (MAP), rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einer LV Kontraktilität von 0.07V (erster beat: 90,97 mmHg, letzter beat: 80,95 mmHg, Mittelwert: 86,78 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einer LV Kontraktilität von 0.12V (erster beat: 105,63 mmHg, letzter beat: 100,96 mmHg, Mittelwert: 104,38 mmHg), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einer LV Kontraktilität von 0.05V (erster beat: 87,27 mmHg, letzter beat: 74,38 mmHg, Mittelwert: 81,74 mmHg).

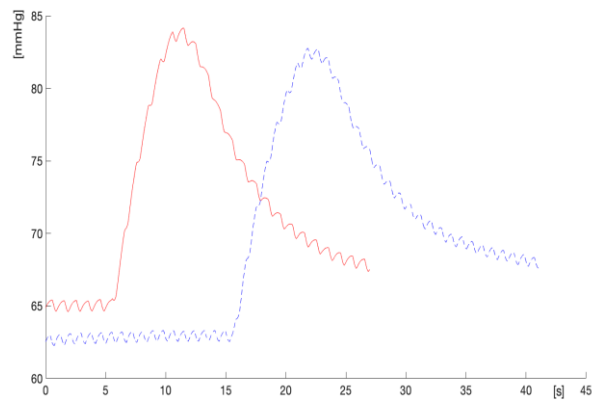
Abbildung 12-5: Graph zum MAP des *RHF* und *Exercise Szenarios* bei HC-Aktivität.



x-Achse: Zeitangabe in Sekunden, y-Achse: aortaler Druck in mmHg, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Rechtsherzversagen (erster beat: 74,49 mmHg, letzter beat: 75,99 mmHg, Mittelwert: 78,30 mmHg), blaue/ gestrichelte Linie: 2. Versuch Exercise (erster beat: 69,12 mmHg, letzter beat: 70,05 mmHg, Mittelwert: 70,73 mmHg).

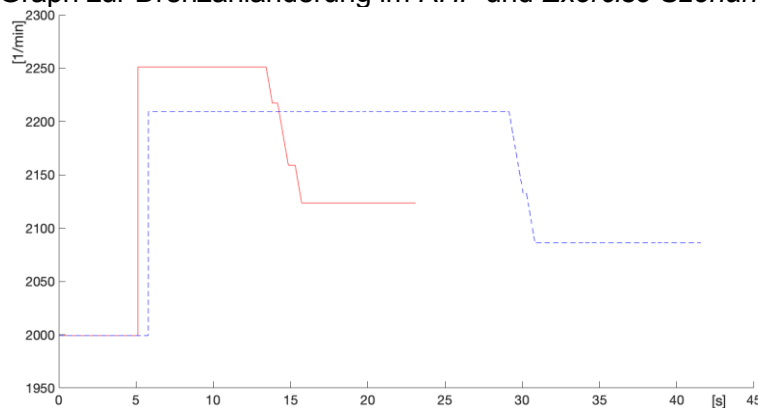


Abbildung 12-6: Graph zur Druckdifferenzänderung des *RHF* und *Exercise Szenarios* bei HC-Aktivität.



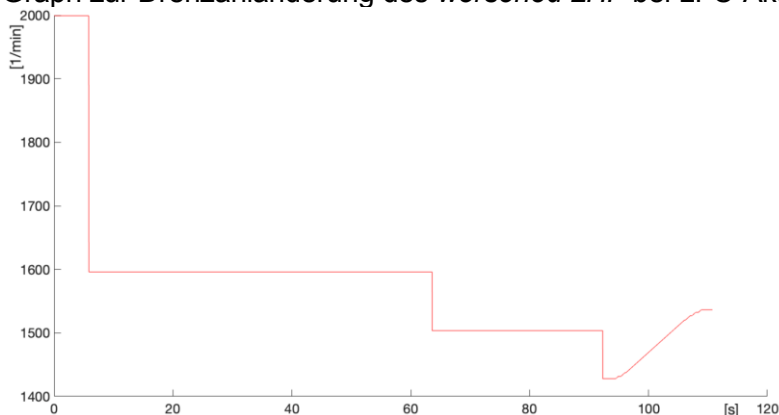
x-Achse: Zeitangabe in Sekunden, y-Achse: Druckdifferenz zwischen linkem Ventrikel und Aorta in mmHg, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch Rechtsherzversagen (erster beat: 65,12 mmHg, letzter beat: 67,47 mmHg, Mittelwert: 72,29 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch Exercise (erster beat: 62,71 mmHg, letzter beat: 67,62 mmHg, Mittelwert: 69,30 mmHg).

Abbildung 12-7: Graph zur Drehzahländerung im *RHF* und *Exercise Szenario* bei HC-Aktivität.



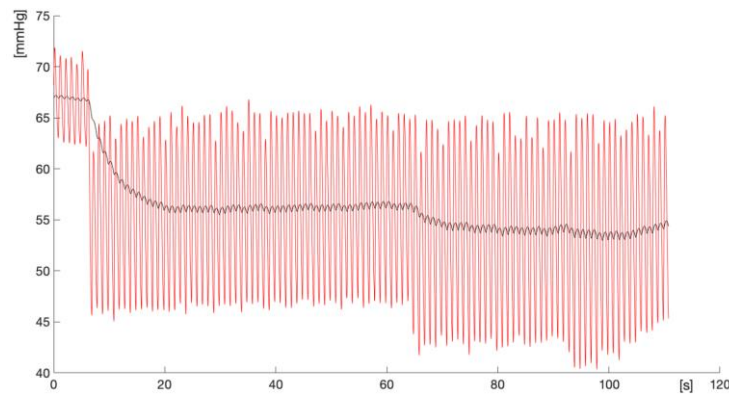
x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Umdrehungen in 1/min. rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit Steigerung auf 2250 rpm (erster beat: 1999 rpm, letzter beat: 2124 rpm, Mittelwert: 2148 rpm), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit Steigerung auf 2210 rpm (erster beat: 1999 rpm, letzter beat: 2086 rpm, Mittelwert: 2146 rpm).

Abbildung 12-8: Graph zur Drehzahländerung des *worsened LHF* bei LFC-Aktivität.



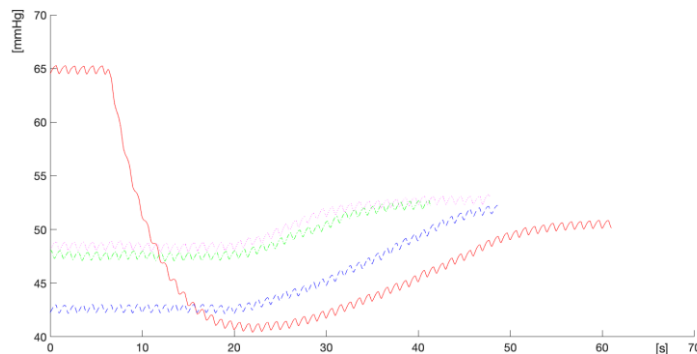
x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Drehzahl in Umdrehungen pro Minute, rote/durchgezogene Linie: worsened LHF Versuch (erster beat: 2000 rpm, letzter beat: 1574,33 rpm, Mittelwert: 2293 rpm). LFC Aktivität erst bei 1430 rpm einsetzend.

Abbildung 12-9: Graph zum aortalen und mittleren aortalen Druckänderung im *worsened LHF* bei LFC-Aktivität.



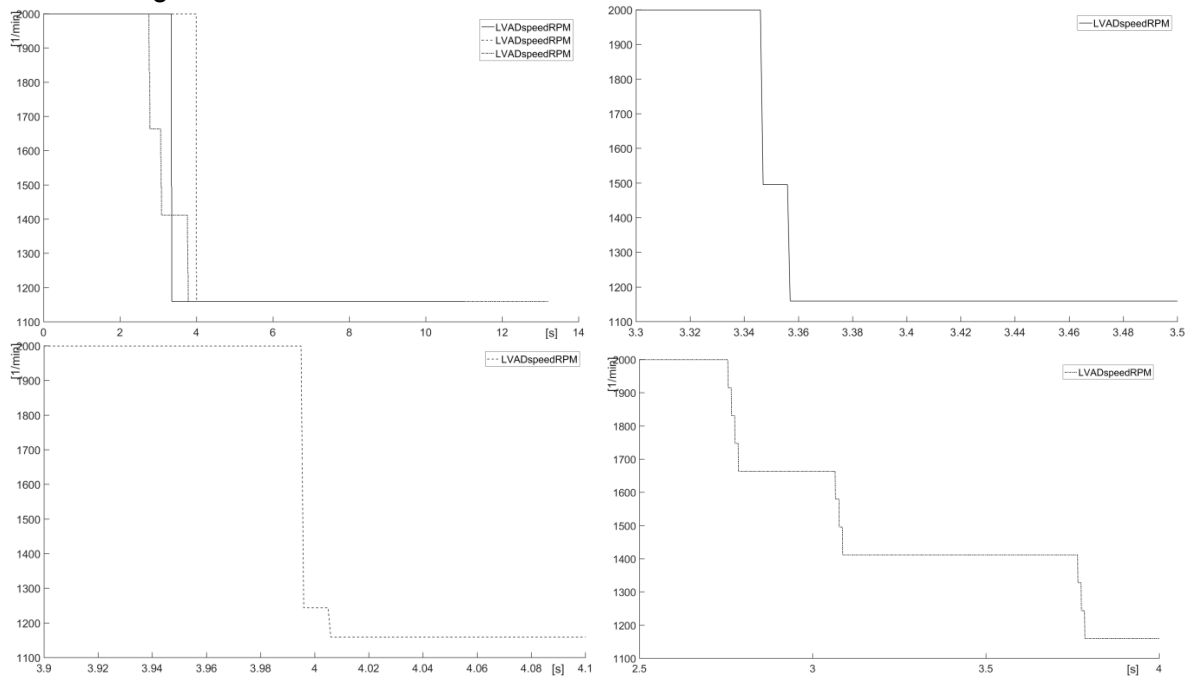
x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: aortaler und mittlerer aortaler Druck in mmHg (AoP, MAP), beide durchgezogenen Linien: *worsened LHF* Versuch, rote/durchgezogene Linie: AoP (erster beat: 69,60 mmHg, letzter beat: 56,17 mmHg, Mittelwert: 55,79 mmHg), schwarze/durchgezogene Linie: MAP (erster beat: 66,97 mmHg, letzter beat: 54,75 mmHg, Mittelwert: 56,34 mmHg).

Abbildung 12-10: Graph zur Druckdifferenzänderung der *Basisszenario*-Versuche bei LFC-Aktivität.



x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Druckdifferenz in mmHg, rote/durchgezogene Linie: 1. Versuch mit einer Therapiedrehzahl anfänglichen Drehzahl von 2000 rpm danach 1500 rpm (erster beat: 64,54 mmHg, letzter beat: 50,54 mmHg, Mittelwert: 48,26 mmHg), blaue/gestrichelte Linie: 2. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 1600 rpm, zuvor 2000 rpm (erster beat: 42,28 mmHg, letzter beat: 51,96 mmHg, Mittelwert: 45,31 mmHg), grüne/Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 1700 rpm, zuvor 2000 rpm (erster beat: 47,73 mmHg, letzter beat: 52,43 mmHg, Mittelwert: 49,07 mmHg), magenta/ Punkt-Linie: 4. Versuch mit einer Therapiedrehzahl von 1720 rpm, zuvor 2000 rpm (erster beat: 48,12 mmHg, letzter beat: 52,98 mmHg, Mittelwert: 50,27 mmHg).

Abbildung 12-11: Graphen zur Drehzahländerung und Zoomansicht mit unterschiedlichen SC-Senkungsraten bei SC-Aktivität.



Graphen x-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Drehzahl in Umdrehungen pro Minute,  
 durchgezogene Linie: 1. Versuch Senkungsgwindigkeit -504 rpm/s, gestrichelte Linie: 2. Versuch Senkungsgwindigkeit - 756 rpm/s, Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Senkungsgwindigkeit – 84 rpm/s  
 erste Reihe links: alle drei Versuche in einer Übersicht,  
 erste Reihe rechts: Zoom auf 3,3 – 3,5 Sec. der durchgezogenen Linie: 1. Versuch Senkungsgwindigkeit -504 rpm/s  
 zweite Reihe links: Zoom auf 3,9 – 4,1 Sec. der gestrichelten Linie: 2. Versuch Senkungsgwindigkeit -756 rpm/s  
 zweite Reihe rechts: Zoom auf 2,5 – 4 Sec. der Strich-Punkt-Linie: 3. Versuch Senkungsgwindigkeit -84 rpm/s